

ASOCIACION ESPAÑOLA
DE FARMACEUTICOS
DE HOSPITALES

# FARMACIA HOSPITALARIA XXXII

**Editores:**
N. V. Jiménez Torres
A. Domínguez-Gil Hurle
M. V. Calvo Hernández

Tomo I

# APLICACION DE UN PLAN DE MUESTREO AL CONTROL DE LA DISPENSACION EN DOSIS UNITARIA

**A. Sanz, C. García*, M. Irubarren, M. L. Vilella, M. J. Yurrebaso y C. Lacasa**

Servicio de Farmacia. Hospital Civil Bilbao.
* Departamento de Informática.

## NTRODUCCION

El control de calidad es un conjunto de procedi-ientos y técnicas, aplicados sobre un proceso, que tan de reconocer y minimizar los errores sistemá-os y aleatorios producidos en el mismo.

Los principios del control de calidad se remontan 924, cuando el doctor Walter A. Shewhart, de los oratorios de la Bell Telephone, aplicó por prime-vez un gráfico estadístico de control de calidad a oductos manufacturados.

Al principio de la década de los 40 se inicia el arrollo y uso de tablas de muestreo para la ins-cción de aceptación, como alternativa a una revi-ón del 100 por 100, que permitiera controlar la ca-ad de un gran número de unidades. En este senti-o el Departamento de Defensa Norteamericano blica la Norma Militar 105 (Military Standard 105, IL-STD 105), a raíz de las voluminosas adquisicio-y el posterior control que sobre ellas debe efec-r.

Desde 1977, en el Hospital de Basurto e Bilbao 1 camas) se ha implantado el Sistema de Distribu-ón de Medicamentos en Dosis Unitaria (SDMDU) n la actualidad funcionan con este sistema 625 mas que fueron informatizadas en 1986.

Diariamente se lleva a cabo un control del llenado los carros de dosis unitaria mediante una inspec-n del 100 por 100 de la medicación, disponiendo las 625 camas de tres farmacéuticos y cuatro auxiliares de farmacia. En situaciones especiales, como bajas por enfermedad no cubiertas, averías del sistema informático o ciertos períodos vacacionales, surge la imposibilidad de llevar a cabo satisfactoriamente una inspección del 100 por 100. Esta problemática nos ha llevado a adoptar un plan de muestreo para la inspección de los carros de dosis unitaria. Hemos optado por la Norma MIL-STD 105, citada anteriormente, por su fácil comprensión, su aceptación más o menos universal en otros campos (se ha convertido en norma para la inspección por atributos en toda la industria norteamericana y la Organización Europea para el Control de Calidad empieza a adoptar esta norma que en diversos países tiene ya carta de naturaleza) y porque las instrucciones para su aplicación la hacen bastante flexible para poderla adaptar a nuestras necesidades.

## METODO

En el Servicio de Farmacia las órdenes médicas son grabadas en terminal, individualmente para cada paciente, por farmacéuticos y personal administrativo, siendo éstas últimas revisadas y validadas por farmacéuticos. Una vez introducidas todas las órdenes, se generan dos listados por cada unidad de enfermería, uno de preparación de la medicación y otro de revisión para una posterior comprobación de la medicación que se envía.

# APLICACION DE UN PLAN DE MUESTREO AL CONTROL DE LA DISPENSACION EN DOSIS UNITARIA

**A. Sanz, C. García*, M. Irubarren, M. L. Vilella, M. J. Yurrebaso y C. Lacasa**

Servicio de Farmacia. Hospital Civil Bilbao.
* Departamento de Informática.

## NTRODUCCION

El control de calidad es un conjunto de procedi-entos y técnicas, aplicados sobre un proceso, que ratan de reconocer y minimizar los errores sistemá-cos y aleatorios producidos en el mismo.

Los principios del control de calidad se remontan 1924, cuando el doctor Walter A. Shewhart, de los boratorios de la Bell Telephone, aplicó por prime-vez un gráfico estadístico de control de calidad a oductos manufacturados.

Al principio de la década de los 40 se inicia el arrollo y uso de tablas de muestreo para la ins-cción de aceptación, como alternativa a una revi-ón del 100 por 100, que permitiera controlar la ca-dad de un gran número de unidades. En este senti-, el Departamento de Defensa Norteamericano blica la Norma Militar 105 (Military Standard 105, IL-STD 105), a raíz de las voluminosas adquisicio-y el posterior control que sobre ellas debe efec-ar.

Desde 1977, en el Hospital de Basurto e Bilbao 41 camas) se ha implantado el Sistema de Distribu-ón de Medicamentos en Dosis Unitaria (SDMDU) n la actualidad funcionan con este sistema 625 mas que fueron informatizadas en 1986.

Diariamente se lleva a cabo un control del llenado los carros de dosis unitaria mediante una inspec-ón del 100 por 100 de la medicación, disponiendo las 625 camas de tres farmacéuticos y cuatro auxiliares de farmacia. En situaciones especiales, como bajas por enfermedad no cubiertas, averías del sistema informático o ciertos períodos vacacionales, surge la imposibilidad de llevar a cabo satisfactoriamente una inspección del 100 por 100. Esta problemática nos ha llevado a adoptar un plan de muestreo para la inspección de los carros de dosis unitaria. Hemos optado por la Norma MIL-STD 105, citada anteriormente, por su fácil comprensión, su aceptación más o menos universal en otros campos (se ha convertido en norma para la inspección por atributos en toda la industria norteamericana y la Organización Europea para el Control de Calidad empieza a adoptar esta norma que en diversos países tiene ya carta de naturaleza) y porque las instrucciones para su aplicación la hacen bastante flexible para poderla adaptar a nuestras necesidades.

## METODO

En el Servicio de Farmacia las órdenes médicas son grabadas en terminal, individualmente para cada paciente, por farmacéuticos y personal administrativo, siendo éstas últimas revisadas y validadas por farmacéuticos. Una vez introducidas todas las órdenes, se generan dos listados por cada unidad de enfermería, uno de preparación de la medicación y otro de revisión para una posterior comprobación de la medicación que se envía.

El presente trabajo se divide en dos partes, en una primera fase determinamos el porcentaje medio de errores en la dispensación por farmacia a través del SDMDU, con una inspección del 100 por 100 de la medicación, dato que nos permitirá fijar un estándar de calidad para el SDMDU en nuestro Servicio de Farmacia. En una segunda fase aplicamos un plan de muestreo, la norma MIL-STD 105, definido a partir del estándar de calidad obtenido en la primera fase.

## FASE 1.—DETERMINACION DEL ESTANDAR DE CALIDAD EN LA DISPENSACION POR FARMACIA A TRAVES DEL SDMU

Efectuamos un seguimiento, durante 20 días, de los errores en la dispensación de medicamentos por SDMDU en dos unidades de enfermería (10 días en una unidad policlínica y 10 días en una unidad de cardiología), para seleccionar posteriormente los errores atribuibles al Servicios de Farmacia.

El seguimiento fue realizado por un farmacéutico, para lo cual se desplazó los días en estudio a la unidad de enfermería correspondiente, con un listado de revisión y las órdenes médicas llegadas al Servicio de Farmacia con posterioridad al llenado de los carros de dosis unitaria. En la unidad de enfermería se procedió, junto a una enfermera, a repasar la medicación enviada, investigando y anotando los posibles errores. En la Tabla I se recogen el total de errores de dispensación atribuibles al Servicio de Farmacia, desglosados por días, durante el período estudiado. Estos datos son tratados posteriormente con un gráfico de control de porcentajes (Figuras 1 y 2), a fin de detectar cuáles de ellos no son representativos.

En la gráfica de la figura 1 se expresa un límite de control situado en % medio + 3 σ% medio (σ% medio = desviación tipo de una distribución binomial expresada en porcentaje), el cual delimita un intervalo de confianza de tipo conservador. Se investigarán todos los puntos que aparezcan en la parte superior del límite de control, a fin de determinar si es posible atribuirlos a una causa conocida; en caso afirmativo se procederá a eliminar la causa, y tras la exclusión de los puntos fuera de la línea de control, se calculará un porcentaje medio de error revisado.

Factores del gráfico de control de porcentajes de error:

— Porcentaje medio de error:

$$\% \text{ medio} = \frac{100 \times \Sigma \text{ errores}}{\Sigma \text{ núm. de camas}} = \frac{100 \times 28}{500} = 5$$

— Límite de control:

$$\% \text{ medio} + 3\,\sigma\% \text{ medio} = 5{,}6 + 3\,\frac{\sqrt{\% \text{ medio} \times (100 - \% \text{ medio})}}{\sqrt{\Sigma \text{ camas}}} = 8{,}68$$

El límite de control de la gráfica 1 revela cin casos de desviación, correspondientes a los días 1 II, 18/II, 19/II, 20/II y 2/IV. Tras investigar, pa cada uno de estos días la causa de la desviación, d terminados el origen de cuatro de ellos que corr ponden a los días 16/II, 18/II, 19/II y 20/II duran los cuales no es posible realizar una revisión del 10 por 100 de la medicación por avería del ordenado quedando sin definir la causa del día 2/IV. Determ nando el origen de la desviación para estos cuatr puntos, recalculamos un nuevo porcentaje medi

TABLA I

**ERRORES DE DISPENSACION EN EL SDMDU DURANT UN PERIODO DE 20 DIAS SOBRE UNA MEDIA DE 25 CAMAS POR DIA (500 ESTANCIAS INSPECCIONADAS)**

| Fecha | N.º de errores | % de error |
|---|---|---|
| 16-2-87 | 4 | 16 |
| 17-2-87 | 0 | 0 |
| 18-2-87 | 3 | 12 |
| 19-2-87 | 3 | 12 |
| 20-2-87 | 3 | 12 |
| 23-2-87 | 2 | 8 |
| 24-2-87 | 1 | 4 |
| 25-2-87 | 0 | 0 |
| 26-2-87 | 1 | 4 |
| 27-2-87 | 0 | 0 |
| 23-3-87 | 1 | 4 |
| 24-3-87 | 1 | 4 |
| 25-3-87 | 2 | 8 |
| 26-3-87 | 0 | 0 |
| 27-3-87 | 0 | 0 |
| 30-3-87 | 1 | 4 |
| 31-3-87 | 1 | 4 |
| 1-4-87 | 2 | 8 |
| 2-4-87 | 3 | 12 |
| 3-4-87 | 0 | 0 |

El presente trabajo se divide en dos partes, en una primera fase determinamos el porcentaje medio de errores en la dispensación por farmacia a través del SDMDU, con una inspección del 100 por 100 de la medicación, dato que nos permitirá fijar un estándar de calidad para el SDMDU en nuestro Servicio de Farmacia. En una segunda fase aplicamos un plan de muestreo, la norma MIL-STD 105, definido a partir del estándar de calidad obtenido en la primera fase.

## FASE 1.—DETERMINACION DEL ESTANDAR DE CALIDAD EN LA DISPENSACION POR FARMACIA A TRAVES DEL SDMU

Efectuamos un seguimiento, durante 20 días, de los errores en la dispensación de medicamentos por SDMDU en dos unidades de enfermería (10 días en una unidad policlínica y 10 días en una unidad de cardiología), para seleccionar posteriormente los errores atribuibles al Servicios de Farmacia.

El seguimiento fue realizado por un farmacéutico, para lo cual se desplazó los días en estudio a la unidad de enfermería correspondiente, con un listado de revisión y las órdenes médicas llegadas al Servicio de Farmacia con posterioridad al llenado de los carros de dosis unitaria. En la unidad de enfermería se procedió, junto a una enfermera, a repasar la medicación enviada, investigando y anotando los posibles errores. En la Tabla I se recogen el total de errores de dispensación atribuibles al Servicio de Farmacia, desglosados por días, durante el período estudiado. Estos datos son tratados posteriormente con un gráfico de control de porcentajes (Figuras 1 y 2), a fin de detectar cuáles de ellos no son representativos.

En la gráfica de la figura 1 se expresa un límite de control situado en % medio + 3 σ% medio (σ% medio = desviación tipo de una distribución binomial expresada en porcentaje), el cual delimita un intervalo de confianza de tipo conservador. Se investigarán todos los puntos que aparezcan en la parte superior del límite de control, a fin de determinar si es posible atribuirlos a una causa conocida; en caso afirmativo se procederá a eliminar la causa, y tras la exclusión de los puntos fuera de la línea de control, se calculará un porcentaje medio de error revisado.

Factores del gráfico de control de porcentajes de error:

— Porcentaje medio de error:

$$\% \text{ medio} = \frac{100 \times \Sigma \text{ errores}}{\Sigma \text{ núm. de camas}} = \frac{100 \times 28}{500} = 5,6$$

— Límite de control:

$$\% \text{ medio} + 3\,\sigma\% \text{ medio} = 5,6 + 3 \frac{\sqrt{\% \text{ medio} \times (100 - \% \text{ medio})}}{\sqrt{\Sigma \text{ camas}}} = 8,68$$

El límite de control de la gráfica 1 revela cinco casos de desviación, correspondientes a los días 16/II, 18/II, 19/II, 20/II y 2/IV. Tras investigar, para cada uno de estos días la causa de la desviación, determinados el origen de cuatro de ellos que corresponden a los días 16/II, 18/II, 19/II y 20/II durante los cuales no es posible realizar una revisión del 100 por 100 de la medicación por avería del ordenador, quedando sin definir la causa del día 2/IV. Determinando el origen de la desviación para estos cuatro puntos, recalculamos un nuevo porcentaje medio

TABLA I

**ERRORES DE DISPENSACION EN EL SDMDU DURANTE UN PERIODO DE 20 DIAS SOBRE UNA MEDIA DE 25 CAMAS POR DIA (500 ESTANCIAS INSPECCIONADAS)**

| Fecha | N.º de errores | % de error |
|---|---|---|
| 16-2-87 | 4 | 16 |
| 17-2-87 | 0 | 0 |
| 18-2-87 | 3 | 12 |
| 19-2-87 | 3 | 12 |
| 20-2-87 | 3 | 12 |
| 23-2-87 | 2 | 8 |
| 24-2-87 | 1 | 4 |
| 25-2-87 | 0 | 0 |
| 26-2-87 | 1 | 4 |
| 27-2-87 | 0 | 0 |
| 23-3-87 | 1 | 4 |
| 24-3-87 | 1 | 4 |
| 25-3-87 | 2 | 8 |
| 26-3-87 | 0 | 0 |
| 27-3-87 | 0 | 0 |
| 30-3-87 | 1 | 4 |
| 31-3-87 | 1 | 4 |
| 1-4-87 | 2 | 8 |
| 2-4-87 | 3 | 12 |
| 3-4-87 | 0 | 0 |

con la exclusión de los mismos, al que llamamos porcentaje medio revisado:

$$\% \text{ medio revisado} = \frac{100 \times (28 - 13)}{500 - 100} = 3{,}75$$

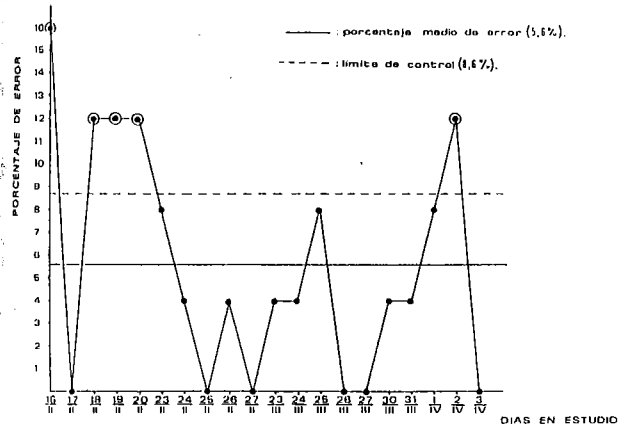



FIGURA 1

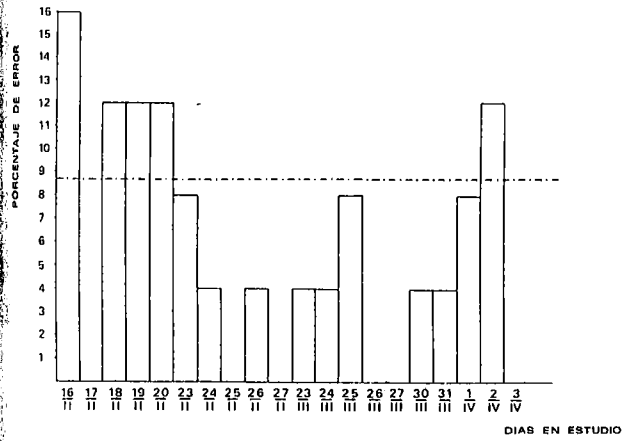



FIGURA 2

El porcentaje medio revisado nos permite fijar un valor estándar de calidad. Según Bertrand L. Hasen (1), el rendimiento, sin un objetivo, es por lo general un 25 por 100 más pobre que operando con un objetivo en las mismas condiciones de trabajo. Así, es preferible fijar el estándar de calidad en el 80 por 100 de la media histórica ajustada. En nuestro caso, fijamos el estándar de calidad en 3 (80 por 100 de 3,75).

## FASE II.—APLICACION DE LA NORMA NORMA MIL-STD 105.

Durante 15 días, sobre un total de 250 camas, aplicamos un plan de muestreo obtenido de la norma MIL-STD 105. Para ello definimos, previamente, el valor de tres parámetros:

1. Nivel de Calidad Aceptable (NCA):

Corresponde al máximo porcentaje de unidades defectuosas alcanzable por la media del proceso para poder considerar a éste último satisfactorio desde el punto de vista de la inspección por muestreo.

Para fijar un valor de NCA existen varios métodos, nosotros optamos por el uso de valores históricos. Usamos el estándar de calidad, obtenido en la primera parte del estudio (3), para definir el NCA. Finalmente asignamos un valor de 2,5 al NCA por ser el número más próximo a 3 contemplado por las tablas de la MIL-STD 105.

2. Nivel de inspección:

La norma MIL-STD 105 contempla tres niveles relativos de inspección.

| Nivel de inspección | Cantidad relativa de inspección |
|---|---|
| I | Mitad de lo normal |
| II | Normal |
| III | Doble de lo normal |

Optamos por el nivel III por ser el más exigente.

3. Tipo de muestreo

Utilizamos un muestreo aleatorio simple.

con la exclusión de los mismos, al que llamamos porcentaje medio revisado:

$$\% \text{ medio revisado} = \frac{100 \times (28 - 13)}{500 - 100} = 3{,}75$$

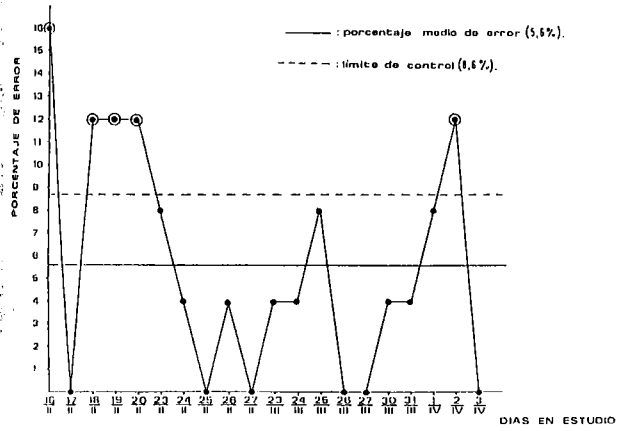



FIGURA 1

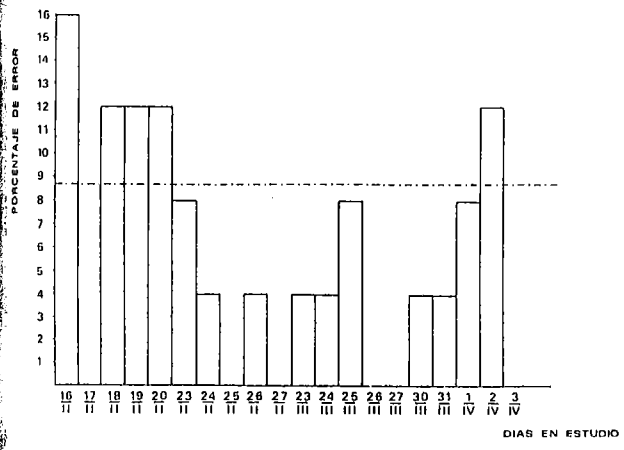



FIGURA 2

El porcentaje medio revisado nos permite fijar un valor estándar de calidad. Según Bertrand L. Hasen (1), el rendimiento, sin un objetivo, es por lo general un 25 por 100 más pobre que operando con un objetivo en las mismas condiciones de trabajo. Así, es preferible fijar el estándar de calidad en el 80 por 100 de la media histórica ajustada. En nuestro caso, fijamos el estándar de calidad en 3 (80 por 100 de 3,75).

## FASE II.—APLICACION DE LA NORMA NORMA MIL-STD 105.

Durante 15 días, sobre un total de 250 camas, aplicamos un plan de muestreo obtenido de la norma MIL-STD 105. Para ello definimos, previamente, el valor de tres parámetros:

1. Nivel de Calidad Aceptable (NCA):

Corresponde al máximo porcentaje de unidades defectuosas alcanzable por la media del proceso para poder considerar a éste último satisfactorio desde el punto de vista de la inspección por muestreo.

Para fijar un valor de NCA existen varios métodos, nosotros optamos por el uso de valores históricos. Usamos el estándar de calidad, obtenido en la primera parte del estudio (3), para definir el NCA. Finalmente asignamos un valor de 2,5 al NCA por ser el número más próximo a 3 contemplado por las tablas de la MIL-STD 105.

2. Nivel de inspección:

La norma MIL-STD 105 contempla tres niveles relativos de inspección.

| Nivel de inspección | Cantidad relativa de inspección |
|---|---|
| I | Mitad de lo normal |
| II | Normal |
| III | Doble de lo normal |

Optamos por el nivel III por ser el más exigente.

3. Tipo de muestreo

Utilizamos un muestreo aleatorio simple.

## DEFINICION DE PLANES DE MUESTREO POR UNIDAD DE ENFERMERIA

Para cada plan de muestreo tendremos un número de unidades a examinar, así como un número e aceptación y otro de rechazo que corresponden, respectivamente, al núm,ero máximo de errores para poder aceptar el lote y al número mínimo para rechazarlo.

A continuación tenemos los planes de muestreo definidos a partir de las tablas II y III:

TABLA II

**LETRAS CODIGO PARA DETERMINACION DE LA MAGNITUD MUESTRAL***

| Tamaño del lote | Letra código |
|---|---|
| 2 a 8 | B |
| 9 a 15 | C |
| 16 a 25 | D |
| 26 a 50 | E |
| 51 a 90 | F |
| 91 a 150 | G |

TABLA III

**DEFINICION DEL PLAN DE MUESTREO PARA UN «NIVEL DE CALIDAD ACEPTABLE» DE 2,5***

| Letra código | Tamaño muestral | Ac[1] | Re[2] |
|---|---|---|---|
| B | 3 | 0 | 1 |
| C | 5 | 0 | 1 |
| D | 8 | 0 | 1 |
| E | 13 | 1 | 2 |
| F | 20 | 1 | 2 |
| G | 32 | 2 | 3 |

1 AC = Número de aceptación.
2 Número de rechazo.

— Unidad de psiquiatría (ESCUZA I):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 20 |
| Número de camas a inspeccionar | 8 |
| Número de aceptación | 0 |
| Número de rechazo | 1 |

— Unidad policlínica (ESCUZA II):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 30 |
| Número de camas a inspeccionar | 13 |
| Número de aceptación | 1 |
| Número de rechazo | 2 |

— Unidad de medicina interna I (SAN PELAYO I):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 22 |
| Número de camas a inspeccionar | 8 |
| Número de aceptación | 0 |
| Número de rechazo | 1 |

— Unidad de medicina interna II (SAN PELAYO II):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 22 |
| Número de camas a inspeccionar | 8 |
| Número de aceptación | 0 |
| Número de rechazo | 1 |

— Unidad de traumatología I (AZTARAIN I):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 35 |
| Número de camas a inspeccionar | 13 |
| Número de aceptación | 1 |
| Número de rechazo | 2 |

— Unidad de traumatología II (AZTARAIN II):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 35 |
| Número de camas a inspeccionar | 13 |
| Número de aceptación | 1 |
| Número de rechazo | 2 |

— Unidad de rehabilitación I (AMPUERO I):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 36 |
| Número de camas a inspeccionar | 13 |
| Número de aceptación | 1 |
| Número de rechazo | 2 |

— Unidad de rehabilitación II y ginecología (AMPUERO II):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 47 |
| Número de camas a inspeccionar | 13 |
| Número de aceptación | 1 |
| Número de rechazo | 2 |

Debido a que los contenedores de medicación, a examinar, deben ser elegidos aleatoriamente, se solicitó al Servicio de Informática de nuestro Hospital la elaboración de un programa destinado a señalar sobre los listados de revisión las camas a examinar. En la figura 3 podemos ver un ejemplo del mismo.

Cuando exista discordancia, tanto cualitativa como cuantitativa, entre la medicación de los contenedores y el listado de revisión, se considera como un error. Si el número de errores es igual o inferior al número de aceptación del plan de muestreo correspondiente se acepta el lote, en el caso de que

## DEFINICION DE PLANES DE MUESTREO POR UNIDAD DE ENFERMERIA

Para cada plan de muestreo tendremos un número de unidades a examinar, así como un número e aceptación y otro de rechazo que corresponden, respectivamente, al núm,ero máximo de errores para poder aceptar el lote y al número mínimo para rechazarlo.

A continuación tenemos los planes de muestreo definidos a partir de las tablas II y III:

TABLA II

**LETRAS CODIGO PARA DETERMINACION DE LA MAGNITUD MUESTRAL***

| Tamaño del lote | Letra código |
|---|---|
| 2 a 8 | B |
| 9 a 15 | C |
| 16 a 25 | D |
| 26 a 50 | E |
| 51 a 90 | F |
| 91 a 150 | G |

TABLA III

**DEFINICION DEL PLAN DE MUESTREO PARA UN «NIVEL DE CALIDAD ACEPTABLE» DE 2,5***

| Letra código | Tamaño muestral | Ac[1] | Re[2] |
|---|---|---|---|
| B | 3 | 0 | 1 |
| C | 5 | 0 | 1 |
| D | 8 | 0 | 1 |
| E | 13 | 1 | 2 |
| F | 20 | 1 | 2 |
| G | 32 | 2 | 3 |

1 AC = Número de aceptación.
2 Número de rechazo.

— Unidad de psiquiatría (ESCUZA I):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 20 |
| Número de camas a inspeccionar | 8 |
| Número de aceptación | 0 |
| Número de rechazo | 1 |

— Unidad policlínica (ESCUZA II):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 30 |
| Número de camas a inspeccionar | 13 |
| Número de aceptación | 1 |
| Número de rechazo | 2 |

— Unidad de medicina interna I (SAN PELAYO I):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 22 |
| Número de camas a inspeccionar | 8 |
| Número de aceptación | 0 |
| Número de rechazo | 1 |

— Unidad de medicina interna II (SAN PELAYO II):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 22 |
| Número de camas a inspeccionar | 8 |
| Número de aceptación | 0 |
| Número de rechazo | 1 |

— Unidad de traumatología I (AZTARAIN I):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 35 |
| Número de camas a inspeccionar | 13 |
| Número de aceptación | 1 |
| Número de rechazo | 2 |

— Unidad de traumatología II (AZTARAIN II):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 35 |
| Número de camas a inspeccionar | 13 |
| Número de aceptación | 1 |
| Número de rechazo | 2 |

— Unidad de rehabilitación I (AMPUERO I):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 36 |
| Número de camas a inspeccionar | 13 |
| Número de aceptación | 1 |
| Número de rechazo | 2 |

— Unidad de rehabilitación II y ginecología (AMPUERO II):

| | |
|---|---|
| Número total de camas | 47 |
| Número de camas a inspeccionar | 13 |
| Número de aceptación | 1 |
| Número de rechazo | 2 |

Debido a que los contenedores de medicación, a examinar, deben ser elegidos aleatoriamente, se solicitó al Servicio de Informática de nuestro Hospital la elaboración de un programa destinado a señalar sobre los listados de revisión las camas a examinar. En la figura 3 podemos ver un ejemplo del mismo.

Cuando exista discordancia, tanto cualitativa como cuantitativa, entre la medicación de los contenedores y el listado de revisión, se considera como un error. Si el número de errores es igual o inferior al número de aceptación del plan de muestreo correspondiente se acepta el lote, en el caso de que

CHA: 10/09/87 HORA: 11:54:09

Listado días JUEVES

ABELLON: SPE SAN PELAYO PLANTA: 1

S986 JUANA SARDON URIBARRI edad 64 (M) 250887
DH/SPE/102***

PIRMC NOLOTIL 575 MG CAP PO 1 × 2 = 2
TBCC BECOZYME C GRAGEAS PO 1 × 3 = 3

2434 IGNACIO BILBAO MANIEGA edad 85 (H) 130887
DH/SPE/103***

METC400 TAGAMET 400 MG COMP PO 1 × 2 = 2
CLOC VOLTAREN 50 MG COMP 1 × 3 = 3
SPIRC100 ALDACTONE 100 MG COMP PO 1 × 3 = 3

5000 EYGENIA AZCONA LAYA edad 70 (M) 270887 MDH/
/104

FONAIM MONOCID 1 G IM IM 1 × 1 = 1
LORAZC TRANXILLIUM 5 MG COMP PO 1 × 2 = 2
LANSC30 LANTANON 30 MG COMP PO 1 × 1 = 1

4231 ADELAIDA RIVAS MONTES edad 81 (M) 080987
DH/SPE/105

NDOMC INACID 25 MG CAPS PO 2 × 3 = 6

3.—Listado de revisión con indicación de las camas a muestrear (***). (Los nombres de los enfermos son figurados.)

igual o superior al número de rechazo se procederá a una inspección del 100 por 100 del mismo.

## SULTADOS

En la primera fase del estudio obtenemos un valor dio de 3,75 errores de dispensación, atribuibles a macia, por cada 100 camas. En la segunda fase, la aplicación del plan de muestreo, el porcentaje error se reduce a = 3.

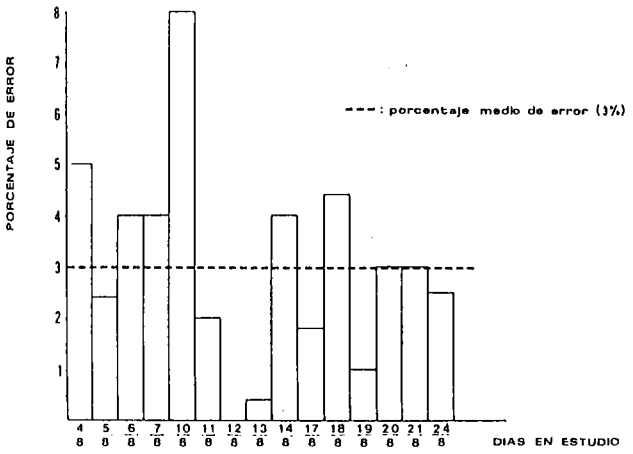



FIGURA 4

## CONCLUSION

Para situaciones excepcionales, como bajas por enfermedad no cubiertas, averías del sistema informático o ciertos períodos vacacionales conflictivos, ante la imposibilidad de llevar a cabo una inspección del 100 por 100 de la medicación, el farmacéutico encargado de la dispensación en dosis unitaria píuede optar por este plan de muestreo. Se obtendrá un porcentaje de error similar al de una inspección del 100 por 100.

## BIBLIOGRAFIA


1. Bertrand, L. H. (1980): «Control de calidad». Ed. Hispano Europea.
2. Cuesta A. G. et al. (1986): «La calidad de la asistencia hospitalaria». Ed. Doyma.
3. Hassall T. H. et al. (1983): «Evaluation of three types of contyrol chart methods in unit dose error monitoring». *Am. J. Hosp. Pharm.*, 40: 970-975.
4. Montojo, C. G. (1987): «Control de calidad en el laboratorio de monitorización». IV Curso de monitorización de medicamentos. Salamanca.

CHA: 10/09/87 HORA: 11:54:09

Listado días JUEVES

BELLON: SPE SAN PELAYO PLANTA: 1

5986 JUANA SARDON URIBARRI edad 64 (M) 250887
DH/SPE/102***

| | | |
|---|---|---|
| PIRMC | NOLOTIL 575 MG CAP | PO 1 × 2 = 2 |
| TBCC | BECOZYME C GRAGEAS | PO 1 × 3 = 3 |

2434 IGNACIO BILBAO MANIEGA edad 85 (H) 130887
DH/SPE/103***

| | | |
|---|---|---|
| METC400 | TAGAMET 400 MG COMP | PO 1 × 2 = 2 |
| CLOC | VOLTAREN 50 MG COMP | 1 × 3 = 3 |
| PIRC100 | ALDACTONE 100 MG COMP | PO 1 × 3 = 3 |

000 EYGENIA AZCONA LAYA edad 70 (M) 270887 MDH/
/104

| | | |
|---|---|---|
| ONAIM | MONOCID 1 G IM | IM 1 × 1 = 1 |
| ORAZC | TRANXILLIUM 5 MG COMP | PO 1 × 2 = 2 |
| ANSC30 | LANTANON 30 MG COMP | PO 1 × 1 = 1 |

231 ADELAIDA RIVAS MONTES edad 81 (M) 080987
DH/SPE/105

| | | |
|---|---|---|
| DOMC | INACID 25 MG CAPS | PO 2 × 3 = 6 |

—Listado de revisión con indicación de las camas a mues-
rear (***). (Los nombres de los enfermos son figurados.)

igual o superior al número de rechazo se proce-
á a una inspección del 100 por 100 del mismo.

## SULTADOS

n la primera fase del estudio obtenemos un valor
dio de 3,75 errores de dispensación, atribuibles a
macia, por cada 100 camas. En la segunda fase,
la aplicación del plan de muestreo, el porcentaje
rror se reduce a = 3.

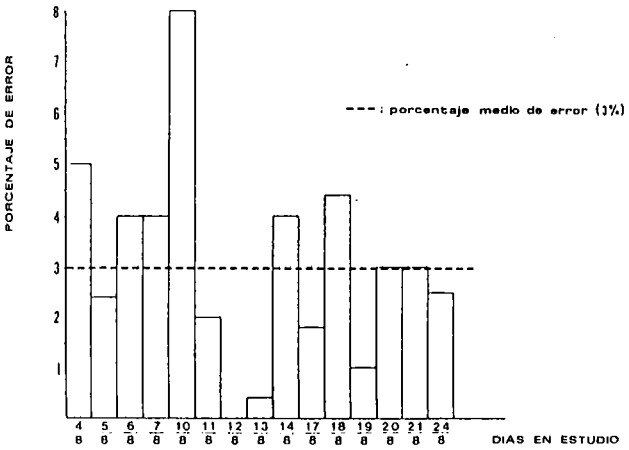



FIGURA 4

## CONCLUSION

Para situaciones excepcionales, como bajas por enfermedad no cubiertas, averías del sistema informático o ciertos períodos vacacionales conflictivos, ante la imposibilidad de llevar a cabo una inspección del 100 por 100 de la medicación, el farmacéutico encargado de la dispensación en dosis unitaria píuede optar por este plan de muestreo. Se obtendrá un porcentaje de error similar al de una inspección del 100 por 100.

## BIBLIOGRAFIA


1. Bertrand, L. H. (1980): «Control de calidad». Ed. Hispano Europea.
2. Cuesta A. G. et al. (1986): «La calidad de la asistencia hospitalaria». Ed. Doyma.
3. Hassall T. H. et al. (1983): «Evaluation of three types of contyrol chart methods in unit dose error monitoring». *Am. J. Hosp. Pharm.*, 40: 970-975.
4. Montojo, C. G. (1987): «Control de calidad en el laboratorio de monitorización». IV Curso de monitorización de medicamentos. Salamanca.

# REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR MEDIOS DE CONTRASTE

**M. Iribarren, A. Aguirrezábal, M. Alonso, R. Ilardia, R. de Miguel, C. Moraleda (*), A. Sanz, C. Lacasa**

Hospital Civil de Bilbao.
Servicios de Farmacia y Radiología (*).

## INTRODUCCION

El objetivo final de un servicio de farmacia hospitalaria es conseguir que los tratamientos farmacológicos sean eficaces, una vez establecidas las funciones básicas de adquisición, fabricación y distribución de medicamentos (1).

La regulación de la Farmacovigilancia en nuestro país viene determinada por la Orden Ministerial del 12 de octubre de 1973, en la que se establece explícitamente la participación de los servicios farmacéuticos hospitalarios, cuyas funciones están cada vez más orientadas hacia la clínica (2).

La reciente publicación de la AEFH (3) trata de sentar las bases de una farmacovigilancia eficaz y esto es imposible sin contar con el farméutico de hospital.

Aparte de la OM, citada anteriormente, en la OM del 17 de enero de 1980, se establece que el farmacéutico a través de la oficina de farmacia colaborará en la asistencia sanitaria en materia de información de medicamentos, farmacovigilancia, promoción de salud y educación sanitaria.

Debemos destacar que el 24 de febrero se constituyó la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, un órgano consultivo creado por Orden de 25 de junio de 1985, publicada el 11 de julio del mismo año (BOE número 165), cuya misión fundamental estriba en asistir al Ministerio de Sanidad y Consumo, y singularmente a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, en cuestiones relativas a los efectos secundarios de los medicamentos, en la que se ha incluido a farmacéuticos de hospital.

Como el fin de la farmacovigilancia es procurar la mayor seguridad posible en el uso de los medicamentos, hay que conseguir los siguientes objetivos:

a) detección de posibles efectos adversos lo más precozmente posible
b) descripción de las nuevas reacciones adversas que puedan detectarse
c) confirmar la relación causa-efecto
d) establecer la frecuencia real de su producción
e) evaluar los factores predisponentes a la aparición de estas reacciones adversas (edad, sexo...).

El estudio de los posibles efectos nocivos de un medicamento comienza casi a la par con el de la actividad farmacológica del mismo (4).

Pero se trata de una actividad muy compleja, multidisciplinar y se necesita formación en algunos aspectos metodológicos (5-9).

Aparte de los diferentes sistemas de detección de reacciones adversas que existen, se ha de hacer frente al problema que supone emitir un juicio de valor donde pueda influir poderosamente la subjetividad.

Por ello se han ideado diversos sistemas para asignar a un determinado fármaco la responsabilidad de un efecto adverso, aunque los más sencillos consisten en el seguimiento de un algoritmo.

Uno de los más completos fue propuesto por Kramer y col. en 1979 (10, 11), que también puede ser aplicado en el ámbito extrahospitalario (12).

# REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR MEDIOS DE CONTRASTE

**M. Iribarren, A. Aguirrezábal, M. Alonso, R. Ilardia, R. de Miguel, C. Moraleda (*), A. Sanz, C. Lacasa**

Hospital Civil de Bilbao.
Servicios de Farmacia y Radiología (*).

## INTRODUCCION

El objetivo final de un servicio de farmacia hospitalaria es conseguir que los tratamientos farmacológicos sean eficaces, una vez establecidas las funciones básicas de adquisición, fabricación y distribución de medicamentos (1).

La regulación de la Farmacovigilancia en nuestro país viene determinada por la Orden Ministerial del 12 de octubre de 1973, en la que se establece explícitamente la participación de los servicios farmacéuticos hospitalarios, cuyas funciones están cada vez más orientadas hacia la clínica (2).

La reciente publicación de la AEFH (3) trata de sentar las bases de una farmacovigilancia eficaz y esto es imposible sin contar con el farméutico de hospital.

Aparte de la OM, citada anteriormente, en la OM del 17 de enero de 1980, se establece que el farmacéutico a través de la oficina de farmacia colaborará en la asistencia sanitaria en materia de información de medicamentos, farmacovigilancia, promoción de salud y educación sanitaria.

Debemos destacar que el 24 de febrero se constituyó la Comisión Nacional de Farmacovigilancia, un órgano consultivo creado por Orden de 25 de junio de 1985, publicada el 11 de julio del mismo año (BOE número 165), cuya misión fundamental estriba en asistir al Ministerio de Sanidad y Consumo, y singularmente a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, en cuestiones relativas a los efectos secundarios de los medicamentos, en la que se ha incluido a farmacéuticos de hospital.

Como el fin de la farmacovigilancia es procurar la mayor seguridad posible en el uso de los medicamentos, hay que conseguir los siguientes objetivos:

a) detección de posibles efectos adversos lo más precozmente posible
b) descripción de las nuevas reacciones adversas que puedan detectarse
c) confirmar la relación causa-efecto
d) establecer la frecuencia real de su producción
e) evaluar los factores predisponentes a la aparición de estas reacciones adversas (edad, sexo...).

El estudio de los posibles efectos nocivos de un medicamento comienza casi a la par con el de la actividad farmacológica del mismo (4).

Pero se trata de una actividad muy compleja, multidisciplinar y se necesita formación en algunos aspectos metodológicos (5-9).

Aparte de los diferentes sistemas de detección de reacciones adversas que existen, se ha de hacer frente al problema que supone emitir un juicio de valor donde pueda influir poderosamente la subjetividad.

Por ello se han ideado diversos sistemas para asignar a un determinado fármaco la responsabilidad de un efecto adverso, aunque los más sencillos consisten en el seguimiento de un algoritmo.

Uno de los más completos fue propuesto por Kramer y col. en 1979 (10, 11), que también puede ser aplicado en el ámbito extrahospitalario (12).

El objetivo de este trabajo es referir la aparición de efectos adversos tras la administración de medios de contraste radiológico.

Los medios de contraste son agentes de diagnóstico que atenúan los rayos X y crean el contraste necesario para visualizar las estructuras de densidades similares del cuerpo sobre radiografías (13). Su valor en ensayos radiológicos es considerable y son generalmente bien tolerados (14).

Las reacciones a medios de contraste iónicos intravasculares se clasifican habitualmente de acuerdo con el tipo de reacción (a) o la severidad de la reacción (b).

a) Los tipos de reacciones adversas incluyen de modo genérico la hipersensibilidad (reacciones idiosincráticas) (15) que puede incluir urticaria, angiocema, prurito generalizado, broncoespasmo, hipotensión, shock. Su etiología no se ha establecido claramente; es posible que estén involucrados diversos mecanismos patogénicos.

Las reacciones no idiosincráticas (16, 17, 18) se atribuyen a la toxicidad inherente del medio de contraste y contenido de cationes (quimiotoxicidad), alta osmolaridad: viscosidad, factor psicógeno y otros factores (19-23), como las dosis utilizadas, vía de administración, situación del paciente. En la tabla I se muestran las situaciones clínicas consideradas como factores de riesgo, en mayor o menor grado, de aparición de reacciones adversas (24).

TABLA I

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL USO DE MEDIOS DE CONTRASTE

| Mayores | Menores |
|---|---|
| 1. Edad | 1. Azotemia |
| 2. R. previa a medios de contraste | 2. Diabetes mellitus |
| 3. Alergia/asma | 3. Deshidratación |
| 4. Transtorno cardiovascular | 4. Descrasia sanguínea |
| | 5. Disproteinemia |
| | 6. Ansiedad |

Las reacciones indiosincráticas a menudo consisten en síntomas anafilactoides, que imitan la hipersensibilidad mediada por Ig E en la que la reacción es inmediata.

Las reacciones no idiosincráticas incluyen dolor vascular en el punto de inyección, náuseas, vómitos, alteración de la función renal, dolor de cabeza, ardor, calor generalizado.

b) Utilizando como criterios de clasificación la severidad, las reacciones se clasifican del modo siguiente (26):

— leves, de corta duración, que no no requieren tratamiento específico. En este grupo se incluyen náuseas, dolor de cabeza, mareos y urticaria. Tienen lugar en un 3-8% de los exámenes de pacientes con administración intravascular de los medios de contrastes iónicos convencionales (26, 27, 28, 29). Las sensaciones de calor y dolor son comunes tras la administración de medios de contraste y no se clasifican generalmente como reacciones adversas.

— Moderadas, que no son una amenaza de vida, pero tienen a menudo mayor duración y requieren intervención terapéutica. Su incidencia es del 1-2% (26-17) e incluyen hipotensión pasajera, brocoespasmo y reacciones cutáneas persistentes.

— Graves o severas, con amenaza de vida; tienen duración variables y requieren tratamiento urgente y hospitalización. Se citan en un 0,01-0,1%.

— Fatales, con una incidencia de 1:40.000 (18).

## MATERIAL Y METODOS

En el Hospital de Basurto, Bilbao, 941 camas, el Servicio de Farmacia se planteó en colaboración con el Servicio de Radiología, realizar un seguimiento de las reacciones adversas producidas por medios de contraste, con ayuda de la Informática en pacientes sometidos a Urografías.

El ensayo se realizó en un total de 815 pacientes (323 mujeres y 492 hombres) durante un año, a los que se practicó urografía intravenosa. Los pacientes presentaban patologías diversas, entre ellas destacamos: cólicos renales, prostatismo, cálculos, tuberculosis renal, carcinomas.

Se utilizaron medios de contraste diferentes:

— Iotalamato de meglumina - SOMBRIL (A)

— Diatrizoato de meglumina y sodio, bajo dos nombres registrados: PIELOGRAF (B) y UROGAFIN (C).

El contenido en iodo y osmolaridad de los mismos se muestra en la tabla II.

Su estructura química es muy similar y se recoge en la figura 1.

Ambos son contrastes iodados monoméricos; al administrarlos en el organismo, la molécula se disocia en un anión con tres átomos de iodo y un catión no radio-

El objetivo de este trabajo es referir la aparición de efectos adversos tras la administración de medios de contraste radiológico.

Los medios de contraste son agentes de diagnóstico que atenúan los rayos X y crean el contraste necesario para visualizar las estructuras de densidades similares del cuerpo sobre radiografías (13). Su valor en ensayos radiológicos es considerable y son generalmente bien tolerados (14).

Las reacciones a medios de contraste iónicos intravasculares se clasifican habitualmente de acuerdo con el tipo de reacción (a) o la severidad de la reacción (b).

a) Los tipos de reacciones adversas incluyen de modo genérico la hipersensibilidad (reacciones idiosincráticas) (15) que puede incluir urticaria, angiocema, prurito generalizado, broncoespasmo, hipotensión, shock. Su etiología no se ha establecido claramente; es posible que estén involucrados diversos mecanismos patogénicos.

Las reacciones no idiosincráticas (16, 17, 18) se atribuyen a la toxicidad inherente del medio de contraste y contenido de cationes (quimiotoxicidad), alta osmolaridad: viscosidad, factor psicógeno y otros factores (19-23), como las dosis utilizadas, vía de administración, situación del paciente. En la tabla I se muestran las situaciones clínicas consideradas como factores de riesgo, en mayor o menor grado, de aparición de reacciones adversas (24).

TABLA I

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL USO DE MEDIOS DE CONTRASTE

| Mayores | Menores |
|---|---|
| 1. Edad | 1. Azotemia |
| 2. R. previa a medios de contraste | 2. Diabetes mellitus |
| 3. Alergia/asma | 3. Deshidratación |
| 4. Transtorno cardiovascular | 4. Descrasia sanguínea |
| | 5. Disproteinemia |
| | 6. Ansiedad |

Las reacciones indiosincráticas a menudo consisten en síntomas anafilactoides, que imitan la hipersensibilidad mediada por Ig E en la que la reacción es inmediata.

Las reacciones no idiosincráticas incluyen dolor vascular en el punto de inyección, náuseas, vómitos, alteración de la función renal, dolor de cabeza, ardor, calor generalizado.

b) Utilizando como criterios de clasificación la severidad, las reacciones se clasifican del modo siguiente (26):

— leves, de corta duración, que no no requieren tratamiento específico. En este grupo se incluyen náuseas, dolor de cabeza, mareos y urticaria. Tienen lugar en un 3-8% de los exámenes de pacientes con administración intravascular de los medios de contrastes iónicos convencionales (26, 27, 28, 29). Las sensaciones de calor y dolor son comunes tras la administración de medios de contraste y no se clasifican generalmente como reacciones adversas.

— Moderadas, que no son una amenaza de vida, pero tienen a menudo mayor duración y requieren intervención terapéutica. Su incidencia es del 1-2% (26-17) e incluyen hipotensión pasajera, brocoespasmo y reacciones cutáneas persistentes.

— Graves o severas, con amenaza de vida; tienen duración variables y requieren tratamiento urgente y hospitalización. Se citan en un 0,01-0,1%.

— Fatales, con una incidencia de 1:40.000 (18).

## MATERIAL Y METODOS

En el Hospital de Basurto, Bilbao, 941 camas, el Servicio de Farmacia se planteó en colaboración con el Servicio de Radiología, realizar un seguimiento de las reacciones adversas producidas por medios de contraste, con ayuda de la Informática en pacientes sometidos a Urografías.

El ensayo se realizó en un total de 815 pacientes (323 mujeres y 492 hombres) durante un año, a los que se practicó urografía intravenosa. Los pacientes presentaban patologías diversas, entre ellas destacamos: cólicos renales, prostatismo, cálculos, tuberculosis renal, carcinomas.

Se utilizaron medios de contraste diferentes:

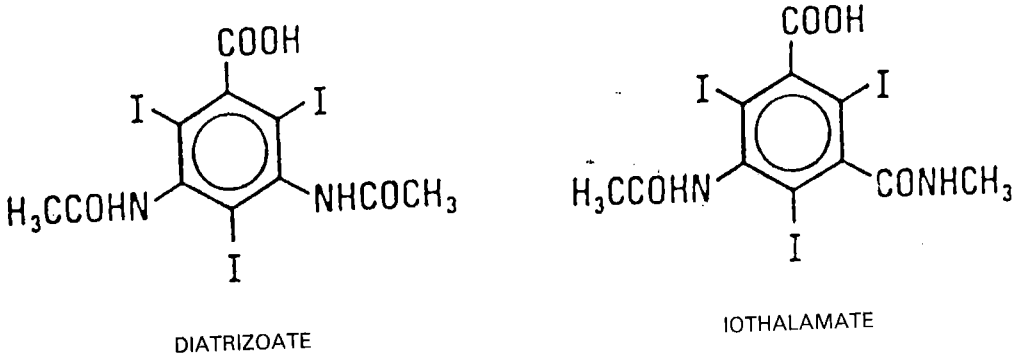
— Iotalamato de meglumina - SOMBRIL (A)

— Diatrizoato de meglumina y sodio, bajo dos nombres registrados: PIELOGRAF (B) y UROGAFIN (C).

El contenido en iodo y osmolaridad de los mismos se muestra en la tabla II.

Su estructura química es muy similar y se recoge en la figura 1.

Ambos son contrastes iodados monoméricos; al administrarlos en el organismo, la molécula se disocia en un anión con tres átomos de iodo y un catión no radio-




DIATRIZOATE

IOTHALAMATE

Fig. 1.—Estructura química del diatrizoato e iotalamato.

TABLA II

CONTENIDO EN IODO Y CONCENTRACION DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE

| M. Contraste % | Contenido en I mg/ml | Osmolaridad u mOsm/1 | Osmolaridad mOsm/Kg $H_2O$ |
|---|---|---|---|
| A 50 | 282 | 1507 | 1410 |
| B 70 | 360 | | |
| C 76 | 370 | | 2100 |

TABLA III

INCIDENCIA DE R. ADVERSAS SEGUN EL CONTRASTE UTILIZADO

| M. Contraste | N.º pacientes | N.º r. adversas | % reacciones | % total |
|---|---|---|---|---|
| A | 505 | 12 | 2,37 | 1,47 |
| B | 190 | 13 | 6,80 | 1,59 |
| C | 120 | 12 | 10 | 1,47 |
| TOTAL | 815 | 37 | | 4,53 |

paco (meglumina). Por tanto, habrá 3 átomos de iodo y dos iones, lo que se expresa como ratio 3:2 (1, 5).

El contraste A fue aplicado en un total de 505 pacientes, a 190 se les administró B y 120 fueron tratados con el agente C.

— Para la recogida de datos se utilizó el ordenador central del Hospital, que cuenta con terminales en Radiología y Farmacia..

Los datos fueron grabados por un diplomado en Enfermería en el Servicio de Radiología y constan, además del número de historia clínica, la edad, sexo, peso, estatura, así como el medio de contraste utilizado, dosis, los posibles antecedentes clínicos y las reacciones observadas.

## RESULTADOS Y DISCUSION

En la tabla III se muestra el número de reacciones adversas observadas con cada producto utilizado, el porcentaje que ello representa con respecto a los que recibieron el mismo agente y con respecto al total de la población.

El % total de reacciones (4,53) está dentro del intervalo del 2-8% que se recoge en la literatura, siendo la mayoría de las veces efectos leves o medorados (14). En nuestro caso, todas las reacciones registradas son leves, pasajeras y sólo en un caso se requirió tratamiento de urgencia por aparición de convulsiones.

No existen diferencias significativas en los datos relativos al total de la población, pero sí se observa una mayor toxocidad en el grupo de pacientes tratados con diatrizoato de meglumina y sodio (B y C) que los tratados con el iotalamato de meglumina.

En cuanto a su estructura química, los aniones diatrizoato e iotalamato son muy similares, aunque parece que el iotalamato tiene una menor neurotoxicidad.

La composición catiónica de un medio de contraste iónico es de suma importancia.

La sobrecarga de sodio es un factor de riesgo para un determinado grupo de pacientes: los de pequeña reserva cardiaca, fallo renal o hepático con ascitis y en niños (29). La desventaja del uso de medios de contraste con sodio para exámenes urográficos es el incremento esperado

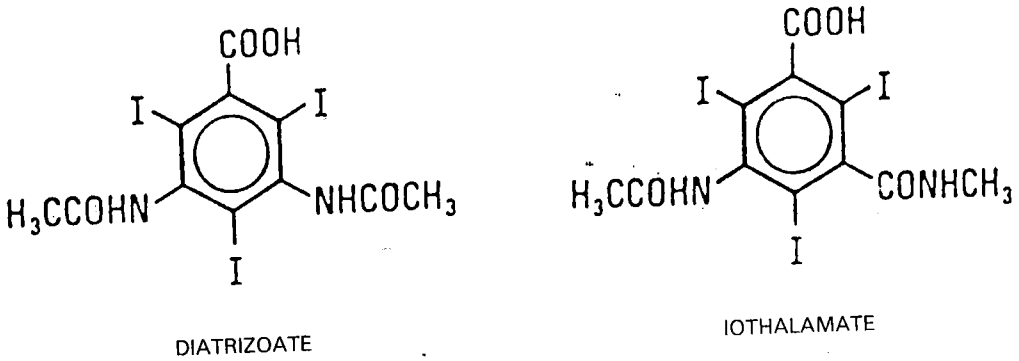



Fig. 1.—Estructura química del diatrizoato e iotalamato.

TABLA II

CONTENIDO EN IODO Y CONCENTRACION DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE

| M. Contraste % | Contenido en I mg/ml | Osmolaridad u mOsm/1 | Osmolaridad mOsm/Kg $H_2O$ |
|---|---|---|---|
| A 50 | 282 | 1507 | 1410 |
| B 70 | 360 | | |
| C 76 | 370 | | 2100 |

TABLA III

INCIDENCIA DE R. ADVERSAS SEGUN EL CONTRASTE UTILIZADO

| M. Contraste | N.º pacientes | N.º r. adversas | % reacciones | % total |
|---|---|---|---|---|
| A | 505 | 12 | 2,37 | 1,47 |
| B | 190 | 13 | 6,80 | 1,59 |
| C | 120 | 12 | 10 | 1,47 |
| TOTAL | 815 | 37 | | 4,53 |

paco (meglumina). Por tanto, habrá 3 átomos de iodo y dos iones, lo que se expresa como ratio 3:2 (1, 5).

El contraste A fue aplicado en un total de 505 pacientes, a 190 se les administró B y 120 fueron tratados con el agente C.

— Para la recogida de datos se utilizó el ordenador central del Hospital, que cuenta con terminales en Radiología y Farmacia..

Los datos fueron grabados por un diplomado en Enfermería en el Servicio de Radiología y constan, además del número de historia clínica, la edad, sexo, peso, estatura, así como el medio de contraste utilizado, dosis, los posibles antecedentes clínicos y las reacciones observadas.

## RESULTADOS Y DISCUSION

En la tabla III se muestra el número de reacciones adversas observadas con cada producto utilizado, el porcentaje que ello representa con respecto a los que recibieron el mismo agente y con respecto al total de la población.

El % total de reacciones (4,53) está dentro del intervalo del 2-8% que se recoge en la literatura, siendo la mayoría de las veces efectos leves o medorados (14). En nuestro caso, todas las reacciones registradas son leves, pasajeras y sólo en un caso se requirió tratamiento de urgencia por aparición de convulsiones.

No existen diferencias significativas en los datos relativos al total de la población, pero sí se observa una mayor toxocidad en el grupo de pacientes tratados con diatrizoato de meglumina y sodio (B y C) que los tratados con el iotalamato de meglumina.

En cuanto a su estructura química, los aniones diatrizoato e iotalamato son muy similares, aunque parece que el iotalamato tiene una menor neurotoxicidad.

La composición catiónica de un medio de contraste iónico es de suma importancia.

La sobrecarga de sodio es un factor de riesgo para un determinado grupo de pacientes: los de pequeña reserva cardiaca, fallo renal o hepático con ascitis y en niños (29). La desventaja del uso de medios de contraste con sodio para exámenes urográficos es el incremento esperado

de dolor y efectos adversos hemodinámicos y cardiovasculares.

La meglumina, por otro lado, ejerce cierta acción protectora contra los efectos cardiotóxicos si se utilizan concentraciones adecuadas de ambos cationes, aunque no se debe reducir a cero el contenido de sodio, pues se produce una prolongación del tiempo de despolarización.

Aunque hay controversias al respecto, se ha observado que usando sales sódicas de medios de contrastes para exámenes urográficos se puede alcanzar una mayor opacificación de la médula renal, cálices y pelvis, que con las sales de meglumina (30, 31, 32). Este fenómeno puede explicarse posiblemente por el hecho de que los iones sodio se reabsorben de los túbulos renales, mientras que los iones de meglumina no; así, se produce un efecto diurético osmótico por menor reabsorción de agua del riñón con la meglumina y de ahí mayor dilución de la concentración del ioduro.

Por otra lado, el diatrizoato de meglumina y sodio tiene una mayor osmolaridad que el iotalamato, lo cual puede influir también en su mayor toxicidad.

Atendiendo a la edad de los pacientes, la distribución de los resultados se recoge en la tabla IV, donde podemos ver que el mayor número de exploraciones se realizaron en pacientes de edades comprendidas en 60 y 80 años.

TABLA IV

INCIDENCIA DE R. ADVERSAS SEGUN LA EDAD DEL PACIENTE

| Edad (años) | N.º pacientes | N.º r. adversas | % r. adversas | % total |
|---|---|---|---|---|
| 0-1 | 6 | 1 | 16,66 | 0,001 |
| 1-10 | 15 | 0 | — | — |
| 11-20 | 30 | 3 | 10 | 0,003 |
| 21-40 | 143 | 10 | 6,99 | 1,22 |
| 41-60 | 285 | 10 | 3,50 | 1,22 |
| 61-80 | 311 | 12 | 3,85 | 1,47 |
| >80 | 25 | 1 | 4 | 0,12 |
| TOTAL | 815 | 37 | 45 | 5.034 |

A pesar de que el grupo de niños fue escaso y, por tanto, poco significativo, la incidencia de efectos adversos representa un porcentaje muy elevado, que va disminuyendo a medida que aumenta la edad, hasta que a partir de los 60 años vuelve a aumentar.

De nuevo estos resultados son concordantes con los recogidos en diversas publicaciones (24, 33, 36), en la que se especifica que los niños menores de un año y los ancianos representan un grupo de elevado riesgo. Así, los adultos de 50-60 años con el estado cardiovascular comprometido o transtorno de arteria coronaria son de mayor riesgo (37).

En cuanto al sexo, no parecen encontrarse grandes diferencias en las reacciones entre hombres y mujeres, siendo muy semejante el porcentaje de reacciones adversas que afectan a ambos (Tabla V).

TABLA V

INCIDENCIA DE R. ADVERSAS SEGUN EL SEXO

| Sexo | N.º pacientes | N.º r. adversas | % reacciones | % total |
|---|---|---|---|---|
| Mujeres | 323 | 16 | 4,95 | 1,96 |
| Hombres | 492 | 21 | 4,26 | 2,57 |
| TOTAL | 815 | 37 | 9,21 | 4,53 |

Finalmente, si consideramos por separado las reacciones que han tenido lugar, se aprecia que la de mayor incidencia fue la urticaria (1,71%) respecto al total, que junto con el prurito constituyen las manifestaciones idiosincráticas (Tabla VI).

TABLA VI

INCIDENCIA DE R. ADVERSAS ATENDIENDO AL RIPO DE REACCION

| Tipo de reacción | N.º reacciones | % reacciones | % total |
|---|---|---|---|
| Urticaria | 14 | 33,33 | 1,717 |
| Vómitos | 9 | 21,42 | 1,104 |
| Náuseas | 6 | 14,28 | 0,736 |
| Escalofríos | 3 | 7,14 | 0,368 |
| Temblor | 2 | 4,76 | 0,245 |
| Prurito | 2 | 4,76 | 0,245 |
| Otros | 6 | 14,28 | 0,736 |
| TOTAL | 42 | 100 | 5,151 |

La sensación de calor y un pasajero dolor de cabeza pueden ser debidas al efecto de la rapidez de inyección, ya que se administran en bolus i.v. La inyección rápida no se recomienda en pacientes con trastorno cardiaco (38).

de dolor y efectos adversos hemodinámicos y cardiovasculares.

La meglumina, por otro lado, ejerce cierta acción protectora contra los efectos cardiotóxicos si se utilizan concentraciones adecuadas de ambos cationes, aunque no se debe reducir a cero el contenido de sodio, pues se produce una prolongación del tiempo de despolarización.

Aunque hay controversias al respecto, se ha observado que usando sales sódicas de medios de contrastes para exámenes urográficos se puede alcanzar una mayor opacificación de la médula renal, cálices y pelvis, que con las sales de meglumina (30, 31, 32). Este fenómeno puede explicarse posiblemente por el hecho de que los iones sodio se reabsorben de los túbulos renales, mientras que los iones de meglumina no; así, se produce un efecto diurético osmótico por menor reabsorción de agua del riñón con la meglumina y de ahí mayor dilución de la concentración del ioduro.

Por otra lado, el diatrizoato de meglumina y sodio tiene una mayor osmolaridad que el iotalamato, lo cual puede influir también en su mayor toxicidad.

Atendiendo a la edad de los pacientes, la distribución de los resultados se recoge en la tabla IV, donde podemos ver que el mayor número de exploraciones se realizaron en pacientes de edades comprendidas en 60 y 80 años.

TABLA IV

INCIDENCIA DE R. ADVERSAS SEGUN LA EDAD DEL PACIENTE

| Edad (años) | N.º pacientes | N.º r. adversas | % r. adversas | % total |
|---|---|---|---|---|
| 0-1 | 6 | 1 | 16,66 | 0,001 |
| 1-10 | 15 | 0 | — | — |
| 11-20 | 30 | 3 | 10 | 0,003 |
| 21-40 | 143 | 10 | 6,99 | 1,22 |
| 41-60 | 285 | 10 | 3,50 | 1,22 |
| 61-80 | 311 | 12 | 3,85 | 1,47 |
| >80 | 25 | 1 | 4 | 0,12 |
| TOTAL | 815 | 37 | 45 | 5.034 |

A pesar de que el grupo de niños fue escaso y, por tanto, poco significativo, la incidencia de efectos adversos representa un porcentaje muy elevado, que va disminuyendo a medida que aumenta la edad, hasta que a partir de los 60 años vuelve a aumentar.

De nuevo estos resultados son concordantes con los recogidos en diversas publicaciones (24, 33, 36), en la que se especifica que los niños menores de un año y los ancianos representan un grupo de elevado riesgo. Así, los adultos de 50-60 años con el estado cardiovascular comprometido o transtorno de arteria coronaria son de mayor riesgo (37).

En cuanto al sexo, no parecen encontrarse grandes diferencias en las reacciones entre hombres y mujeres, siendo muy semejante el porcentaje de reacciones adversas que afectan a ambos (Tabla V).

TABLA V

INCIDENCIA DE R. ADVERSAS SEGUN EL SEXO

| Sexo | N.º pacientes | N.º r. adversas | % reacciones | % total |
|---|---|---|---|---|
| Mujeres | 323 | 16 | 4,95 | 1,96 |
| Hombres | 492 | 21 | 4,26 | 2,57 |
| TOTAL | 815 | 37 | 9,21 | 4,53 |

Finalmente, si consideramos por separado las reacciones que han tenido lugar, se aprecia que la de mayor incidencia fue la urticaria (1,71%) respecto al total, que junto con el prurito constituyen las manifestaciones idiosincráticas (Tabla VI).

TABLA VI

INCIDENCIA DE R. ADVERSAS ATENDIENDO AL RIPO DE REACCION

| Tipo de reacción | N.º reacciones | % reacciones | % total |
|---|---|---|---|
| Urticaria | 14 | 33,33 | 1,717 |
| Vómitos | 9 | 21,42 | 1,104 |
| Náuseas | 6 | 14,28 | 0,736 |
| Escalofríos | 3 | 7,14 | 0,368 |
| Temblor | 2 | 4,76 | 0,245 |
| Prurito | 2 | 4,76 | 0,245 |
| Otros | 6 | 14,28 | 0,736 |
| TOTAL | 42 | 100 | 5,151 |

La sensación de calor y un pasajero dolor de cabeza pueden ser debidas al efecto de la rapidez de inyección, ya que se administran en bolus i.v. La inyección rápida no se recomienda en pacientes con trastorno cardiaco (38).

Ansell (39), recoge un estudio realizado en Gran Bretaña (36) en el que se indican las condiciones clínicas predisponentes a los diferentes grados de reacción. Entre ellas, se cita el transtorno cardiaco, renal, asma, alergia (de todo tipo) y juega un papel decisivo la historia de reacción previa a otros medicamentos, pero sobre todo de reacción previa a medios de contraste. Se cita un riesgo de reacción severa con amenaza de vida, hasta 11 veces aumentado en pacientes con una reacción anterior a medios de contraste; un riesgo 8 veces aumentado de una reacción intermedia, que requiera tratamiento de urgencia. Con una historia de alergia, el riesgo se multiplica por un factor de 2-4 y de asma por un factor de 5 (35).

En una reciente publicación acerca del sistema de control de las comunicaciones de alergia a medicamentos (40), se cita un 2,81% de comunicaciones correspondientes a los contrastes iodados. En este caso, se recomienda la premedicación de acuerdo con Greenberger (41), con prednisona y difenhidramina.

No hemos podido disponer de los datos clínicos de todos los pacientes sometidos a examen urográfico; pero destacaremos el hecho de que ninguno de los que presentaba algún antecedente manifestó reacción adversa a los medios de contraste, y sólo hubo un caso de antecedentes alérgicos.

La osmolaridad será la determinante de las alteraciones hemodinámicas y en gran parte de los efectos secundarios «subjetivos» (dolor y calor) que vienen dados por la hipertonicidad de los medios de contraste.

De igual manera influye la viscosidad del medio de contraste o su contenido en iodo, la temperatura a la que se inyectan, como factores coadyuvantes en muchos efectos secundarios objetivos o subjetivos.

Así, hemos comprobado que el calentamiento previo del medio de contraste, así como la información al paciente, disminuye considerablemente la incidencia de aparición de afectos adversos.

Por último, en la tabla VII representamos el número de reacciones detalladas que aparecen con cada agente de diagnóstico empleado.

Se observa también una mayor incidencia con el diatrizoato de meglumina y sodio que con el iotalamato de meglumina, por las razones indicadas anteriormente.

## CONCLUSIONES

— El porcentaje total de reacciones adversas observadas fue de 4,53%, siendo todas ellas leves, salvo un único caso de reacción moderada.

— Se observó una mayor toxicidad con el uso de diatrizoato de meglumina y sodio que con el iotalamato de meglumina.

— La edad de los pacientes es un factor determinante. Los grupos más afectados fueron los niños menores de de un año y los adultos mayores de 60 años.

— El sexto no parece influir en la aparición de efectos adversos.

— Las manifestaciones más relevantes fueron la urticaria y el prurito (manifestaciones idiosincráticas), que suponen un 1,96% del total de reacciones observadas.

— La situación clínica del paciente es un aspecto de gran interés, se debe poner especial atención en el grupo de pacientes de alto riesgo, con historia de alergias, reacciones previas a medios de contraste, transtornos renales y cardiacos.

TABLA VII

**INCIDENCIA DE R. ADVERSAS CON CADA MEDIO DE CONTRASTE USADO**

| M. Contr. | Náuseas | Vómitos | Urticaria | Prurito | Temblor | Escalofríos | Otros |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 3 | 2 | 6 | — | 2 | 1 | 1 |
| B | 3 | 3 | 2 | 1 | — | 1 | 3 |
| C | — | 4 | 6 | 1 | — | 1 | 2 |

## BIBLIOGRAFIA


1. Borrego, A. M.; Rafart, M. A. y Fábrega, D. M.: «Control del tratamiento farmacológico y farmacovigilancia en un hospital pediátrico». Hospital S. Juan de Dios de Barcelona. *El farmacéutico* 7: 69-74. Octubre, 1984.
2. Orden de 12 de noviembre de 1973, sobre farmacoviligancia, BOE: 23.191. Madrid, 30 de noviembre de 1973.
3. Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales: *El farmacéutico y la farmacovigilancia en el hospital.* Rodríguez Sasiain, J. M. coordinador. Ed. Ciba-Geigy. Barcelona, 1984.
4. Laporte, J.; Salvá, J. A.: *Avances en terapeútica S.* Universidad Autónoma de Barcelona. Ed. Salvat.

Ansell (39), recoge un estudio realizado en Gran Bretaña (36) en el que se indican las condiciones clínicas predisponentes a los diferentes grados de reacción. Entre ellas, se cita el transtorno cardiaco, renal, asma, alergia (de todo tipo) y juega un papel decisivo la historia de reacción previa a otros medicamentos, pero sobre todo de reacción previa a medios de contraste. Se cita un riesgo de reacción severa con amenaza de vida, hasta 11 veces aumentado en pacientes con una reacción anterior a medios de contraste; un riesgo 8 veces aumentado de una reacción intermedia, que requiera tratamiento de urgencia. Con una historia de alergia, el riesgo se multiplica por un factor de 2-4 y de asma por un factor de 5 (35).

En una reciente publicación acerca del sistema de control de las comunicaciones de alergia a medicamentos (40), se cita un 2,81% de comunicaciones correspondientes a los contrastes iodados. En este caso, se recomienda la premedicación de acuerdo con Greenberger (41), con prednisona y difenhidramina.

No hemos podido disponer de los datos clínicos de todos los pacientes sometidos a examen urográfico; pero destacaremos el hecho de que ninguno de los que presentaba algún antecedente manifestó reacción adversa a los medios de contraste, y sólo hubo un caso de antecedentes alérgicos.

La osmolaridad será la determinante de las alteraciones hemodinámicas y en gran parte de los efectos secundarios «subjetivos» (dolor y calor) que vienen dados por la hipertonicidad de los medios de contraste.

De igual manera influye la viscosidad del medio de contraste o su contenido en iodo, la temperatura a la que se inyectan, como factores coadyuvantes en muchos efectos secundarios objetivos o subjetivos.

Así, hemos comprobado que el calentamiento previo del medio de contraste, así como la información al paciente, disminuye considerablemente la incidencia de aparición de afectos adversos.

Por último, en la tabla VII representamos el número de reacciones detalladas que aparecen con cada agente de diagnóstico empleado.

Se observa también una mayor incidencia con el diatrizoato de meglumina y sodio que con el iotalamato de meglumina, por las razones indicadas anteriormente.

## CONCLUSIONES

— El porcentaje total de reacciones adversas observadas fue de 4,53%, siendo todas ellas leves, salvo un único caso de reacción moderada.

— Se observó una mayor toxicidad con el uso de diatrizoato de meglumina y sodio que con el iotalamato de meglumina.

— La edad de los pacientes es un factor determinante. Los grupos más afectados fueron los niños menores de de un año y los adultos mayores de 60 años.

— El sexto no parece influir en la aparición de efectos adversos.

— Las manifestaciones más relevantes fueron la urticaria y el prurito (manifestaciones idiosincráticas), que suponen un 1,96% del total de reacciones observadas.

— La situación clínica del paciente es un aspecto de gran interés, se debe poner especial atención en el grupo de pacientes de alto riesgo, con historia de alergias, reacciones previas a medios de contraste, transtornos renales y cardiacos.

TABLA VII

INCIDENCIA DE R. ADVERSAS CON CADA MEDIO DE CONTRASTE USADO

| M. Contr. | Náuseas | Vómitos | Urticaria | Prurito | Temblor | Escalofríos | Otros |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 3 | 2 | 6 | — | 2 | 1 | 1 |
| B | 3 | 3 | 2 | 1 | — | 1 | 3 |
| C | — | 4 | 6 | 1 | — | 1 | 2 |

## BIBLIOGRAFIA


1. Borrego, A. M.; Rafart, M. A. y Fábrega, D. M.: «Control del tratamiento farmacológico y farmacovigilancia en un hospital pediátrico». Hospital S. Juan de Dios de Barcelona. *El farmacéutico* 7: 69-74. Octubre, 1984.
2. Orden de 12 de noviembre de 1973, sobre farmacoviligancia, BOE: 23.191. Madrid, 30 de noviembre de 1973.
3. Asociación Española de Farmacéuticos de Hospitales: *El farmacéutico y la farmacovigilancia en el hospital.* Rodríguez Sasiain, J. M. coordinador. Ed. Ciba-Geigy. Barcelona, 1984.
4. Laporte, J.; Salvá, J. A.: *Avances en terapeútica S.* Universidad Autónoma de Barcelona. Ed. Salvat.

5. Finnye, D. J.: «Statistical logic in the monitoring of reactions to the therapeutic drugs». *Meth. Inform. Med.,* 10: 237-245, 1971.
6. Tillement, J. P.; Albrenges, E. y Auzas, A.: «Problèmes et orientations actuelles de la pharmacovigilance en France». *Thérapie* 5: 49-54. 1980.
7. Royer, R. J.: «Rale du pharmacien hospitalier dans la pharmacovigilancia, imputabilite des effects secondaires». *Phar. Hosp. Française 183,* 64: 94-97.
8. Kramer, M. S.: «Difficulties in assesing the adverse effects of drugs». *Br. J. C. in Pharmacol* 11: 105-110 S. 1981.
9. Blanc, S.; Levenberger, P.; Berger, J. P.; Brooke, E. M. y Schelling, J. L.: «Judgements of trained observers on adverse drug reaction». *Clin. Pharmacol. Ther* 25: 493-498. 1979.
10. Kramer, M. S.; Leventhal, J. M.; Hutchinson, T. A.; Feinstein, A. R.: «An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description and instructions for use». *JAMA* 242: 623-632. 1979.
11. Huttchinson, T. A.; Leventhal, J. M.; Kramer, M. S.; Karch, F. E.; Lipman, A. G. and Feinstein, A. R.: «An algorithm the operational assessment of adverse drug reactions II. Demostration of reproducibility and validity.» *JAMA* 242: 633-638. 1979.
12. Leventhal, J. M.; Hutchinson, T. A.; Kramer, M. S. and Feinstein, A. R.: «An algorithm for the operational assessment of adverse drugo reactions II. Results of testes among clinicians.» *JAMA* 242: 1979-4. 1979.
13. Kawada, T. K.: «Iohexol and Lopamidol: Second-generation monionic contrast media». *Drug. Intl. Clin. Pharm. 19* 19: 525-529. 1985.
14. Greenberger, P. A.: «Chicago III. Contrast media reaction». *J. Allergy Clin. Inmunol* 74: 600. 1984.
15. Rapoport, S.; Bookstein, J. J.; Higgins, C. B.; Carey, P. K.; Slovak, M.; Lasser, E. C.: «Experience with metrizamide in patients with preiovus severe anaphylactoid reactions to ionic contrast agents». *Radiology* 143:321. 1982.
16. Comittee on Drugs. Commission on Public health and Radiation Protection. *Prevention and management of adverse reaction to intravascular contrast media.* Fischer, H. W., Ed. Chicago: American College of Radiology. 1977.
17. Lasser, E. C.: «Adverse reactions to intravascular administration of contrast media». *Allergy* 36: 369-73. 1981.
18. Ansell, G.: «Adverse reactions to contrast agents». *Invest. Radiol.* 5: 374-91. 1979.
19. Ausman, J. I.; Young, R.; Qwens, G.: «Radiopaque dyes and other agents in the production of endothelial damage». *J. Surg. Res.* 4: 349. 1964.
20. Lasser, E. C.: «Basic mechanisms of contrast media reactions». *Radiology* 91: 63. 1968.
21. Lasser, E. C.; Lang, J. H.: «Contrast-protein interactions». *Invest. Radiol.* 5: 446. 1970.
22. Pfister, R. C.; Hutter, A. M.: «Cardiac alterations during intravenous urography». *Invest. Radiol.* 15: 3239. 1980.
23. Golman, K.; Holtas, S.: «Porteinuria produced by urographic contrast media». *Invest. Radiol.* 15: 561. 1980.
24. McClennan, B.L.: «Low-osmolality contrast media: Premises and promises». *Radiology* 162: 1-8. 1987.
25. Shehadi, W. H.: «Adverse reactions to intravenously administered contrast cedia». *Am. J. Roentgenol* 124: 125. 1975.
26. Ansell, G.; Tweedie, M. C. K.; West, C. R. et al.: «The current status of reactions to intravenous contrast». *Invest. Radio.* 15: 532-9. 1980.
27. Shehadi, W. H.; Toniolo, G.: «Adverse reactions to intravascular administratio of contrast media». *Radiology* 137: 299-302. 1980.
28. Swanson, D. P.; Dick, T. J.; Simms, S. M.; Thrall, J. H.: «Product selection criteria for intravascular ionic contrast media». *Clin. Pharm.* 4: 527-38. 1985.
29. Hayward, R.; Dawson, P.: Contrast agents in angiocardiography». *Br. Heart J.* 52: 361-368. 1984.
30. Pearso, M. C.; Gilkes, R.; Hali, J. H. et al.: «Sodium or methyglucamine? A comparison of iothalamates in urography». *Br. J. Radio.* 44: 55-7. 1971.
31. Dacie, J. E.; Fry, I. K.: «A comparison of methylglucamines diatrizoate in clinical yrography». *Br. J. Radiol.* 44: 51-4.1971.
32. Brennan, R. E.; Curtis, J. A.; Pollack, H. M. et al: «Computer tomography explorations of renal physiology: Contrast excretion by the normal Kidney». *Am. J. Roentgenol.* 1979.
33. Gringer, R. G.: «Osmolality of intravascular radiological contrast media». *Br. J. Radiol.* 53: 739-746. 1980.
34. Dawson, P.: «Chemotoxicity of contrast media and clinical adverse effects A review». *Invest. Radiol.* 1: 84-91. 1985.
35. Wolf, G. L.: «Safer more expensive iodinated contraste agents: How do we decide?» *Radiology* 159: 557-558. 1986.
36. Reidy, J. F.: «Cardiac angiography and the new low-osmolar contrast media». *International Journal of Radiology* 8: 21-23. 1985.
37. Hartmant, G. W.; Hattery, R. R.; Witten, D. M.; et al.: «Mortality during excretory urography: Mayo clinic experience». *AJR* 139: 914-922. 1982.
38. Jensen, N. and Dorph, S. (1980): «Adverse reactions to urographic contrast medium. Rapid versus solw inhection rate». *Brit. J. Radiol.* 53: 659.
39. Ansell, G. (1982): «Radiologic Contrast Media: en Dukes. *MNG* (ed). «Side effects of Drugs». Annual G. Excerpta Medica, Amsterdam 404-411.
40 Pujol, G.; Pardina, C.: «Alergia a medicamentos. Control de las comunicaciones en el hospital». *Farmacia Clínica* Vol. 4. 2:93-100. Marzo, 1987.

5. Finnye, D. J.: «Statistical logic in the monitoring of reactions to the therapeutic drugs». *Meth. Inform. Med.*, 10: 237-245, 1971.
6. Tillement, J. P.; Albrenges, E. y Auzas, A.: «Problèmes et orientations actuelles de la pharmacovigilance en France». *Thérapie* 5: 49-54. 1980.
7. Royer, R. J.: «Rale du pharmacien hospitalier dans la pharmacovigilancia, imputabilite des effects secondaires». *Phar. Hosp. Française 183,* 64: 94-97.
8. Kramer, M. S.: «Difficulties in assesing the adverse effects of drugs». *Br. J. C. in Pharmacol* 11: 105-110 S. 1981.
9. Blanc, S.; Levenberger, P.; Berger, J. P.; Brooke, E. M. y Schelling, J. L.: «Judgements of trained observers on adverse drug reaction». *Clin. Pharmacol. Ther* 25: 493-498. 1979.
10. Kramer, M. S.; Leventhal, J. M.; Hutchinson, T. A.; Feinstein, A. R.: «An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description and instructions for use». *JAMA* 242: 623-632. 1979.
11. Huttchinson, T. A.; Leventhal, J. M.; Kramer, M. S.; Karch, F. E.; Lipman, A. G. and Feinstein, A. R.: «An algorithm the operational assessment of adverse drug reactions II. Demostration of reproducibility and validity.» *JAMA* 242: 633-638. 1979.
12. Leventhal, J. M.; Hutchinson, T. A.; Kramer, M. S. and Feinstein, A. R.: «An algorithm for the operational assessment of adverse drugo reactions II. Results of testes among clinicians.» *JAMA* 242: 1979-4. 1979.
13. Kawada, T. K.: «Iohexol and Lopamidol: Second-generation monionic contrast media». *Drug. Intl. Clin. Pharm. 19* 19: 525-529. 1985.
14. Greenberger, P. A.: «Chicago III. Contrast media reaction». *J. Allergy Clin. Inmunol* 74: 600. 1984.
15. Rapoport, S.; Bookstein, J. J.; Higgins, C. B.; Carey, P. K.; Slovak, M.; Lasser, E. C.: «Experience with metrizamide in patients with preiovus severe anaphylactoid reactions to ionic contrast agents». *Radiology* 143:321. 1982.
16. Comittee on Drugs. Commission on Public health and Radiation Protection. *Prevention and management of adverse reaction to intravascular contrast media.* Fischer, H. W., Ed. Chicago: American College of Radiology. 1977.
17. Lasser, E. C.: «Adverse reactions to intravascular administration of contrast media». *Allergy* 36: 369-73. 1981.
18. Ansell, G.: «Adverse reactions to contrast agents». *Invest. Radiol.* 5: 374-91. 1979.
19. Ausman, J. I.; Young, R.; Qwens, G.: «Radiopaque dyes and other agents in the production of endothelial damage». *J. Surg. Res.* 4: 349. 1964.
20. Lasser, E. C.: «Basic mechanisms of contrast media reactions». *Radiology* 91: 63. 1968.
21. Lasser, E. C.; Lang, J. H.: «Contrast-protein interactions». *Invest. Radiol.* 5: 446. 1970.
22. Pfister, R. C.; Hutter, A. M.: «Cardiac alterations during intravenous urography». *Invest. Radiol.* 15: 3239. 1980.
23. Golman, K.; Holtas, S.: «Porteinuria produced by urographic contrast media». *Invest. Radiol.* 15: 561. 1980.
24. McClennan, B.L.: «Low-osmolality contrast media: Premises and promises». *Radiology* 162: 1-8. 1987.
25. Shehadi, W. H.: «Adverse reactions to intravenously administered contrast cedia». *Am. J. Roentgenol* 124: 125. 1975.
26. Ansell, G.; Tweedie, M. C. K.; West, C. R. et al.: «The current status of reactions to intravenous contrast». *Invest. Radio.* 15: 532-9. 1980.
27. Shehadi, W. H.; Toniolo, G.: «Adverse reactions to intravascular administratio of contrast media». *Radiology* 137: 299-302. 1980.
28. Swanson, D. P.; Dick, T. J.; Simms, S. M.; Thrall, J. H.: «Product selection criteria for intravascular ionic contrast media». *Clin. Pharm.* 4: 527-38. 1985.
29. Hayward, R.; Dawson, P.: Contrast agents in angiocardiography». *Br. Heart J.* 52: 361-368. 1984.
30. Pearso, M. C.; Gilkes, R.; Hali, J. H. et al.: «Sodium or methyglucamine? A comparison of iothalamates in urography». *Br. J. Radio.* 44: 55-7. 1971.
31. Dacie, J. E.; Fry, I. K.: «A comparison of methylglucamines diatrizoate in clinical yrography». *Br. J. Radiol.* 44: 51-4.1971.
32. Brennan, R. E.; Curtis, J. A.; Pollack, H. M. et al: «Computer tomography explorations of renal physiology: Contrast excretion by the normal Kidney». *Am. J. Roentgenol.* 1979.
33. Gringer, R. G.: «Osmolality of intravascular radiological contrast media». *Br. J. Radiol.* 53: 739-746. 1980.
34. Dawson, P.: «Chemotoxicity of contrast media and clinical adverse effects A review». *Invest. Radiol.* 1: 84-91. 1985.
35. Wolf, G. L.: «Safer more expensive iodinated contraste agents: How do we decide?» *Radiology* 159: 557-558. 1986.
36. Reidy, J. F.: «Cardiac angiography and the new low-osmolar contrast media». *International Journal of Radiology* 8: 21-23. 1985.
37. Hartmant, G. W.; Hattery, R. R.; Witten, D. M.; et al.: «Mortality during excretory urography: Mayo clinic experience». *AJR* 139: 914-922. 1982.
38. Jensen, N. and Dorph, S. (1980): «Adverse reactions to urographic contrast medium. Rapid versus solw inhection rate». *Brit. J. Radiol.* 53: 659.
39. Ansell, G. (1982): «Radiologic Contrast Media: en Dukes. *MNG* (ed). «Side effects of Drugs». Annual G. Excerpta Medica, Amsterdam 404-411.
40 Pujol, G.; Pardina, C.: «Alergia a medicamentos. Control de las comunicaciones en el hospital». *Farmacia Clínica* Vol. 4. 2:93-100. Marzo, 1987.