A.E.F.H.

XXXII CONGRESO NACIONAL DE LA ASOCIACION ESPAÑOLA DE FARMACEUTICOS DE HOSPITALES

23, 24, 25 y 26 de septiembre de 1987
SALAMANCA

COMITE ORGANIZADOR

Presidente:
Alfonso Domínguez-Gil Hurlé

Vice-Presidente:
Antonio Benítez Díaz

Secretaria:
M.ª Victoria Calvo Hernández

Tesorera:
M.ª Victoria Romero Pamo

Vocales:
M.ª del Carmen González Martín
Felipe de Ancos Gutiérrez
Emilio García Guitián
Augusto Burgueño Cela
Domingo García Rodríguez
Esperanza Jiménez Caballero
Alberto Herreros de Tejada
M.ª del Carmen Martínez Garrido
M.ª Sagrario Perea Ramos
M.ª José Otero López
Antonia Berrocal Javato
Cristóbal Montojo Guillén

COMITE CIENTIFICO

Alfonso Domínguez-Gil Hurlé
Eduardo Mariño Hernández
Isaac Arias Santos
Joaquín Bonal de Falgas
Joaquín Giráldez Deyro

DÑA. MARIA VICTORIA CALVO HERNANDEZ, Secretaria del Comité Organizador del XXXII Congreso Nacional de la A.E.F.H., celebrado en Salamanca los días 23, 24, 25 y 26 de Septiembre de 1.987,

CERTIFICA que:

Don/Dña. C. LACASA

figura como coautor/a en los siguientes trabajos que han sido presentados y aceptados por el Comité Científico y posteriormente expuestos durante el desarrollo de las Sesiones Científicas del mencionado Congreso:

REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR MEDIOS DE CONTRASTE

Y para que conste, a los efectos oportunos, expido este Certificado, en Salamanca a 26 de Septiembre de 1.987

Fdo.: Mª Victoria Calvo Fdo.: A. Domínguez-Gil

SECRETARIA GENERAL: Hospital Clínico Universitario
Servicio de Farmacia
Paseo S. Vicente, s/n.
37007 SALAMANCA

REACCIONES ADVERSAS PRODUCIDAS POR MEDIOS DE CONTRASTE

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

Centro: 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-X-1973 en la que se establece explícitamente la participación de los servicios farmaceúticos hospitalarios, cuyas funciones están cada vez más orientadas hacia la clínica (2).

La reciente publicación de la A.E.F.H. (3) trata de sentar las bases de una farmacovigilancia eficaz y esto es imposible sin contar con el farmaceútico de hospital.

Aparte de la O.M., citada anteriormente, en la O.M. del 17 de enero de 1.980 se establece que el farmaceútico 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 1.985, publicada el 11 de julio del mismo año (BOE nº 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 farmaceúticos 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).

No escribir dentro de estas dos líneas

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. Discrasia sanguínea
	5. Disproteinemia
	6. Ansiedad

No escribir dentro de estas dos líneas

Las reacciones idiosincráticas 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 criterio de clasificación la severidad, las reacciones se clasifican del modo siguiente (26):

- leves, de corta duración, que 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 contraste 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 terapeútica. 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 duraciones 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)
  UROGRAFIN (C)

El contenido en iodo y osmolaridad de los mismos se muestra en

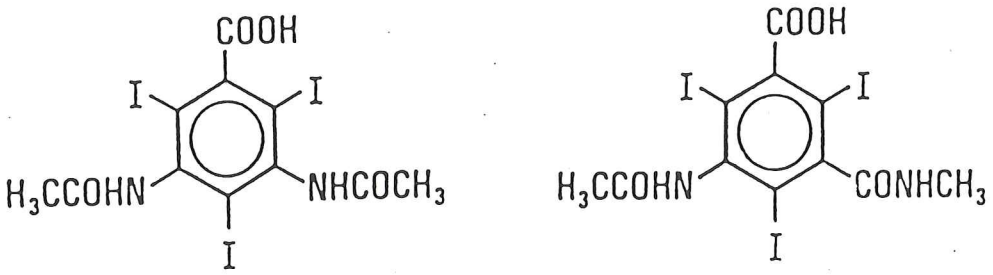
No escribir ▲ dentro de estas dos líneas

la tabla II.

Tabla II. Contenido en iodo y concentración de los medios de contraste

M.Contraste		Contenido en I mg/ml	Osmolaridad u Osmolalidad mOsm/1	Osmolalidad mOsm/Kg H_2O
A	60%	282		1410
B	70%	360	1507	
C	76%	370		2100

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



DIATRIZOATE IOTHALAMATE

Figura 1. Estructura química del diatrizoato e iotalamato.

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 radiopaco (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.

No escribir dentro de estas dos líneas

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.

Tabla III. Incidencia de r. adversas según el contraste utilizado

M.Contraste	Nº pacientes	Nº 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

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 moderados (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 en 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

No escribir ▲ dentro de estas dos líneas

cationes, aunque no se debe reducir a cero el contenido de sodio, pues se produce una prolongación del tiempo de despolarización.

Aunque hay contraversias 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 otro lado, el diatrizoato de meglumina y sodio tiene una mayor osmolaridad que el iotalamato, lo cual puede influir también en su mayor toxicidad.

Atendiento 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 entre 60 y 80 años.

Tabla IV. Incidencia de r. adversas según la edad del paciente

Edad (años)	Nº pacientes	nº 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 trastorno de arteria coronaria son de mayor riesgo (37).

No escribir ▲ dentro de estas dos líneas

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 según el sexo

Sexo	Nº pacientes	Nº 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 indicencia 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 tipo de reacción

Tipo de reacción	nº reacciones	% reacciones	% total
Urticaria	14	33,33	1,717
Vomitos	9	21,42	1,104
Nauseas	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

No escribir dentro de estas dos líneas

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 trastorno 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 (14), 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 solo 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 efectos adversos.

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

Tabla VII. Incidencia de r. adversas con cada medio de contraste usado

M.Contr.	Nauseas	Vomitos	Urticaria	Prurito	Temblor	Escalofrios	Otros
A	3	2	6	-	2	1	1
B	3	3	2	1	-	1	3
C	-	4	6	1	-	1	2

No escribir dentro de estas dos líneas

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 un año y los adultos mayores de 60 años.

- El sexo 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, trastornos renales y cardiacos.

BIBLIOGRAFIA

1. Borrego, A.M., Rafart, M.A., Fábrega, D.M.; Control del tratamiento farmacológico y farmacovigilancia en un hospital pediátrico. Hospital S. Juan de Dios de Barcelona. El farmaceútico nº 7, Octubre 1.984. pp. 69-74.

2. Orden de 12 de Noviembre de 1973 sobre Farmacovigilancia, B.O.E. Madrid, 30 XI. 1973. p. 23191.

3. Asociación Española de Farmaceúticos de hospitales: El farmaceútico y la farmacovigilancia en el Hospital. Rodriguez Sasiain. JM. coordinador. Ed. Ciba-Geigy. Barcelona, 1984.

4. Laporte, J., Salvá, JA. Avances en terapeútica S. Universidad Autónoma de Barcelona. Ed. Salvat.

5. Finney DJ: Statistical logic in the monitoring of reactions to the therapeutic drigs. Meth. Inform. Med. 1971: 10:237-245.

6. Tillement, JP, Albrenges, E. y Auzas, A.: Problèmes et orientations actuelles de la pharmacovigilance en France. Thérapie 1980: 5:49-54.

No escribir dentro de estas dos líneas

7. Royer, RJ: Rale du pharmacien hospitalier dans la pharmacovigilance, imputabilite des effects secondaires. Phar. Hosp. Française 183, 64: 94-97.

8. Kramer, MS: Difficulties in assesing the adverse effects of drugs. Br. J. C. in Pharmacol. 1981, 11:105-110 S.

9. Blanc, S., Levenberger, P., Berger, J.P., Brooke, EM. y Schelling, J.L.: Judgements of trained observers on adverse drug reactions. Clin. Pharmacol. Ther 1979, 25:493-498.

10. Kramer, MS., Leventhal, JM., Hutchinson, TA., Feinstein, AR.: An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description and instructions for use. J.A.M.A. 1979, 242:623-632.

11. Hutchinson, TA., Leventhal, JM., Kramer, MS., Karch, FE., Lipman, AG. and Feinstein, AR.: An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions II. Demostration of reproducibility and validity: J.A.M.A., 1979, 242:633-638.

12. Leventhal, JM, Hutchinson, TA, Kramer, MS. and Feinstein, AR.: An Algorithm for the operational assessement of adverse drug reactions III. Results of testes among clinicians. J.A.M.A., 1979, 242:1991-4.

13. Kawada, TK., Iohexol and Lopamidol: Second-generation nonionic contrast media. Drug Intel. Clin. Pharm. 19, 19:525-529, 1985.

14. Greenberger, PA., Chicago III. Contrast media reactions. J. Allergy Clin. Inmunol. 74:600, 1984.

15. Rapoport, S., Bookstein, JJ., Higgins, CB., Carey, PK., Slovak, M., Lasser, EC.: Experience with metrizamide in patients with previous severe anaphylactoid reactions to ionic contrast agents. Radiology, 143:321, 1982.

16. Committee on Drugs. Commission on Public health and Radiation Protection. Prevention and management of adverse reactions to intravascular contrast media. Fischer, HW., ed. Chicago: American College of radiology, 1977.

17. Lasser, EC.: Adverse reactions to intravascular administration of contrast media. Allergy 1981, 36:369-73.

18. Ansell, G.: Adverse reactions to contrast agents. Invest. Radiol. 1979, 5:374-91.

19. Ausman, JI., Young, R., Qwens, G.: Radiopaque dyes and other agents in the production of endothelial damage. J. Surg. Res. 4:349, 1964.

20. Lasser, EC.: Basic mechanisms of contrast media reactions. Radiology, 91: 63, 1968.

21. Lasser, EC., Lang, JH.: Contrast-protein interactions. Invest. Radiol. 5:446, 1970.

22. Pfister, RC., Hutter, AM.: Cardiac alterations during intravenous urography. Invest. Radiol. 15:3239, 1980.

No escribir dentro de estas dos líneas

23. Golman, K., Holtas, S.: Porteinuria produced by urographic contrast media. Invest. Radiol. 15:561, 1980.

24. McClennan, BL.: Low-osmolality contrast media: Premises and promises. Radiology 162:1-8, 1987.

25. Shehadi, WH.: Adverse reactions to intravenously administered contrast cedia. Am. J. Roentgenol, 124:145, 1975.

26. Ansell, G., Tweedie, MCK., West, CR. et al.: The current status of reactions to intravenous contrast. Invest. Radiol. 1980, 15:532-9.

27. Shehadi, WH., Toniolo, G.: Adverse reactions to intravascular administratio of contrast media. Radiology, 1980. 137:299-302.

28. Swanson, DP., Dick, TJ., Simms, SM., Thrall, JH.: Product selection criteria for intravascular ionic contrast media. Clin. Pharm. 1985, 4:527-38.

29. Hayward, R., Dawson, P.: Contrast agents in angiocardiography. Br. Heart J. 52:361-368, 1984.

30. Pearso, MC., Gilkes, R., Hali, JH et al.: Sodium or methyglucamine? A comparison of iothalamates in urography. Br. J. Radiol. 1971, 44:55-7.

31. Dacie, JE., Fry IK: A comparison of methylglucamines diatrizoate in clinical yrography. Br. J. Radiol. 1971, 44:51-4.

32. Brennan, RE., Curtis, JA., Pollack, HM. et al.: Computer tomography explorations of renal physiology: Contrast excretion by the normal Kidney. Am. J. Roentgenol, 1979.

33. Grainger, RG.: 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, GL.: Safer more expensive iodinated contrast agents: How do we decide? Radiology, 159:557-558, 1986.

36. Reidy, JF.: Cardiac angiography and the new low-osmolar contrast media. International Journal of Radiology, 8:21-23, 1985.

37. Hartmant, GW., Hattery, RR., Witten, DM. et al.: Mortality during excretory urography: Mayo clinic experience, AJR, 1982, 139:914-922.

38. Jensen, N. and Dorph, S. (1980): Adverse reactions to urographic contrast medium. Rapid versus slow inhection rate. Brit, J. Radiol. 53:659.

39. Ansell, G. (1982): Radiologic Contrast Media: en Dukes, M.N.G. (ed). "Side effects of Drugs". Annual G, Excerpta Medica, Amsterdan, pp. 404-411.

40. Pujol, G., Pardina, C.: Alergia a medicamentos. Control de las comunicaciones en el hospital. Farmacia Clinica: Marzo, 1987, Vol. 4, nº 2:93-100.

No escribir ▲
dentro de estas
dos líneas