

GUÍA DE MEDIOS DE CONTRASTE EN CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

Dr. Nicolás Ignacio Jaramillo Gómez, MD.

Introducción

Los agentes de contraste radiográficos intravasculares, hacen que las estructuras vasculares y cardiacas se tornen visibles y se incrementa así la absorbancia de los rayos X de los fluidos internos, y por ende la densidad radiográfica de las estructuras luminarias.

En teoría, las estructuras cardiovasculares pueden ser registradas en imágenes por decrecer su densidad de rayos X. Esta característica viene tratándose mediante al uso de gases como el dióxido de carbón como agente de contraste.

La absorbancia de los rayos X de un agente intravascular de contraste debe ser lo suficientemente mayor que la de la sangre para incrementar la densidad radiográfica del vaso a un valor de 10% más que el grosor completo del tejido atravesado por el rayo X.

Alcance y objetivo

Se llevó a cabo una revisión completa y una puesta al día sobre el uso de los medios de contraste en Cardiología Intervencionista, describiendo los aspectos básicos de las características tanto físicas como químicas de los diferentes medios de contraste que existen como opción hoy en el campo de la medicina y que se usan en los diversos exámenes de imagenología en el sistema cardiovascular, cubriendo todos los aspectos sobre seguridad, reacciones adversas y generando recomendaciones las cuales se clasifican de acuerdo con niveles de evidencia y clases de recomendaciones.

La guía está dirigida al Médico Radiólogo Intervencionista General, al Cardiólogo Intervencionista y al Cardiólogo Imagenólogo.

Fuentes de búsqueda

1. RIMA, Red Informática de Medicina Avanzada.

Tipo de consulta: medios de contraste en el intervencionismo cardiovascular, una puesta al día. Límite de periodo: cinco años. Todos los idiomas. Todo tipo de estudio. Todo tipo de edades. Medicina Basada en Evidencia.

Fecha de consulta: 16/Abr/2010.

2. Cardiología. Braunwald's Heart Disease, 8ª. Edición.

3. Intervencionismo Cardiológico. TOPOL, 5ª. Edición.

4. Ruiz Morillo A, Morillo Z LE. Epidemiología Clínica. Investigación Clínica Aplicada (libro).

5. Guías Colombianas de Cardiología. Síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Revista Colombiana de Cardiología, 2008.

Desarrollo histórico de los medios de contraste

En los años 50, para la realización de una angiografía selectiva de las arteria coronarias, se introdujo un medio conformado por sodio y sales de meglumina del ácido diatrizoico, constituyéndose así el medio de contraste original, el cual era característicamente iónico y se clasificaba como un medio de alta osmolalidad (OMA) (> 1.700 mOsm), lo que

está entre cinco a ocho veces por encima de la osmolalidad de la sangre.

Posteriormente, a inicios de los años 70, aparecieron los medios de contraste de baja osmolalidad (OMB) (< 850 mOsm), lo cual fue posible por la modificación de una cadena lateral de ácido benzoico con una molécula amida, y así se dio origen a una molécula no iónica.

Con el uso de estas sustancias se producían altas tasas de efectos adversos como náuseas, vómito, dolor torácico y reacciones anafilactoides.

Con la llegada de la Cardiología Intervencionista en los años 80, el uso de grandes cantidades de medio de contraste se hizo inminente, y esto obligó al desarrollo de nuevos medios de contraste con un mejor comportamiento, más seguros y mejor tolerados por los pacientes que fueran expuestos a éstos. Se desarrolló un dímero mono-aminoácido, con dos anillos tri-ionizados benzoicos que ambos fueron ligados para crear un dímero no iónico.

Para los años 90, más específicamente en 1996, salió al mercado un medio de contraste iso-osmolar, (300 mg/mL), el cual se convirtió en uno de más seguros y con menores efectos adversos para la realización de angiografías.

Figura 1. Estructura química y clasificación del medio de contraste.

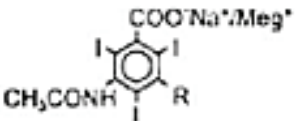
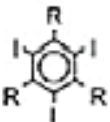
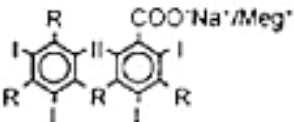
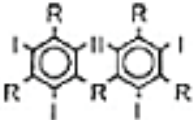
Molecular structure	Decade	Examples
	1950s	Ionic monomer Diatrizoate Iothalamate
	1980s	Nonionic monomer Iopamidol Iohexol Ioversol
	1980s	Ionic dimer Ioxaglate
	1990s	Nonionic dimer Iodixanol (Iotro'an)

Fig.1. Chemical structures and classification of contrast media. (From Davidson C, Stacul F, McCullough PA, et al. Contrast medium use. Am J Cardiol 2006;98(Suppl):42K-58K; with permission).

Características de los medios de contraste

Los agentes de contraste angiográficos deben reunir los siguientes criterios generales:

1. Estar a la temperatura del cuerpo, tener una viscosidad similar a la de la sangre, administrados de manera intravascular, y probablemente ser una solución acuosa parecida a la del plasma sanguíneo.
2. Contener un elemento con número atómico lo suficientemente alto en una concentración adecuada para proporcionar una absorbancia de rayos X que al menos sea 10% mayor que la de la sangre.
3. Tener constituyentes biocompatibles, con mínimos efectos deletéreos en las concentraciones requeridas y que el cuerpo pueda eliminarlos fácilmente (1).

Clasificación de los medios de contraste

De acuerdo con la capacidad de disociación

Las sustancias que se utilizan en Radiología como medios de contraste, se clasifican de acuerdo con las características de disociación al disolverse en el agua. Así, sustancias iónicas se disocian en partículas o iones, pero ocurre lo contrario en las sustancias clasificadas como no iónicas.

De acuerdo con la osmolalidad

Ésta se entiende como la cantidad de partículas disueltas en un kilogramo de agua. Con base en esto se puede clasificar en:

- Osmolalidad muy alta: alrededor de 2.000 mOsm/kg (seis veces la del plasma).

- Osmolalidad no muy alta: entre 600 y 800 mOsm/kg.
- Iso- osmolalidad: similar a la del plasma (300 mOsm/kg).

Todos los medios de contraste se componen de uno o dos anillos de benceno, por lo que también se clasifican en monómeros y dímeros, y cada anillo consta de tres átomos de yodo; para los monómeros son triyodados y para los dímeros hexayodados.

El elemento fundamental de todos los medios de contraste es el yodo que por su número atómico alto absorbe radiaciones y es el responsable de las imágenes radiopacas.

De acuerdo con la viscosidad

Este es un factor fundamental en los medios de contraste, ya que la viscosidad depende del roce de las partículas disueltas en la solución y de su número y tamaño.

La viscosidad de los medios de contraste es mayor que la de la sangre y ofrece resistencia al flujo, factor que puede reducirse al calentar el medio de contraste a una temperatura de 37 grados centígrados.

Clasificación y características desde la visión de osmolalidad

Sustancias iónicas de osmolalidad alta

Éstas se clasifican en monómeras y triyodadas, y fueron introducidas en los años 50 por Swick, Wallingford y Hoppe (2).

Además del yodo están compuestas por un ácido, sales y excipientes.

El primer ácido que se usó fue el acetrizoico, y en la actualidad se emplea el diatrizoico o amidotrizoico. Así mismo, se usa el isómero

del diatrizoico que es el iotalámico, y otros ácidos como el el ioxitalámico y el metrizoico. En cuanto a sales, se emplean el sodio y la metilglucamina o meglumina.

De otra parte, los excipientes que más se utilizan para mantener un pH similar al de la sangre son el Trometanol, el Edetato (EDTA) cálcico disódico y el ácido clorhídrico o hidróxido de sodio. No obstante, el citrato de sodio o el edetato disódico, se retiró como excipiente porque disminuía los iones del calcio por su acción quelante, lo que aumentaba la presencia de fibrilación ventricular en el curso de las coronariografías.

Hoy día los de mayor aplicación son el diatrizoato de sodio y la metilglucamina en solución acuosa al 76%, cuya osmolalidad es de 2.100 mOsm/kg y viscosidad de 18 cP a 20 grados centígrados que disminuye a 9 cP a 37 grados.

Se conocen por sus nombres comerciales como: Urografina[®], Urovideo[®], Hypaque-76[®], Renografin[®], MD-76[®].

Medios de contraste con osmolalidad no muy alta no iónicos

Después de los aportes de Hillal (3) en el campo de los medios de contraste, se hicieron esfuerzos para reducir la osmolalidad con el objetivo de disminuir los efectos adversos. En 1968, el investigador Torsten Almen, radiólogo sueco, al sustituir el grupo carboxilo del anillo del benceno de los contrastes iónicos con una amida que no ioniza, logró obtener un medio con menor cantidad de partículas en la solución acuosa, al que se conoce como metrizamida (Amipaque[®]). Más tarde, en 1978, se mejoraron las condiciones de este medio de contraste ya que en la fórmula se le introdujeron tres grupos muy hidrofílicos (4) dándole paso a los productos comercializados con los nombres de: Iopa-

midol[®], Iohexol[®], Ultravist[®], Ioversol Iomeprol[®] e Iopentol[®].

La osmolalidad de estos medios está alrededor de 800 mOsm/kg y su viscosidad de 20 cP a 20 grados centígrados, que baja a 9,5 cP a 37 grados de temperatura.

Medios de contraste con osmolalidad no muy alta, iónicos

Se utilizó el ácido loxáglico buscándose una menor osmolalidad, y se le unieron dos anillos de benceno para así obtener un compuesto dímero con seis átomos de yodo. Así mismo, se sustituyó el grupo carboxílico de uno de los anillos benceno por una amida, sosteniéndose el otro con la sal sódica en una proporción de 1:2.

Su conformación es iónica porque se disocia en dos partículas, su osmolalidad es de 600 mOsm/kg y su viscosidad de 15,7 a 20 grados y 7,5 cP a 37 grados. Se comercializa con el nombre de Hexabrix[®].

Medios de contraste iso-osmolares

Años más tarde, se introdujo el Iodixanol, que es un dímero con seis átomos de yodo, de constitución no iónica; ambos grupos carboxílicos de los núcleos del benceno están sustituidos por amidas. Su concentración es de 320 mg de yodo por mL, su osmolalidad de 290 mOsm/kg y su viscosidad de 25,4 cP y de 11,4 cP a 20 y 37 grados, respectivamente. Su nombre comercial es Visipaque[®]. Existe, además, otro producto similar, Iotrolán, cuyo nombre comercial es (Isovist[®]), que presenta una concentración de 300 mg de yodo con osmolalidad de 320 mOsm/kg y viscosidad de 16,4 cP y 8,1 cP a 20 y 37 grados, respectivamente.

Tabla No. 1 Características de Agentes Radiocontrastantes

TABLE 20-4		Characteristics of Radiocontrast Agents					
Compound	Brand Name	Osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	Viscosity at 37°C	Iodine (mg/ml)	Sodium (mEq/liter)	Additives	Side Effects Profile
High Osmolar Ionic Agents							
Sodium diatrizoate	Hypaque	1690	9.0	37.0	160	Calcium disodium EDTA	Electrophysiologic (++++) Hemodynamic (++++) Anticoagulant (++++) Nephrotoxicity (+++) Allergic (+++)
Sodium meglumine diatrizoate	Renografin	1940	8.4	370	160	Sodium citrate, disodium EDTA	
Nonionic or Low Osmolar Agents							
Ioxaglate	Hexabrix	600	7.5	320	150	Calcium disodium EDTA	Electrophysiologic (+) Hemodynamic (+) Anticoagulant (+) Nephrotoxicity (+) Allergic (+)
Iohexol	Omnipaque	844	10.4	350	5	Tromethamine calcium disodium EDTA	
Iopamidol	Isovue	790	9.4	370	2	Tromethamine calcium disodium EDTA	
Ioversol	Optiray	702	5.8	320	2	Tromethamine calcium disodium EDTA	
Iodixanol	Visipaque	290	11.8	320	19	Tromethamine calcium disodium EDTA + 0.15 mEq/liter calcium	

+++ = common; ++ = occasional; + = infrequent; + = rare; EDTA = ethylene diaminetetraacetic acid (a divalent cation chelating agent).

Modified from Hill J, Lambert C, Pepine C: Radiographic contrast agents. In Pepine C, Hill J, Lambert C (eds): *Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp 182-194.

Modified from Hill J, Lambert C, Pepine C: Radiographic contrast agents. In Pepine C, Hill J, Lambert C (eds): *Diagnostic and Therapeutic Cardiac Catheterization*. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp 182-194.

Medios de contraste alternos al uso de medios yodados en Cardiología

Gadolinios

Son de amplio uso en imágenes de resonancia magnética, por sus pocos efectos adversos mayores en pacientes con y sin daño renal pre-existente. Este medio de contraste contiene gadolinio, un particular y poderoso elemento metálico paramagnético el cual se

une a un agente quelante. El gadopentetato de dimeglumina tiene suficiente densidad radiográfica para permitir la visualización con equipos de sustracción digital; por lo tanto, se describe como un agente de contraste para uso alternativo en exámenes donde se realizan angiografías con sustracciones digitales en territorios vasculares (5-9).

El uso de uno de los gadolinios más seguros, como el Dotaren.

Agentes de contraste para ultrasonido

Se indican para mejorar el delineamiento de los bordes del endocardio en pacientes con dificultades técnicas en el examen ecocardiográfico. Se ha demostrado que incrementan la seguridad y la reproducibilidad de la estimación de la función, tanto global como regional, del ventrículo izquierdo en reposo y en ejercicio.

Para que una cavidad sea opacificada por un agente de contraste, las microburbujas deben ser tan pequeñas y estables que puedan pasar a través de la circulación pulmonar. Microburbujas de 4 a 5 μm en diámetro, son lo suficientemente pequeñas como para atravesar la microcirculación. Cuando éstas se exponen al ultrasonido crean oscilaciones y, a su vez, señales acústicas. Usualmente son microburbujas de perfluorocarbono o hexafluoride sulfuro que se empaquetan con una coraza de lípidos, polímero, galactosa, surfactante y albúmina, o una combinación de los anteriores (10).

El reporte de efectos adversos con esta clase de contraste, es muy bajo. Los eventos fatales están en aproximadamente 1/500.000; por lo tanto, se define como un procedimiento seguro.

CO₂ como contraste

Se ha usado tanto solo como combinado con medios de contraste convencionales yodados a fin de bajar la dosis de los agentes yodados. Además de ser efectivo, es un método seguro y no produce riesgo de embolia gaseosa. El CO₂ es veinte veces más difusible que el O₂ en sangre, por lo que rápidamente se combina con los buffer sanguíneos y facilita así su transporte al pulmón, donde es eliminado (11).

Efectos adversos asociados a los medios de contraste

Los efectos adversos desencadenados por la administración de medios de contraste se relacionan con las propiedades físico-químicas.

De otra parte, las respuestas tempranas a su exposición se clasifican como: idiosincráticas y químico-tóxicas (12). Las primeras son reacciones anafilactoides que ocurren de forma impredecible e independiente de la dosis o la concentración o del tipo de medio utilizado. La naturaleza de la reacción parece corresponder a aumentos de mediadores de vasodilatación, incluyendo la histamina.

A medida que se ha mejorado la osmolalidad de los diferentes medios de contraste estas reacciones se presentan con menor frecuencia, y es así como la incidencia de eventos oscila entre 0,05% a 0,1% (13).

Por su parte, las reacciones químico-toxicas, guardan relación con las dosis y la estructura molecular y físico-química del medio de contraste. Dichas reacciones son más comunes y muy dependientes de los pacientes expuestos y los factores relacionados con el procedimiento.

En la *tabla 2* se muestran los eventos por reacción idiosincrática y químico-tóxica más comunes.

Tabla No. 2 Eventos comunes por reacción idiosincrática y químico-tóxica.

Idiosincráticas	Químico-tóxicas
1. Náuseas	Náusea
2. Broncoespasmo / sibilancias	Vomito
3. Angioedema	<i>Flushing</i>
4. Edema laríngeo	Dolor durante la inyección
5. Hipotensión / <i>shock</i>	Nefrotoxicidad*: se ha establecido una fórmula (14) con base en el grado de enfermedad renal crónica, con la que se puede calcular una dosis máxima. (5 X kg de peso corporal) ----- Creatinina sérica (mg/dL)

* Nota: el riesgo de nefrotoxicidad y su manejo se tratará con mayor amplitud en las guías de protección renal.

De otra parte, en el plano cardiaco, los estados de hipertonicidad de los medios generan: bradicardia sinusal, bloqueo cardiaco, prolongación del QT y QRS, depresión del ST, inversión de onda T gigante, disminución de la contractilidad ventricular, disminución de la presión sistólica, e incremento de la presión tele-diastólica del ventrículo izquierdo. Por otro lado, en 0,5% de los casos, en especial cuando se usa un medio de contraste iónico, se produce taquicardia y fibrilación ventricular (15).

Conceptos generales de seguridad en el uso de los medios de contraste

1. Los medios de contraste no iónicos, de bajo peso o iso-osmolares son cinco a diez veces más seguros que los medios iónicos de alta osmolalidad.
2. Tanto los medios ionizados de baja osmolalidad como los gadolinios, se asocian con una frecuencia de efectos adversos muy baja (0,15% para los contrastes de baja osmolalidad y 0,04% para el contraste de gadolinios).
3. La mayoría de los efectos adversos son leves y pueden manejarse en la misma sala de procedimientos.

4. Las reacciones mayores que ponen en peligro la vida del paciente son muy escasas. La incidencia de las reacciones severas con medios no iónicos es de 0,04% y las muy severas son del orden de 0,004%.

5. Para minimizar el riesgo es importante identificar a quienes tengan un riesgo incrementado de sufrir tales efectos adversos.

6. Deben seguirse los pasos indicados para reducir las reacciones al medio de contraste.

Recomendaciones para la identificación de pacientes con riesgo elevado de sufrir reacción al medio de contraste

Clase I

1. Historia de reacciones previas a los medios de contraste.
2. Pacientes asmáticos.
3. Pacientes con problemas renales.
4. Pacientes diabéticos.
5. Pacientes que se encuentren en régimen medicamentoso con metformina.

Recomendaciones para pacientes con riesgo elevado de presentar reacciones al medio de contraste (15, 16), cuando hay una historia clara de reacciones previas

Clase I

1. Determinar la naturaleza exacta de la reacción.

Percepcarse del medio de contraste usado en esa ocasión.

Reexaminar la necesidad del uso del medio de contraste a utilizar y ver la posible alternativa de emplear otro método diagnóstico.

Establecer el riesgo beneficio de la exposición al medio de contraste.

En personas con múltiples alergias documentadas o incluso una simple alergia, el riesgo aumenta y, es preciso averiguar la posibilidad de cruces en la reactividad de este paciente.

2. En caso de que el estudio sea inminente y necesario.

Clase IIa

1. Usar un medio de contraste diferente al que se utilizó cuando se produjo la reacción adversa, no iónico de baja osmolalidad o iso- osmolar. (Nivel de evidencia B).
2. Monitorizar permanentemente al paciente.
3. Dejar en observación al paciente como mínimo durante treinta minutos luego del procedimiento.
4. Tener a la mano cánulas y carro de paro con los diferentes medicamentos de uso en emergencias.

Recomendaciones para pacientes asmáticos.

El asmático incrementa seis veces las reacciones adversas durante la exposición a medios de contraste no iónicos de baja osmolalidad o iso-osmolares, y diez veces cuando se exponen a medios de alta osmolalidad.

Clase I

1. Se debe diferenciar entre enfermedad obstructiva pulmonar y un verdadero cuadro de asma (Nivel de evidencia A).
2. Determinar si el proceso de asma está bien controlado, ya que si aún persisten estados de sibilancias o dificultad respiratoria, se suspende r el estudio hasta obtener mejoría clínica (Nivel de evidencia A).
3. Si hay inminente necesidad del procedimiento se usan medios de contraste no iónicos de baja osmolalidad o iso-osmolares , manteniendo una estrecha vigilancia sobre el paciente, hasta un mínimo de treinta minutos luego de terminar el procedimiento (Nivel de evidencia A).
4. Contar con carro de paro adecuado cerca del paciente durante la observación (Nivel de evidencia A).

Clase IIb

No hay evidencia concluyente que indique que el uso de esteroides profilácticos sea beneficioso en la prevención de las reacciones severas a los medios de contraste (17, 18).

Recomendaciones para pacientes con enfermedad renal, diabetes mellitus y condiciones asociadas a mala función renal

1. En presencia de mala función renal, todos los medios de contraste, incluidos el gadolinio y los contrastes no iónicos de baja osmolalidad e iso osmolares, son nefróticos.
2. El riesgo de nefrotoxicidad se relaciona con la existencia y el compromiso previo de la función renal, la dosis del medio y el estado de hidratación. Adi-

cionalmente, la asociación con diabetes conlleva un riesgo significativo.

3. La falla cardiaca congestiva y la edad avanzada (mayores de 70 años) son factores concurrentes que propician el desarrollo de nefrotoxicidad (19-21).
4. En todos los pacientes que serán expuestos a un medio de contraste y tengan historia de enfermedad renal o diabetes, es imperativo contar con una medida reciente de filtración glomerular (o al menos una determinación de creatinina como mínimo requisito).
5. La medida de filtración glomerular es requisito para todos los pacientes que se someterán a procedimientos angiográficos en los cuales se usará un promedio alto en volumen de medios de contraste por vía arterial.
6. Las guías internacionales establecen que el valor de 60 mL/min/1,73 m² es el punto de corte para definir la función renal adecuada.

Clase I (19-20)

1. Reexaminar la necesidad del procedimiento a la luz del concepto riesgo/beneficio. Si el procedimiento es inminente, cabe tener en cuenta (Nivel de evidencia A):
 - a. Usar la menor dosis de medio de contraste monomérico de baja osmolalidad no iónico o iso- osmolar no iónico dimérico.
 - b. Evaluar y determinar una excelente hidratación antes y después del procedimiento, tanto de forma oral como vía venosa, en caso de altas dosis de contraste vía arterial.

Clase IIb

Hay insuficiente evidencia para determinar si algún tratamiento farmacológico reduce la incidencia de nefrotoxicidad., El uso de N-acetil-cisteína (vía oral y/o venosa, soluciones bicarbonatadas, diálisis) (Nivel de evidencia B).

Recomendaciones para pacientes bajo régimen con Metformina

La metformina se excreta exclusivamente por el riñón y su acumulación puede conducir a una acidosis láctica. Por esta razón, alguna evidencia asocia este fenómeno con el uso de medios de contraste iodados en pacientes que ingieren Metformina.

Clase I

1. No es necesario suspender la metformina después del uso del medio de contraste en pacientes que tienen una creatinina o una filtración glomerular mayor a de 60 mL/min (Nivel de evidencia A).

2. Si la creatinina o la filtración glomerular están por debajo de la referencia normal, la decisión de suspender por 48 horas se toma de acuerdo con el criterio del médico de referencia (Nivel de evidencia B).

Lecturas recomendadas

ESUR Guidelines on contrast media. European Society of Urogenital Radiology. Versión 6.0.

Royal College of Radiologist. Standards for intravascular contrast agent administration to adult patients. Second edition.

Ruiz AM, Morillo LE. Desarrollo de guías de práctica clínica. Epidemiología Clínica, Investigación clínica aplicada. Bogotá: Editorial Médica Panamericana, cuarta reimpresión; 2009. p. 374-92.

Bibliografía

1. Schulbert M, Wolf S. Cardiac Imaging 1991.
2. Grainger RG. Intravascular contrast media - the past, the present and the future. *Br J Radiol* 1982; 55: 1-18.
3. Hilal SK. Hemodynamic changes associated with the intra-arterial injection of contrast media. *Radiology* 1965; 86: 615-633.
4. Felder E, Pitre S, Tirone P. Pre-clinical studies with a new anionic contrast agent. *Il Farmaco* 1977; 11: 835-844.
5. Haustein J, Niendorf HP, Krestin G et al. Renal tolerance of gadolinium-DTPA/dimeglumine in patients with chronic renal failure. *Invest Radiol* 1992; 27: 153-156.
6. Arsenaul TM, King BF, Marsh JW et al. Systemic gadolinium toxicity in patients with renal insufficiency and renal failure: retrospective analysis of an initial experience. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 1150-1154.
7. Fobbe F, Wacker F, Wagner S. Arterial angiography in high-kilovoltage technique with gadolinium as the contrast agent: first clinical experience. *Eur Radiol* 1996; 6: 224-229.
8. Kaufman JA, Geller SC, Waltman AC. Renal insufficiency: gadopentetate dimeglumine as a radiographic contrast agent during peripheral vascular interventional procedures. *Radiology* 1996; 198: 579-581.
9. Spinosa DJ, Matsumoto AH, Hagspiel KD, Angle JF, Hartwel GD. Gadolinium-based contrast agents in angiography and interventional radiology. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 1403-1409.
10. Lepper W, Belcik T, Wei, et al. Myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 2004; 109: 3132.
11. Pérez L, Lecannelier E, Fernández A, Parra J, Aburto G, Robles I. Renal angioplasty with stent using CO2 as contrast medium. Report of one case. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 365-369.
12. Pollack HM. History of iodinated contrast media. In: Thomsen HS, Muller RN, Mattrey RF, editors. *Trends in contrast media*. Berlin: Springer Verlag 1999. pP. 1-19.
13. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and non-ionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; 175: 621-628.
14. Topol. *Textbook of Interventional Cardiology*. 5th. TH Edition. 2008.. Chapter 4 ; 2008. p.Pag 87.
15. Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine. 8th Edition. TH Chapter 20; Edition . 2008. Chapter 20 ; p.Pag 471.
16. Hunt CH, Hartman RP, Hesley GK. Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: retrospective review of 456,930 doses. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 1124-1127.
17. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW, Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology. Prevention of generalized reactions to contrast media: a consensus report and guidelines. *Eur Radiol* 2001; 11: 1720--1728.

18. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11: 1267--1275.
19. Morcos SK. Prevention of contrast media nephrotoxicity – the story so far. *Clin Radiol* 2004; 59: 381–389.
20. Morcos SK. Prevention of contrast media nephrotoxicity following angiographic procedures. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 13–23.
21. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999; 9: 1602--1613.
22. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ; Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491--499.
23. Laskey W, Aspelin, P, Davidson C, et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus undergoing coronary angiographic procedures. *Am Heart J* 2009; 158: 822--828.
24. Van der Molen AJ, Thomsen HS, Morcos SK; Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Effects of contrast media on thyroid function in adults. *Eur Radiol* 2004; 14: 902--907.
25. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Drug Safety Update. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/Publications/Safetyguidance/Drug-SafetyUpdate/CON068297> (last accessed Fecha de acceso: 25/07/2010).
26. Hoffmann R, Lethen H, Marxick A T, Amese M, Fioreti P, et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiogram. *Am Coll Cardiol* 1996; 27 (2): 330-6.
27. Main ML, Grayburn PA. Clinical applications of transpulmonary contrast echocardiography. *Am Heart J*. 1999; 137: 144.
28. Kaul S, Senior R, Ditrich H, Raval U, Khattar R, Lahiri A. Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography: comparison with 99 Tc sesta MIBI sestamibi single photon emission computed tomography. *Circulation* 1997; 96: 785-792.