

Reacciones adversas a productos para el diagnóstico por imagen

Dra. Alicia Prieto García
Médico Adjunto, Servicio de Alergia,
Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Abstract

Los medios de contraste se utilizan en técnicas de diagnóstico por imagen y en procedimientos terapéuticos cardiovasculares. Aportan importantes ventajas, aunque no están exentos de reacciones adversas. Los medios de contraste iodados provocan reacciones de hipersensibilidad inmediatas, con implicación de mastocitos y basófilos y un mecanismo mediado por IgE en algunos casos, así como reacciones de hipersensibilidad no inmediatas mediadas por linfocitos T. El estudio alérgico mediante pruebas cutáneas y pruebas de exposición controlada, es útil para el diagnóstico y para identificar un contraste alternativo sin reactividad cruzada que el paciente pueda tolerar. Siempre se debe valorar el riesgo de la prueba de exposición y la necesidad en cada paciente. En pacientes con reacciones inmediatas y pruebas cutáneas negativas se recomienda usar un contraste estructuralmente diferente de baja osmolaridad junto con premedicación, aunque el valor de la premedicación en contrastes de baja osmolaridad se cuestiona en la actualidad. La premedicación no es útil para prevenir reacciones no inmediatas. Las reacciones a contrastes de gadolinio son menos frecuentes pero su incidencia es creciente. Se postula un mecanismo mediado por IgE y el estudio alérgico es igualmente útil en el diagnóstico. En este caso se desconoce el valor de la premedicación.

Las reacciones graves a medios de contraste son impredecibles y pueden ocurrir con la primera exposición. Los radiólogos deben estar entrenados en su reconocimiento y tratamiento. Siempre se debe identificar el contraste causante de la reacción.

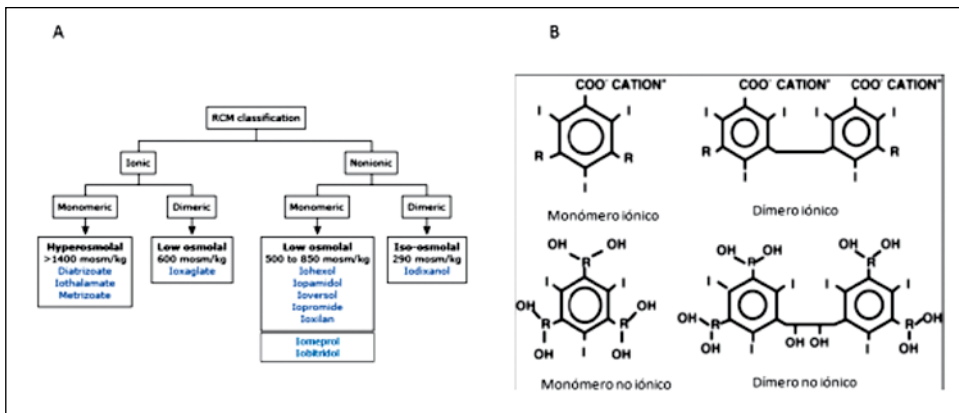
Los medios de contraste son compuestos que se utilizan para aumentar el contraste en técnicas de diagnóstico por imagen, así como en procedimientos terapéuticos cardiovasculares. Su utilización aporta importantes ventajas aunque no está exenta de reacciones adversas.

Reacciones adversas a medios de contraste iodados

Los medios de contraste iodados (MCI) se clasifican en función de su estructura molecular (monómeros/dímeros), su carga (iónicos/no iónicos) y su osmolaridad (hiperosmolares, baja osmolaridad e iso-osmolares, estos últimos en relación a la osmolaridad normal del suero (Figura 1a). Los iso-osmolares tienen osmolaridad más baja que los de baja osmolaridad. Los monómeros iónicos apenas se utilizan en la actualidad, quedando muy limitados a procedimientos extravasculares como cistogramas. Los monómeros no iónicos son los más utilizados.

Su estructura molecular básica es un anillo bencénico con tres átomos de yodo en las posiciones 2, 4 y 6 en los monómeros y dos anillos con 6 átomos de yodo en los dímeros. Mientras que los iónicos contienen un grupo carboxilato en la posición 1 y dos cadenas laterales relativamente cortas en las posiciones 3 y 5, los no iónicos tienen cadenas laterales largas ricas en grupos hidroxilo en las tres posiciones (Figura 1b).

Figura 1. A: Clasificación de los MCI (adaptada de Hong S, Cochran S. Immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. UpToDate Oct 2015). B: estructura molecular de los MCI

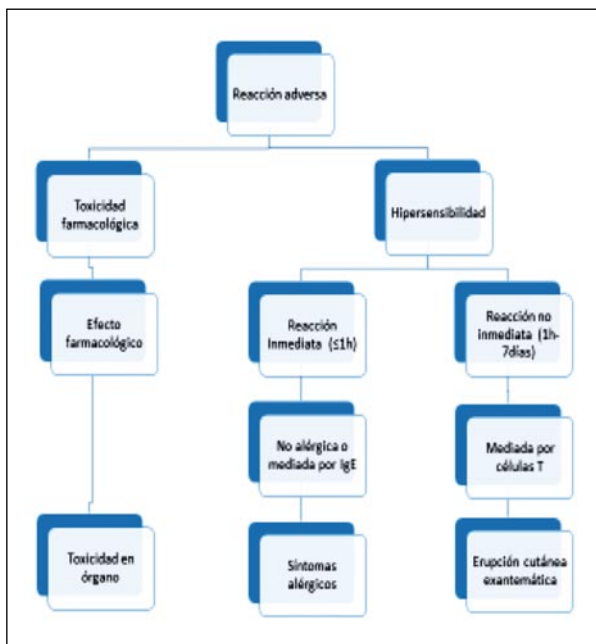


Su uso conlleva la aparición de reacciones adversas que pueden dividirse en dos tipos fundamentalmente (Figura 2): **reacciones tóxicas**, en relación con la dosis, la toxicidad molecular, las características fisiológicas de los MCI como su viscosidad, osmolaridad o contenido en sodio, y la velocidad de infusión. Ocurren generalmente en pacientes debilitados o con enfermedades inestables. Ejemplos de reacciones tóxicas son: insuficiencia renal, neurotoxicidad, hipertiroidismo o reacciones por extravasación del MCI. En este grupo se engloban reacciones vasovagales y reacciones relativamente frecuentes (llamadas también fisiológicas) consistentes en sensación de calor, flushing, náuseas o vómitos. Estas suelen ser transitorias y autolimitadas y no contraindican su administración. Las **reacciones de hipersensibilidad (RH)**, en las

que se centra esta revisión, ocurren de forma impredecible y sin relación con la dosis, concentración o velocidad de infusión. Pueden ocurrir con cantidades mínimas de MCi. Según el tiempo de aparición se dividen en inmediatas (RHI) (< 1 hora) y no inmediatas (RHnl) (1 hora-7 días) (1). Estos dos tipos de RH van a ser diferentes en su presentación clínica, en su mecanismo fisiopatológico y en su manejo clínico.

La mayoría de las RH ocurre con la administración intravascular del contraste pero también están descritas con su administración extravascular.

Figura 2. Clasificación de las reacciones adversas a MCi (adaptado de Brockow K et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. Allergy. 2005; 60:150-8)



Las RHI ocurren a los 5 min de la administración en el 76% de los casos, el 96% en los primeros 20 minutos, mientras que las RHnl ocurren la mayoría 6-24 h después (2). Un 30% de las reacciones ocurren con la primera exposición (2).

Prevalencia y factores de riesgo

La prevalencia de RHI se redujo con la introducción de MCi no iónicos de baja osmolaridad, de un 3,8-12,7% a un 0,7- 3,1%. Las reacciones graves son también más infrecuentes con estos MCi (0,02-0,04%). Reacciones fatales ocurren en 1/100 000 procedimientos, en este caso la incidencia parece ser la misma para ambos tipos de MCi. Aunque la prevalencia de RH a MCi no es alta, supone un problema clínico relevante dado el vasto número de procedimientos que se realizan (más de 70 millones al año en todo el mundo).

La prevalencia de RHnl es de 1-3%. Un estudio español señala una prevalencia del 5.9%, suponiendo la primera causa de RHnl a fármacos en esta población y la tercera causa de reacciones a fármacos después de antibióticos y AINEs (3).

La tasa de RHI es significativamente menor con el uso del MCi iso-osmolares (iodixanol). Sin embargo, las RHnl son más frecuentes con este mismo MCi (4).

El factor de riesgo más importante para presentar una RHI es haber presentado una RHI previa. Otros factores de riesgo son tener antecedentes de enfermedades atópicas, asma bronquial, enfermedad cardiovascular o tratamiento B-bloqueante (5-6). La exposición repetida a MCi aumenta el riesgo de RHI (7) y de anafilaxia con hipotensión (8). Son factores de riesgo para presentar una RHnl haber presentado una RHnl previa, tener antecedentes de exantema por alergia tipo IV a otros fármacos, dermatitis de contacto alérgica o insuficiencia renal. Se han descrito reacciones graves en pacientes en tratamiento con hidralazina, IL-2, LES, trasplante de médula ósea o linfoma. Los pacientes con RHnl no tienen mayor riesgo de presentar RHI y viceversa. La alergia a pescados y mariscos, alimentos con alto contenido en yodo, así como la alergia a povidona yodada no son factores de riesgo (9).

Fisiopatología

Las RHI se asocian con liberación de histamina, triptasa y otros mediadores de mastocitos y basófilos, que podría producirse por varios mecanismos: por acción directa sobre la membrana, por activación del complemento y de otros sistemas proteolíticos plasmáticos como la coagulación o el sistema. kinina-kallicreina. Clásicamente se ha considerado que no son reacciones mediadas por IgE, habiéndose detectado IgE específica *in vitro* en casos aislados de reacciones graves. Sin embargo, estudios más recientes identifican pruebas cutáneas (PC) positivas y test de activación de basófilos (TAB) positivo en un porcentaje de pacientes que apoyarían un mecanismo mediado por IgE, si bien el porcentaje es muy variable de unos estudios a otros.

Diferentes datos apoyan un mecanismo específico de hipersensibilidad retardada mediado por linfocitos T en las RHnl, como son la morfología de las erupciones cutáneas, el hallazgo de pruebas cutáneas intradérmicas positivas en lectura tardía o pruebas de parche positivas, o la reaparición de la reacción tras la re-exposición. El análisis secuencial de células mononucleares de sangre periférica por citometría de flujo de pacientes con RHnl y el estudio inmunohistoquímico de la biopsia cutánea muestran un aumento en la expresión de marcadores de activación como CD69, CD25, HLADR y del receptor CLA (antígeno asociado a linfocitos cutáneos) en linfocitos CD4 y un aumento de perforina en linfocitos CD8, con un infiltrado perivascular de linfocitos CD4 y eosinófilos en la biopsia. Así mismo, estudios *in vitro* han mostrado la capacidad del MCi de estimular la proliferación de células T de sangre periférica y se han generado a partir de estos cultivos clones de células T CD4+ y CD8+ específicas reactivas al MCi (10-11).

Manifestaciones clínicas

La Tabla 1 recoge las posibles manifestaciones clínicas de las RHI y las RHnl (12). En las RHI el prurito y la urticaria son las manifestaciones más frecuentes hasta en un 70% de los pacientes. En las RHnl la manifestación más común es el exantema maculopapular en más del 50% de los casos, siendo también frecuente la urticaria,

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de las RHI y RHnl a MCi

Reacciones inmediatas	Reacciones no inmediatas
Urticaria	Exantema maculopapular
Angioedema	Urticaria, angioedema
Dolor abdominal, náuseas, diarrea	DRESS
Rinitis (estornudos, rinorrea)	SDRIFE
Tos, disfonía	Eritema multiforme
Disnea (broncoespasmo, edema laríngeo)	Exantema fijo medicamentoso
Parada respiratoria	Síndrome de Stevens-Johnson
Hipotensión, shock cardiovascular	Necrosis epidémica tóxica
Paro cardíaco	Vasculitis

angioedema, o erupción cutánea descamativa. En la mayoría de los casos se trata de erupciones leves o moderadas, transitorias y bien controladas con tratamiento. Las reacciones cutáneas tardías graves son poco frecuentes pero hay descritos casos de exantema fijo medicamentoso, exantema ampolloso, DRESS, SDRIFE (Exantema interfriginoso y flexural relacionado con fármacos o síndrome Baboon), síndrome de Stevens-Johnson y NET. Se debe tener en cuenta que en pacientes con una RHnl previa, una re-exposición en un periodo de tiempo corto podría provocar una reacción más grave que la anterior. Así se ha observado que reacciones repetidas se desarrollan más rápido y son más extensas que la reacción previa.

Una reacción tardía tóxica infrecuente a MCi es la sialoadenitis por yodo, que produce una inflamación de las glándulas salivares submandibulares, sublinguales o parotídeas. Puede plantear diagnóstico diferencial con el angioedema (se palpa un abultamiento firme y circunscrito de las glándulas, la aparición es más tardía y la duración mayor). Suele recurrir con la re-exposición a pesar de utilizar diferentes MCi o premedicación. Se trata de un proceso indolente y autolimitado, por lo que no constituye una contraindicación absoluta para la readministración de MCi. Se ha descrito con contrastes de alta y baja osmolaridad. Se debe a una acumulación tóxica de yodo en las glándulas salivares. Se reproduce con la administración oral de yoduro potásico.

Otra reacción adversa rara a MCi es la trombopenia autoinmune. Hay muy pocos casos descritos. El mecanismo no se conoce pero se piensa que es debido a anticuerpos anti-plaquetarios que necesitan la presencia del fármaco para unirse al antígeno. Se produce un cuadro agudo de disnea, tiritona, fiebre o vómitos seguido de trombopenia aguda grave en pocas horas, pudiendo acompañarse de petequias o hemorragia. Se trata con corticoides sistémicos y transfusión de plaquetas. Los niveles de plaquetas se recuperan en 5-7 días. Contraindica el uso de MCi.

Diagnóstico

Como todo diagnóstico, empieza por la historia clínica en la que se recogerán los síntomas compatibles con una RH, signos de gravedad (desaturación, hipotensión), morfología y extensión de la afectación cutánea, el periodo de latencia y el tiempo transcurrido desde la reacción. Un dato fundamental es identificar el MCi causante de la reacción, tanto para el estudio alergológico como para recomendar un MCi diferente en posibles futuras exposiciones.

En las RHI, en el momento de la reacción, se puede medir triptasa sérica como marcador de activación mastocitaria (1-2 h después del inicio de la reacción y determinaciones basales a partir de la 24 horas). Ayudaría a confirmar el diagnóstico de anafilaxia frente a por ejemplo reacciones vagues o tóxicas.

A posteriori se puede determinar la presencia de anticuerpos IgE específicos en suero o un TAB si se dispone de estas técnicas a nivel de investigación (no comercializadas).

Las PC se han mostrado útiles en el diagnóstico aunque se desconoce su sensibilidad, especificidad y valor predictivo. El prick tiene una sensibilidad baja pero se recomienda hacerlo por motivos de seguridad antes de la ID especialmente en reacciones graves. Las concentraciones recomendadas son prick sin diluir e ID 1/10 (2). Siempre se debe hacer PC con el MCi causante de la reacción (o probar varios si éste se desconoce).

Diversos estudios han evaluado el papel de las PC en las RHI a MCi. Los porcentajes de PC positivas varían mucho de unos estudios a otros (Tabla 2) (2, 8, 13-17). En población española este porcentaje es del 5-10% (16, 17, 18).

Tabla 2. Estudios que evalúan pruebas cutáneas en pacientes con RHI a MCi. ID: intradermo-reacción. PC: pruebas cutáneas. ND: no determinado. hTA: hipotensión arterial

Autor (Ref.)	Año	N	ID	PC+ (%)	Reactividad cruzada	Toleran otro MCi PC-
Kvedariene (13)	2006	32	1/10	28%	55% (5/9)	2/2
Trcka (15)	2008	96	1/10	4.2%	75% (3/4)	2/2
Brockow (2) (ENDA)	2009	122	1/10	26% (50% 6 m)	45% (5/11)	ND
Dewachter (14)	2011	26	1/1	73%	32% (6/19)	ND
Prieto García (16)	2013	106	1/1	10%	9% (1/11)	7/7
Salas (17)	2013	90	1/10	5.5%	80% (4/5)	3/5
Min-Hye Kim (8)	2014	51	1/10	Anafilaxia 65% Con hTA 82%	ND	ND
Prieto-García (18)	2015	113	1/1	6.2%	29% (2/7)	6/6

En los casos con PC positivas, el estudio alergológico ampliando PC a otros MCI, y realizando prueba de exposición controlada (PEC) con un MCI con PC negativa, podría identificar un posible MCI alternativo sin reactividad cruzada (16-18).

El VPN de las PC ha sido evaluado en muy pocos estudios. Caimmi et al dan un VPN de las PC del 96% en 29 pacientes re-expuestos, pero este estudio no especifica si los pacientes son re-expuestos al mismo MCI o a otro diferente (19). Salas et al, dan un VPN de la PC del 96% en un estudio de 90 pacientes en el que los pacientes con PC negativa se someten a PEC con el MCI implicado en la reacción. Sin embargo, en pacientes con PC positiva con el MCI implicado, la PEC con un MCI alternativo con PC negativa, es positiva en el 40% de los casos. Ante la falta de más estudios, y el potencial riesgo de la PEC, especialmente en casos de reacciones graves, en pacientes con PC negativas se recomienda usar un MCI diferente al que causó la reacción y con premedicación.

En las RHnl, en el momento de la reacción, si existe una afectación cutánea importante, se debe realizar hemograma y bioquímica general para determinar la presencia de eosinofilia y valorar la función renal y hepática para descartar afectación de órganos internos. La biopsia cutánea no se hace de rutina ya que no suele aportar datos específicos de causalidad, pero puede aportar datos característicos de cada cuadro cutáneo. Se ha descrito TTL positivo con buena correlación con los tests cutáneos. Las PC también se han mostrado útiles en el diagnóstico (Tabla 3), si bien la sensibilidad y VPN son bajos y se han descrito casos con resultado negativo en la PC en los se ha reproducido la reacción tras la re-exposición al MCI. En pacientes con PC positivas se recomienda hacer PEC con un MCI alternativo con PC negativa para confirmar tolerancia (10, 20-23). En pacientes con PC negativas se hará PEC con el MCI implicado para confirmar o descartar hipersensibilidad, siempre que no se trate de una reacción grave o que se valoren factores de riesgo del paciente que contraindiquen la PEC. Se aconseja hacer ID 1/1 con lectura tardía (24-48 horas), ya

Tabla 3. Estudios que evalúan pruebas cutáneas en pacientes con RHnl a MCI. ID: intradermo-reacción. PC: pruebas cutáneas. ND: no determinado. M: meses

Autor (Ref.)	Año	N	ID	PC+ (%)	Reactividad cruzada	Toleran otro MCI PC-
Vernassiere (24)	2004	15	1/10	53%	54.5% (6/11)	70%(7/10)
Prieto-García (21)	2009	33	1/1	42.4%	52.38%	77% (10/13)
Seitz (20)	2009	32	1/10	18.8%	66.7% (4/6)	4/4
Brockow (2) (ENDA)	2009	98	1/10	38% 47% (2- 6 M)	90% (23/25)	ND
Hasdenteufel (22)	2011	22	1/1	50%	64% (7/11)	22/22
Torres (11)	2012	161	1/1	21.1%	20.6% (7/34)	67% (23/34)

que un 30% de los pacientes muestran PC positivas a la dilución 1/10 y un 70% a 1/1 (10). El parche sin diluir es menos sensible que la ID. La reactividad cruzada entre diferentes MCi es más frecuente que en las RHI. El uso de premedicación no previene la reaparición de RHnl (10, 20-23).

Prevención primaria y de nuevas reacciones

No hay que olvidar la naturaleza impredecible de las reacciones anafilácticas graves a MCi. Como muestra un estudio multicéntrico europeo (1), de 32 pacientes que tuvieron una RHI grave, sólo 9 habían tenido exposición previa a MCi y sólo 5 habían tenido una reacción anterior. La mayoría de las reacciones fatales son también impredecibles. Por lo tanto, hay que estar preparado ante la posibilidad de reacciones graves, tener disponible fármacos y equipos de tratamiento. Los radiólogos deben estar entrenados en el reconocimiento y tratamiento de estas reacciones y especialmente en el manejo y dosis correcta de la adrenalina. Se debe mantener vía iv y vigilar al paciente al menos en los siguientes 20-30 minutos.

Aunque la prevención primaria no se ha estudiado de manera sistemática, no hay evidencia que avale el uso de premedicación en pacientes sin RH previa y no se recomienda el uso de PC en pacientes sin RH previa a MCi. No se recomienda un test previo con una pequeña dosis de MCi para predecir o prevenir RHI, ya que se han descrito RHI graves e incluso fatales en pacientes que toleraron una dosis-test, así como con la propia dosis-test (25). Está bastante extendido el uso empírico de MCi de baja osmolaridad para todos los procedimientos intravasculares. Si no fuera así, deben usarse al menos en pacientes con factores de riesgo. No está indicado el uso de premedicación con esta medida ni en pacientes con beta-bloqueantes ni con MCi de alta osmolaridad para uso extravascular, en pacientes sin reacción previa.

Selección del MCi: en pacientes con RH graves previas debe evitarse una nueva exposición a MCi y usar métodos de imagen alternativos como RNM y contrastes de gadolinio siempre que se pueda.

En pacientes que han tenido una RH previa no grave que necesitan de nuevo exposición a MCi, no se debe administrar el mismo MCi que causó la reacción previa, recomendando otro estructuralmente diferente de baja osmolaridad. En casos en los que se demuestre un mecanismo alérgico específico, el estudio alergológico mediante PC y PEC podrá determinar si existe un MCi alternativo sin reactividad cruzada que el paciente pueda utilizar (16, 17).

Premedicación: el uso de premedicación con antihistamínicos y corticoesteroides (Tabla 4) ha demostrado que reduce la incidencia de RHI con MCi iónicos de alta osmolaridad de un 17-60% a un 9% cuando se utilizan MCi iónicos de alta osmolaridad en la re-exposición (26) y a un 0.5% cuando se utilizan MCi no iónicos de baja osmolaridad (27). Sin embargo no se ha demostrado que prevenga RHI a MCi no iónicos.

Tabla 4. Pauta de premedicación para prevenir RHI a MCi en pacientes con PC negativas

Pauta de premedicación
Glucocorticoide
Adulto: prednisona oral 50 mg 13, 7 y 1 hora antes
Niños: prednisona oral 0.5-0.7 mg/Kg 13, 7 y 1 hora antes
Antihistamínico
Adulto: dexclorfeniramina 5 mg oral, IM o IV 1 hora antes
Niños: dexclorfeniramina 0.125 mg/Kg oral, IM o IV 1 hora antes
Casos urgentes
Actocortina 200 mg IV cada 4 horas hasta el procedimiento y dexclorfeniramina 5 mg IV 1 hora antes

Existe un estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo que demuestra una disminución significativa en el número global de reacciones y en las reacciones leves pero no en las reacciones moderadas o graves probablemente debido a que el tamaño de la muestra de reacciones moderadas y graves es demasiado pequeño. Se han descrito reacciones anafilácticas graves a pesar de un pretratamiento adecuado (25).

La tasa de recurrencia de reacciones a pesar de usar premedicación se ha estimado en un 10% (28), siendo generalmente de igual grado de gravedad que la reacción index. Se han identificado factores de riesgo para presentar una reacción recurrente moderada-grave: reacción previa moderada-grave, tratamiento crónico con corticoides orales, alergia a fármacos, alergia grave y alergia a 4 o más alérgenos (28). Un estudio reciente analiza la recurrencia de reacciones en 50 pacientes con urticaria previa por MCi de baja osmolaridad con y sin premedicación, encontrando menor tasa de recurrencia en los pacientes no premedicados (29). Otro estudio compara la recurrencia de reacciones cuando se utiliza el mismo MCi o uno diferente con y sin premedicación, encontrando menor tasa de recurrencia al cambiar a un MCi diferente que al usar premedicación. (30). Por tanto, el uso de premedicación con MCi de baja osmolaridad, actualmente es más controvertido pero aún se recomienda en pacientes con RHI con PC negativas.

Reacciones adversas a contrastes de gadolinio

Los contrastes de gadolinio (CGd) se aprobaron para su uso parenteral a finales de los ochenta. Son quelatos paramagnéticos, macrocíclicos o lineales, que contienen gadolinio utilizados para aumentar el contraste de la imagen en RNM. Los diferentes CGd comercializados, según su estructura molecular, se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Contrastes de Gadolinio comercializados, clasificados según su estructura química

QUELATOS MACROCICLICOS	QUELATOS LINEALES IÓNICOS	QUELATOS LINEALES NO IÓNICOS
Gadoterato de meglumina (Dotarem)® No FSP	Gadopentato de diglumina (Magnevist)® 100 casos de FSP	Gadodiamida (Omniscan)® 266 casos de FSP
Gadoteridol (Prohance)® No FSP	Gadobenato de diglumina (Multihance)® No o confuso si FSN	Gadoversetamide (Optimark)® 10 casos de FSN
Gadobutrol (Gadovist)® No FSP	Sales de ácido gadoxético disódico (Primovist)® No FSN	
	Gadofosdveset (Vasovist)® No FSN	

Estos contrastes pueden causar una reacción adversa grave en pacientes con insuficiencia renal llamada fibrosis sistémica nefrogénica. Se caracteriza por lesiones eritematosas que progresan a fibrosis y esclerosis cutánea, dando lugar finalmente a contracturas articulares en flexión y limitación de la movilidad.

Las RH a CGd son menos frecuentes que con los MCI, con una incidencia en torno al 0,07%, con anafilaxia en un 0,001-0,01%. La mayoría son reacciones leves (74%) (31-34). La comunicación de RH a CGd sigue una curva ascendente a lo largo de los años (35). Se han identificado como factores de riesgo el sexo femenino, enfermedades alérgicas, asma, reacción previa a CGd (30%) y RH previa a MCI. La incidencia aumenta con el número de exposiciones (33).

La descripción de RH a CGd con pruebas cutáneas positivas sugiere un mecanismo mediado por IgE. La manifestación clínica más frecuente es la urticaria (50-90%), pero se han comunicado casos de anafilaxia y reacciones fatales. Con frecuencia las reacciones ocurren con la primera exposición (36). No hay datos publicados de RHnl.

Tabla 6. Casos publicados de anafilaxia por contrastes de gadolinio (CGd) con estudio alérgico. ID: intradermorreacción. PT: prick test. PEC: prueba de exposición controlada

Autor (Ref.)	Año	CGd	Exposición previa	Estudio alérgico	Exposición posterior
Kalogeromitros (37)	2007	Gadobenato	Si	ID+ gadobenato	No
Hasdentuefel (38)	2008	- Gadoterato - Gadoterato - Gadoterato	No	-ID+ gadoterato 1/10, gadoteridol 1/1, gadobutrol 1/1 - PT+ gadoterato 1/1 - ID+ gadoterato 1/10000, gadoteridol 1/100, gadobutrol 1/100	-PEC- gadopentato -No - PEC- gadopentato
Galera (39)	2009	- Gadoteridol - Gadobenato	No	- PT+ gadoteridol 1/1 - ID+ gadobenato 1/10 ID 1/1 positiva en controles	No
Moulin (40)	2011	Gadoterato	No	PT+ gadoterato 1/1	PEC- gadobenato
Tomás (41)	2012	Gadoteridol	gadopentato	ID+ gadoteridol 1/10, gadobutrol 1/10, gadoxetato 1/10	PEC- gadobenato

Se han comunicado varios casos de RHI a CGd con PC positivas (Tabla 6). Se ha descrito reactividad cruzada entre varios CGd mediante PC, también entre lineales y macrocíclicos, así como tolerancia de un CGd alternativo con PC negativa en PEC (37-43). Las PC deben hacerse en ID a 1/10. Se han descrito respuestas irritantes en controles a concentración 1/1 (39).

En pacientes con PC negativas se desconoce el valor de la premedicación aunque se recomienda su uso en futuras exposiciones, utilizando un CGd estructuralmente diferente al implicado en la reacción previa. Un estudio muestra una tasa de reacción repetida a pesar de premedicación del 0.01% de 78.353 administraciones (44).

Reacciones adversas a fluoresceína

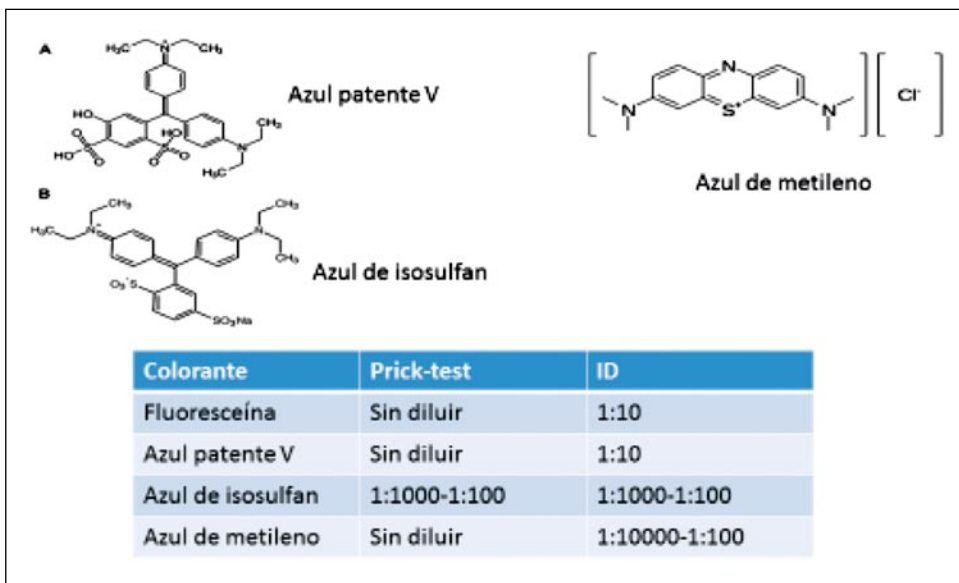
La fluoresceína sódica es un compuesto fluorescente utilizado en angiografía para el estudio de enfermedades corioretinianas y para valorar la zona de excisión de tumores cerebrales. La incidencia reacciones adversas a fluoresceína IV es del 5% (0.05% graves) y por vía oral un 1-2% (45). Son factores de riesgo: reacción previa a coloides, alergia a tintes, DM, HTA y atopia. Se han propuesto varios mecanismos: liberación inespecífica de histamina, HSI mediada por IgE (casos descritos con PC positivas) (46), activación del complemento, alteración del metabolismo del ácido araquidónico, activación del sistema de contacto, reacciones vagues o efecto tóxico vasoespástico directo. Se han descrito reacciones leves (nauseas, vómitos, prurito, estornudos, cuadros vagues), moderadas (urticaria, otras erupciones cutáneas, síncope) y graves (shock, IAM, edema laríngeo, broncoespasmo, convulsiones). La medición de niveles de triptasa durante la reacción confirma el diagnóstico de anafilaxia (46). Las pruebas cutáneas se hacen prick test al 20% e ID al 2% (47). Si la prueba cutánea es negativa se puede realizar PEC conjuntival o IV. No está claro el valor predictivo de las PC para prevención de reacciones (47). La premedicación con antihistamínicos y corticoides no es eficaz en todos los casos. Hay dos casos descritos de desensibilización exitosa (48). En otros casos se propone cambio a fluoresceína oral (casos de reacciones no alérgicas) o utilizar técnicas alternativas de tomografía.

Reacciones adversas a colorantes azules

El azul patente V y el azul de isosulfán son tintes sintéticos del grupo triarilmetano. Se utilizan en el estudio diagnóstico de ganglios centinela (melanoma, carcinoma de mama, vejiga, cervix, endometrio), anastomosis linfovenular, fistulografía y para determinación del gasto cardiaco. Se utilizan también como aditivos alimentarios y en la industria textil, de plásticos, cosméticos, papel y agricultura. Esta amplia presencia cotidiana podría ser fuente de sensibilización (45). Provocan RHI con una incidencia del 0.88% (azul patente V) y del 0.9-1.9% (azul de isosulfán). Los síntomas incluyen desde la característica urticaria azul hasta la anafilaxia con hipotensión (49).

Se produce activación de mastocitos y basófilos (directa o mediada por IgE). Se puede determinar elevación de triptasa sérica en el momento de la reacción. El estudio alérgico incluye determinación de anticuerpos específicos (ELISA) o TAB si se dispone de estas técnicas, y las pruebas cutáneas (Figura 3). La premedicación con corticoesteroides y antihistamínicos no disminuye la incidencia de reacciones pero sí la gravedad. Existe alto grado de reactividad cruzada entre azul patente V y azul de isosulfán. La alternativa sería el azul de metileno, previa realización de PC (descritos casos de co-sensibilización).

Figura 3. Estructura química de los colorantes azules. Concentraciones utilizadas para las pruebas cutáneas



El azul de metileno es un tinte catiónico poliaromático del grupo de las fenotiazinas. Se utiliza en el estudio de fistulas urinarias y del tracto digestivo, de biopsias de ganglios centinela, en el tratamiento de la hipotensión en el shock séptico y de la anafilaxia y en el tratamiento del plasma fresco congelado para inactivación de patógenos (posible causa de anafilaxia en transfusiones de plasma) (50). Las RH son poco frecuentes, con raros casos de anafilaxia mediada por IgE descritos. También se ha descrito necrosis cutánea y ulceración, dolor quemante, máculas azules, anomalías congénitas fetales, edema pulmonar y AGEP. Las pruebas cutáneas (Fig.3) y el TAB se han utilizado en el diagnóstico.

Referencias

1. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A et al. ENDA; EAACI interest group on drug hypersensitivity. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. 2005; 60:150-8.
2. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy* 2009; 64:234.
3. Doña I, Blanca-López N, Torres MJ, García-Campos J, García-Núñez I, Gómez F, Salas M, Rondón C, Canto MG, Blanca M. Drug hypersensitivity reactions: response patterns, drug involved, and temporal variations in a large series of patients. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(5): 363-71.
4. Sutton AG1, Finn P, Grech ED, Hall JA, Stewart MJ, Davies A, de Belder MA. Early and late reactions after the use of iopamidol 340, ioxaglate 320, and iodixanol 320 in cardiac catheterization. *Am Heart J*. 2001;141(4):677-83.
5. Bettmann MA, Heeren T, Greenfield A, Goudey C. Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVIR Contrast Agent Registry. *Radiology* 1997; 203:611.
6. Lang DM, Alpern MB, Visintainer PF, Smith ST. Elevated risk of anaphylactoid reactions from radiographic contrast media is associated with both beta-blocker exposure and cardiovascular disorders. *Arch Intern Med* 1993;153:2033-40.
7. Fujiwara N et al. Changes in risk of immediate adverse reactions to iodinated contrast media by repeated administrations in patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS One*. 2013; 8(10):e76018.
8. Kim MH, Lee SY, Lee SE, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. *PLoS One* 2014; 9:e100154.
9. Scherer K, Harr T, Bach S, Bircher AJ. The role of iodine in hypersensitivity reactions to radio contrast media. *Clin Exp Allergy*. 2010; 40(3):468-75.
10. Torres MJ, Gómez F, Doña I, Rosado A, Mayorga C, García I, Blanca-López N, Cantó G, Blanca M. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. 2012;67(7):929-35.
11. Torres MJ, Mayorga C, Cornejo-García JA, López S, Chaves P, Rondón C, Fernández T, Blanca M. Monitoring non-immediate allergic reactions to iodine contrast media. *Clin Exp Immunol*. 2008;152(2):233-8.
12. K. Brockow. Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media. *Chem Immunol Allergy*. 2012; 97: 180-190.
13. Kvedariene V1, Martins P, Rouanet L, Demoly P. Diagnosis of iodinated contrast media hypersensitivity: results of a 6-year period. *Clin Exp Allergy*. 2006;36(8):1072-7.
14. Dewachter P, Laroche D, Mouton-Faivre C, et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: a study of 38 cases. *Eur J Radiol* 2011; 77:495.
15. Trcka J, Schmidt C, Seitz CS, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190:666.
16. Prieto-García A, Tomás M, Pineda R, Tornero P, Herrero T, Fuentes V, Zapatero L, de Barrio M. Skin test-positive immediate hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: the role of controlled challenge testing. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013; 23:183-9.
17. Salas M, Gómez F, Fernández TD, Doña I, Aranda A, Ariza A, Blanca-López N, Mayorga C, Blanca M, Torres MJ. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy*. 2013; 68:1203-6.

18. Morales-Cabeza C, Roa D, Montes JF, Torrado I, de Barrio M, Prieto-García A. Reacciones de hipersensibilidad inmediata a medios de contraste iodados: Estudio prospectivo. *JACI* 2015; Vol 25, Supplement 1.
19. Caimmi S1, Benyahia B, Suau D, Bousquet-Rouanet L, Caimmi D, Bousquet PJ, Demoly P. Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(5):805-10.
20. Seitz CS, Pfeuffer P, Raith P, Bröcker EB, Trautmann A. Radiocontrast media-associated exanthema: identification of cross-reactivity and tolerability by allergologic testing. *Eur J Radiol*. 2009; 72(1):167-71.
21. L Sánchez, P Tornero, M De Barrio, T Herrero, M Tomás, ML Baeza, M Rubio, A Prieto. Type IV Hypersensitivity to iodinated contrast media: diagnosis and cross reactivity. *JACI* 2009; 123 (2), Supplement, P S239.
22. Hasdenteufel F, Waton J, et al. Delayed hypersensitivity reactions caused by iodixanol: an assessment of cross-reactivity in 22 patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1356-7.
23. Gracia Bara MT, Moreno E, Laffond E, Muñoz FJ, Macias E, Dávila I. Selection of contrast media in patients with delayed reactions should be based on challenge test results. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):554-5.
24. Vernassiere C1, Trechot P, Commun N, Schmutz JL, Barbaud A. Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis*. 2004;50(6):359-66.
25. Sandra J Hong, Sachiko T Cochran. Immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media: Prevention of recurrent reactions. UpToDate, updated Apr 2015.
26. Greenberger PA, Patterson R, Radin RC. Two pretreatment regimens for high-risk patients receiving radiographic contrast media. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74:540.
27. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 87:867.
28. Davenport MS, Cohan RH, Caoili EM, Ellis JH. Repeat contrast medium reactions in premedicated patients: frequency and severity. *Radiology* 2009; 253:372.
29. Kolbe AB1, Hartman RP, Hoskin TL, Carter RE, Maddox DE, Hunt CH, Hesley GK. Premedication of patients for prior urticarial reaction to iodinated contrast medium. *Abdom Imaging*. 2014;39(2):432-7.
30. Abe S, Fukuda H, Tobe K, Ibukuro K. Protective effect against repeat adverse reactions to iodinated contrast medium: Premedication vs. changing the contrast medium. *Eur Radiol*. 2015 1.
31. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, et al. Frequency and severity of acute allergic like reactions to gadolinium-containing i.v. contrast media in children and adults. *AJR Am J Roentgenol* 2007;189:1533-8.
32. Prince MR, Zhang H, Zou Z, et al. Incidence of immediate gadolinium contrast media reactions. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:W138-43.
33. Jung JW, Kang HR, Kim MH, Lee W, Min KU, Han MH, Cho SH. Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media. *Radiology*. 2012;264(2):414-22.
34. Aran S, Shaqdan KW, Abujudeh HH. Adverse allergic reactions to linear ionic gadolinium-based contrast agents: experience with 194, 400 injections. *Clin Radiol*. 2015;70(5):466-75.
35. Raisch DW, Garg V, et al. Anaphylaxis associated with gadolinium-based contrast agents: data from the Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System and review of case reports in the literature. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):15-23.
36. Murphy KJ1, Brunberg JA, Cohan RH. Adverse reactions to gadolinium contrast media: a review of 36 cases. *Am J Roentgenol*.1996;167(4):847-9.

37. Kalogeromitros DC, Makris MP, Aggelides XS, et al. Anaphylaxis to gadobenate dimeglumine (Multihance): a case report. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;144:150-4.
38. Hasdenteufel F, Luyasu S, Renaudin JM, et al. Anaphylactic shock after first exposure to gadoterate meglumine: two case reports documented by positive allergy assessment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:527-8.
39. Galera C, Pur Ozygit L, Cavigioli S, et al. Gadoteridol-induced anaphylaxis -not a class allergy. *Allergy* 2009;65:132-4.
40. Moulin C, Said BB, Berard F. Tolerability of gadobenate dimeglumine in a patient with reported allergy to gadoterate meglumine. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197 (6):W1163.
41. Tomás M, Fuentes Aparicio V, Zapatero Remón L, Alonso Lebrero E, Infante Herrero S. Skin reactions to gadolinium-based contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012;22(4):292-3.
42. Chiriac AM1, Audurier Y, Bousquet PJ, Demoly P. Clinical value of negative skin tests to gadolinium contrast agents. *Allergy*. 2011; 66(11):1504-6.
43. Ameiro M, Zambrano G, de Barrio M, Prieto A. Reacciones de hipersensibilidad por contrastes de gadolinio. *Estudio alergológico*. *JIACI* 2014; 24 suppl 2.
44. Dillman JR1, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC. Allergic-like breakthrough reactions to gadolinium contrast agents after corticosteroid and antihistamine premedication. *AJR Am J Roentgenol*. 2008 Jan;190(1):187-90.
45. Brockow K, Sánchez-Borges M. Hypersensitivity to contrast media and dyes. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014;34(3):547-64.
46. López-Sáez MP, Ordoqui E, Tornero P, et al. Fluorescein-induced allergic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(5 Pt 1):428-30.
47. Pérez-Rodríguez E, Matheu-Delgado V, Sánchez-Machín I, et al. Adverse reactions related with intravenous fluorescein. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80(8):441-2.
48. Knowles SR, Weber EA, Berbrayer CS. Allergic reaction to fluorescein dye: successful one-day desensitization. *Can J Ophthalmol* 2007;42(2):329-30.
49. Parvaiz MA, Isgar B. Anaphylaxis and blue urticaria associated with Patent Blue V injection. *Anaesthesia*. 2012;67(11):1275-6.
50. Dewachter P, Castro S, Nicaise-Roland P, et al. Anaphylactic reaction after methylene blue-treated plasma transfusion. *Br J Anaesth* 2011; 106(5):687-9.