

REACCIONES ADVERSAS A MEDIOS DE CONTRASTE YODADOS INTRAVENOSOS

Adverse reactions to intravenous iodinated contrast media

García Pavón-Orsorio S¹, Rosado-Ingelmo A², Yamazaki-Nakashimada MA³, Rivas-Larrauri FE³, Báez-Ramón M⁴

RESUMEN

Revisamos las principales guías en el uso de medios de contraste yodados, prevención y manejo de sus reacciones adversas, así como de artículos relevantes en PubMed, con el objetivo de actualizar los conocimientos referentes al tema, para los médicos Alergólogos e Inmunólogos.

Palabras claves: medio de contraste, gadolinio, yodado, hipersensibilidad, reacciones.

ABSTRACT

We review the main guidelines on the use of iodinated contrast media, prevention and management of adverse reactions, as well as relevant articles in PubMed database, in order to update the knowledge about this subject for Allergists and Immunologists doctors.

Keywords: contrast media, gadolinium, iodinated, hypersensitivity, reactions.

ARCHIVOS DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA 2019;50(3):103-113

INTRODUCCIÓN

CLASIFICACIÓN Y PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS DE LOS MEDIOS DE CONTRASTE

Los medios de contraste son sustancias usadas para incrementar la diferencia de densidad entre tejidos, con el objetivo de ayudar al diagnóstico radiológico. Los más usados son las sales yodadas. Su estructura química básica comprende un anillo benceno con al menos tres átomos de yodo. El número de átomos de yodo en cada molécula es responsable de producir radioopacidad¹⁻⁴. Estos medicamentos son usados para exámenes de rayos X y tomografía computarizada⁴.

Los medios de contraste yodados pueden ser clasificados de distintos modos. De acuerdo a su estructura, en monoméricos si tienen un anillo benceno y en diméricos si po-

seen dos anillos benzoicos con su núcleo ligado covalentemente. De acuerdo a su ionicidad, en iónicos si transforman iones o partículas de carga en solución acuosa (estos poseen un radical carboxilo) y en no iónicos, que no tienen carga eléctrica (poseen radical hidroxilo). Finalmente, de acuerdo a su osmolaridad (número de partículas generadas en solución), en alta osmolaridad (>1400 mOsm/kg H₂O), baja osmolaridad (500-900 mOsm/kg H₂O) e isoosmolar (290 mOsm/kg H₂O). Otra característica de los medios de contraste yodados (MCY) es su viscosidad, que está directamente asociada con el tamaño de la molécula. Se ha observado que cuando el MCY se calienta a temperatura corporal, se da una concomitante disminución de su viscosidad dinámica¹⁻⁷.

Así, los MCY pueden ser clasificados en cuatro categorías basados en su capacidad de ionizar y al número de anillos triyodobencenos^{1,4,6} (Figura 1.)

Los medios de contraste usados para resonancia magnética son quelatos de gadolinio o complejos de gadolinio y pueden ser diferenciados, en base a su carga, en iónicos y no iónicos, y en base a su estructura, en lineales y macrocíclicos^{1,3,5,7-9} (Figura 2).

Para ampliar el conocimiento y comprender con detalle las reacciones de hipersensibilidad a medios de contraste, es necesario tener en cuenta las siguientes definiciones:

- **Reacción adversa a medicamentos (RAM):** reacción no intencionada que ocurre al emplear un medicamento, para la cual se sospecha que existe una relación causal entre el uso del medicamento y la reacción adversa.

Se clasifican según la Organización Mundial de la Salud en Reacciones tipo A o quimiotóxicas y Reacciones tipo B o de hipersensibilidad.

1. Especialista en Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Centro Médico Naval, Servicio de Alergia e Inmunología, Ciudad de México, México

2. Especialista en Alergia e Inmunología Clínica. Unidad de Alergia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

3. Especialista en Alergia e Inmunología Clínica Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Inmunología, Ciudad de México, México

4. Especialista en Pediatría Médica. Ciudad de México, México
Correspondencia: Susana García Pavón Osorio. Centro Médico Naval, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Eje 2 Ote Tramo H. Esc Naval Milirar Num 701, col. Los Cipreses, Alcaldía Coyoacán CP 04470, Ciudad de México. Tel: 01 55 5037-1200, ext 5442. sus_gar_pav@yahoo.com.mx

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 28/05/2019 | Aceptado: 03/06/2019

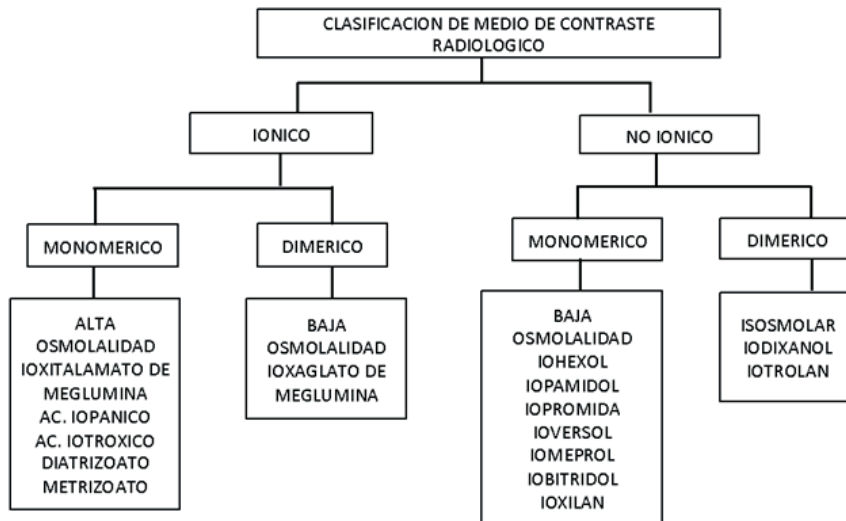


Figura 1. Clasificación de los medios de contraste yodados. Datos de: Rosado Ingelmo A, Doña Díaz I, Cabañas Moreno R et al. J Invest Allergol Clin Immunol 2016;26(3):144-55 doi.org/10.18176/jiaci.0058. ©2016 Esmón Publicidad. Actualizado por García Pavón y cols.

- **Reacciones tipo A:** son reacciones adversas a medicamentos predecibles, dosis dependientes, efectos típicos tóxicos a la dosis recomendada o a dosis más altas (intoxicación)¹⁰⁻¹⁵.
- **Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos o reacciones tipo B:** son reacciones adversas a medicamentos que clínicamente semejan reacciones alérgicas; son dosis independiente e impredecibles, que ocurren en pacientes predispuestos^{10,11,15}.
En términos generales, cuando se sospecha de una reacción a fármacos, se prefiere utilizar el término reacción de hipersensibilidad a fármacos, estas se clasifican a su vez en inmunológicas o alérgicas y no inmunológicas o pseudoalérgicas^{10-12,14,16,17}.
- **Alergia a medicamentos:** son reacciones de hipersensibilidad en las cuales se demuestra un mecanismo inmunológico de la clasificación de Gell y Coombs^{10,11,14-17}.
- **Reacciones de hipersensibilidad no inmunológicas:** no se puede demostrar un mecanismo inmunológico, el fármaco actúa de forma directa sobre la membrana del mastocito o basófilo^{10-12,15,17}.

La expresión “**alergia al yodo**” debe evitarse debido a que implica una alergia contra el elemento yodo. El yodo contenido en los MCY no es el responsable de provocar las reacciones de hipersensibilidad.

Antiguamente, la expresión “alergia al yodo” se empleaba para describir cuatro condiciones diferentes: alergia a MCY, alergia a desinfectantes, alergia a amiodarona y alergia a pescados y mariscos. Ahora se sabe que la tropomiosina de los crustáceos y la parvaalbúmina del pescado son

proteínas que participan en la fisiopatogenia de la alergia a crustáceos y pescados. Pacientes con alergia a antisépticos yodados, amiodarona y mariscos pueden usar MCY sin premedicación (excepto en el caso concurrente de alergia a MCY)^{1,14}.

EPIDEMIOLOGÍA

Anualmente, alrededor del mundo más de cien millones de procedimientos se realizan usando MCY y 30 millones de procedimientos con medios de contraste basados en gadolinio (MCBG)^{1,14,17}.

Los MCY iónicos y no iónicos son relativamente seguros; sin embargo, la incidencia de reacciones adversas a MCY de baja osmolaridad es de 1,5 eventos por cada 1000 dosis y para MCBG es 0,4 eventos por 1000 dosis¹⁸.

La incidencia más alta de reacciones adversas inmediatas a MCY ocurre en pacientes de 20 a 30 años de edad¹⁹⁻²¹.

La prevalencia de reacciones alérgicas a MCY es estimada en 1:170.000 de los pacientes que se someten a estudios radiológicos con MCY, siendo más alta para iónicos (0,6%,⁸ 0,16%-12,66%^{1,22,23}) que para no iónicos (0,03%-3%^{1,22-24}). En MCBG, la prevalencia es de 0,01-0,22%⁸. La mortalidad es baja, 1-3 por 100.000-170.000 administraciones para MCY iónicos y no iónicos^{1,6,8,25,26} y para MCBG es de 0,008%¹³.

Las reacciones de hipersensibilidad inmediata son más frecuentes que las de hipersensibilidad tardía²⁷.

Los MCY no iónicos de bajo peso molecular con más reacciones adversas inmediatas referidas son iopromide, iomeprol e iodixanol, y de MCBG son gadobenato de dimeglumine y gadoterido^{1,3,19,22,27}.

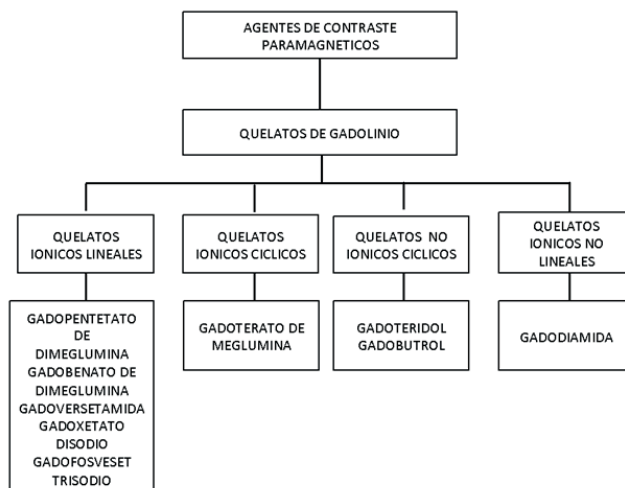


Figura 2. Clasificación de medios de contraste basados en gadolinio. Datos de: Rosado Ingelmo A, Doña Díaz I, Cabañas Moreno R et al. J Investig Allergol Clin Immunol 2016; 26 (3): 144-155 doi.org/10.18176/jiaci.0058. ©2016 Esmon Publicidad. Actualizado por García Pavón y cols.

El procedimiento más frecuentemente asociado con reacción adversa a MCY es la angiotomografía axial coronaria²⁸ y en los MCBG son los estudios de exploración de abdomen^{1,5,9}.

FACTORES DE RIESGO

Existen factores de riesgo asociados al MCY para presentar reacciones adversas, de los cuales destacan ser iónicos, hiperosmolares y con mayor viscosidad.^{1-3,5,6,8,13,18-20,29,30}

En los MCBG, la ionicidad, la unión a proteínas y la estructura macrocíclica están asociadas a índices más altos de reacciones adversas³¹.

Los factores de riesgo asociados al paciente se muestran en la **Tabla 1**.^{14,17,32,33}

Ninguno de los factores de riesgo es una contraindicación absoluta para la administración del MCY⁸.

Los pacientes que tuvieron una **reacción de hipersensibilidad previa** tienen 5 veces más riesgo de desarrollar una futura reacción, si se exponen al mismo tipo de medio de contraste^{3-6,8,13,14,17,18,20,21,23,29,30,33-35}. Pacientes con **asma**, tienen 2 a 3 veces mayor riesgo de desarrollar una reacción de hipersensibilidad aguda; sin embargo, la evidencia muestra que si el asma está controlada no es un factor de riesgo extra comparado con la población general^{3-6,8,21,23,29,30,34,35}.

Edad: niños^{1,8} y ancianos tienen más bajos índices de reacción comparados con pacientes en edad madura⁸, a diferencia de Boyd, Nouh y Wu quienes refieren que menores de 5 años y mayores de 60 años tienen mayor riesgo^{5,6,13}.

Uso de medicamentos concomitantes: pacientes tratados con IL-2 tienen mayor riesgo de presentar reacción no inmediata y generalmente es severa^{2-4,6,8,10,14,18,29,30,34}.

TABLA 1. Factores de riesgo para reacciones adversas a MCY.

Prevía reacción de hipersensibilidad a MCY.
Insuficiencia renal aguda o crónica.
Enfermedades concomitantes: mastocitosis, diabetes, enfermedades tiroideas, policitemia, paraproteinemia.
Enfermedad cardiopulmonar.
Enfermedades alérgicas (asma, rinitis, urticaria, alergia a medicamentos).
Deshidratación.
Ansiedad
Género femenino.
Edad <5 años y > 60 años
Tratamiento con IL-2, Inh ECA, AINE, metformina

Inh ECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, AINE: antiinflamatorio no esteroideos.

CLASIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Similar a las reacciones adversas a medicamentos, las reacciones a MCY y a MCBG son clasificadas de acuerdo al momento en que se manifiestan en reacciones inmediatas si aparecen dentro de la primera hora posterior a la administración del medio de contraste, las no inmediatas o tardías aparecen después de una hora y hasta varios días después de la administración^{1,3,4,6,10-13,16,21-23,29,30,34,36}.

De acuerdo a su mecanismo fisiopatológico, el Colegio Americano de Radiología (ACR, por sus siglas en inglés) las clasifica en fisiológicas y pseudoalérgicas, constituyendo estas últimas el 90% de las reacciones adversas a medios de contraste⁸.

Existen varias clasificaciones de acuerdo a sociedades Americanas y Europeas, siendo la más práctica la referida

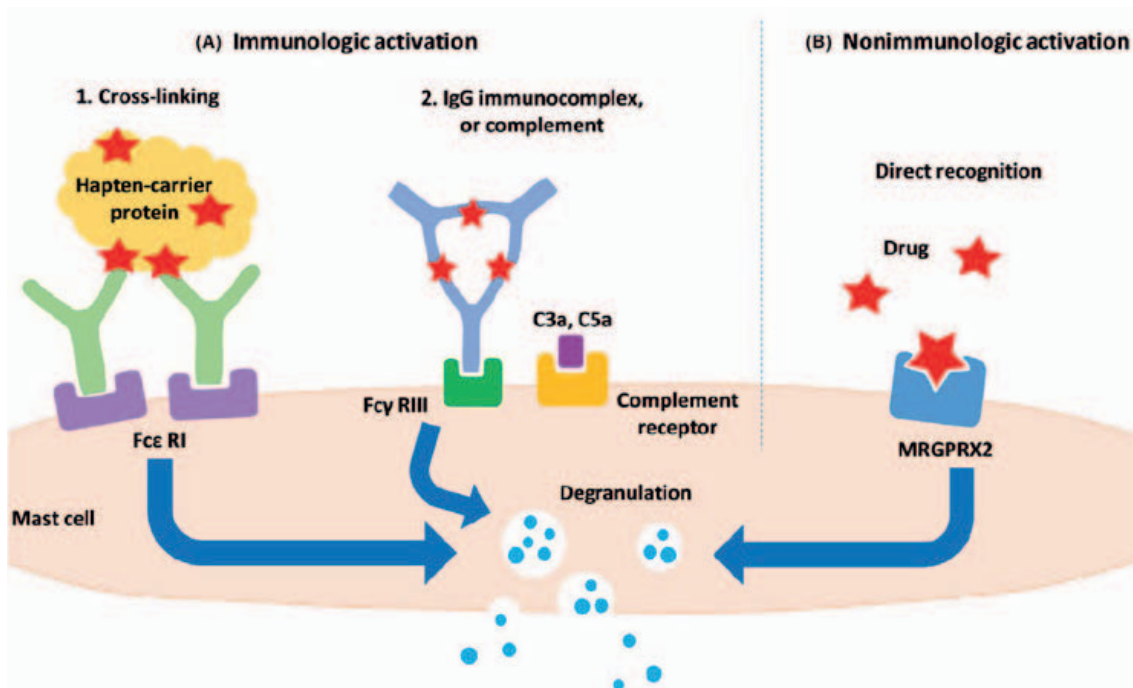


Figura 3. Mecanismos de activación de mastocitos por fármacos. (A) Activación inmunológica: 1. El proceso de desgranulación mediado por IgE es inducido por el reconocimiento de la proteína acarreadora de hapteno por dos moléculas adyacentes de IgE específica simultáneamente. 2. La desgranulación también puede ser inducida por la formación de inmunocomplejos IgG o por reconocimiento específico de moléculas del complemento. (B) Activación no inmunológica: el proceso de desgranulación se activa mediante el reconocimiento de algunos medicamentos por el receptor MRGPRX2 de la superficie de los mastocitos. Datos de: Torres MJ, Fernández TD. Highlights of the 8th Drug Hypersensitivity Meeting: Amsterdam, April 19-21, 2018. *Allergy* 2018, 73(10): 1941-1943. Doi: org/10.1111/all.13574. © 2018 EAACI and John Wiley and Sons AVS Published by John Wiley and Sons Ltd.

por el Consenso Internacional de Alergia a Medicamentos (ICON, por sus siglas en inglés) quien las clasifica en reacciones inmunológicas/alérgicas y no inmunológicas/no alérgicas.¹⁰

REACCIONES QUIMIOTÓXICAS O FISIOLÓGICAS

Se piensa que estas reacciones están relacionadas con la osmolaridad o unión molecular a ciertos activadores como iones de calcio; se manifiestan con calor, sabor metálico, sialorrea, náuseas y vómito; se pueden prevenir con una adecuada hidratación via oral o intravenosa antes del procedimiento.^{3,6,8,13.}

Las reacciones vagas son relativamente comunes, leves y autolimitadas. Otros síntomas son crisis hipertensivas y edema pulmonar.^{3,4,6,8,13} Los efectos cardiovasculares son más frecuentes en pacientes con antecedente de cardiopatía.^{8,13.}

La nefropatía inducida post-MCY, se trata del deterioro de la función renal que ocurre dentro de las 48 a 72 horas posteriores al empleo de MCY (incremento de creatinina sérica basal del 25-50% y/o incremento de 0,5 a 2,0 mg/dl). Generalmente es asintomática y no oligúrica. Existen facto-

res de riesgo para desarrollarla: índice de filtración glomerular <45 ml/min/1,73 m², edad mayor a 60 años, deshidratación, historia de enfermedad renal (diálisis, trasplante, riñón único, cáncer renal y cirugía renal), insuficiencia cardíaca congestiva, administración concurrente de fármacos nefrotóxicos (AINE, metotrexato, aminoglucósidos, biguanidas), historia de hipertensión y de diabetes con daño renal. Muchas veces es autolimitada y reversible.^{1-3,5,6,8,30,34,35.}

La osmolaridad, dosis mayores de 140 ml MCY o dosis repetidas en un intervalo de 48 horas y la administración intraarterial es más probable que lleven a daño renal. Dependiendo de los riesgos individuales se recomienda administrar bicarbonato oral, N- acetilcisteína oral y soluciones salinas intravenosas antes y después del empleo de MCY como profilaxis contra daño renal.^{1-3,5,6,8,18,19,30,34,35.} La mejor forma de evaluar la función renal antes o después de la administración de medio de contraste es a través del índice de filtración glomerular.^{2,5,24,30,36.}

La elevación de lactato en pacientes con uso de metformina depende de la función renal, por lo que de acuerdo al índice de filtración glomerular del paciente se decidirá si se discontinúa o no el uso de metformina antes o después de la administración del medio de contraste yodado.^{2,3,5,8,18,30,35.}

La tirototoxicosis posterior a la administración de MCY es una complicación rara. Existen dos situaciones especiales; en pacientes con tormenta tiroidea, el medio de contraste yodado puede potencializar tirototoxicosis, por lo que el MCY debe ser evitado, la premedicación es poco útil. Y en pacientes con terapia yodada radiactiva o en pacientes sometidos a imagen de glándula tiroides con yodo radiactivo, la administración de MCY puede interferir con la dosis de tratamiento y diagnóstico. Si se administró un medio de contraste, se sugiere un período de lavado de 3 a 4 semanas para pacientes con hipertiroidismo y 6 semanas con hipotiroidismo^{2,3,5,8,18,30,34}.

En antiguas guías se sugería que pacientes con diagnóstico confirmado o sospecha de feocromocitoma deberían recibir alfa- y betabloqueantes antes de recibir medio de contraste yodado, por el riesgo de desarrollar crisis hipertensiva. Las guías recientes no respaldan esta recomendación^{2,18,30}.

REACCIONES POR HIPERSENSIBILIDAD NO INMUNOLÓGICAS

El MCY activa directamente a los mastocitos^{4,15,21-23}; también otros mecanismos descritos son la activación del factor XII de coagulación con la formación directa de bradikinina^{1,3,5,6,8,10,12,13,15,21,22,29,36}, por activación del complemento^{1,3,6,8,10,15,18,21,23,29}, conversión de L-arginina a óxido nítrico y liberación de pseudoantígenos^{8,18}. No se requiere fase previa de sensibilización, explicando por qué quienes nunca han sido expuestos a medios de contraste pueden experimentar una reacción grave de hipersensibilidad en su primera exposición^{2,8,13,18,21,29}. El 30% de las reacciones de hipersensibilidad inmediata ocurren en la primera exposición²⁶ (**Figura 3**).

REACCIONES POR HIPERSENSIBILIDAD INMUNOLÓGICA

Son reacciones adversas donde anticuerpos y/o células T activadas son dirigidas contra el medio de contraste.

En las reacciones inmunológicas inmediatas un medicamento (hapteno) o en este caso un MCY se liga irreversiblemente a proteínas generando así antígenos. De esta forma la célula presentadora de antígenos procesa y presenta el MCY al linfocito T, activándolo. Este, a su vez, estimula al linfocito B, generando células plasmáticas que producen IgE específica al MCY; esto es en la fase de sensibilización. En una segunda exposición el paciente ya tendría IgE específica frente al MCY, así el complejo proteína-hapteno se liga a la IgE específica, esta a su vez al receptor de alta afinidad del mastocito Fc_{RI} induciendo la liberación de mediadores preformados (histamina, triptasa) y la producción de nuevos mediadores (leucotrienos, prostanglandi-

TABLA 2. Reactividad cruzada entre medios de contraste yodados.

Fuerte asociación	Frecuente asociación	Limitada asociación
Iodixanol	Iodixanol	Ioxagato
Iohexol	Iohexol	Opamidol
	Iopentol	Iobitridol
	Ioversol	Iopromide
	Iomeprol	

Datos de: Rosado Ingelmo A, Doña Díaz I, Cabañas Moreno R et al. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016;26(3):144-155. Doi.org/10.18176/jiaci.0058. © 2016 Esmon Publicidad.

nas, cininas y otras citocinas)^{10,12,13,21,36}. Algunos autores especulan una sensibilización silente contra una molécula desconocida con reactividad cruzada que pueda contribuir en la aparición de alergia a medio de contraste en la primera exposición¹⁴.

Los estudios que confirman los mecanismos inmunológicos son las pruebas cutáneas positivas, la degranulación de basófilos y la determinación de IgE específica usando técnicas de inmunoensayo^{1,12}.

Otra teoría expone que el linfocito T activa al linfocito B generando IgG específica frente al MCY. Esta IgG se acopla al receptor de baja afinidad del mastocito Fc_{III} para inducir su degranulación¹⁰.

Las reacciones inmunológicas tardías, están mediadas en su mayoría por linfocitos T.^{3, 5, 6, 10, 12, 14, 21, 23, 29, 32,36} Existen dos hipótesis principales la primera el hapteno estimula al linfocito T antígeno específico produciendo migración de células inflamatorias y secreción de citocinas y citotoxinas (perforina, granzimas y granulinas)^{10,12,36}. En la hipótesis alternativa o interacción p-i, el MCY interactúa con el receptor inmune de célula T o moléculas de HLA sin procesamiento intracelular previo^{12,37,38}. Los mecanismos de la teoría de hapteno e interacción p-i no son necesariamente excluyentes y pueden funcionar sinérgicamente^{12,38}.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La piel es el órgano más afectado tanto en reacciones inmediatas como en no inmediatas^{1,32}.

REACCIONES INMEDIATAS

Los síntomas más comunes son prurito, eritema y urticaria con o sin angioedema, los cuales aparecen en más del 70% de los pacientes. Otros síntomas son conjuntivitis, rinitis, disnea, broncoespasmo, náuseas, vómito, diarrea, hipotensión, cefalea, convulsiones, taquicardia, arritmias, trombosis^{1-4,6,10,13,16,22,25} y trombocitopenia¹⁵; y en los casos más severos, anafilaxia e infarto agudo de miocardio^{1-4,6,10,13,16,25}. La anafilaxia asociada a MCY puede ser bifásica o prolongada³⁸.

El 96% de las reacciones severas y mortales ocurren en los primeros 20 minutos posteriores a la inyección del contraste^{3,5,13,20,29,39}.

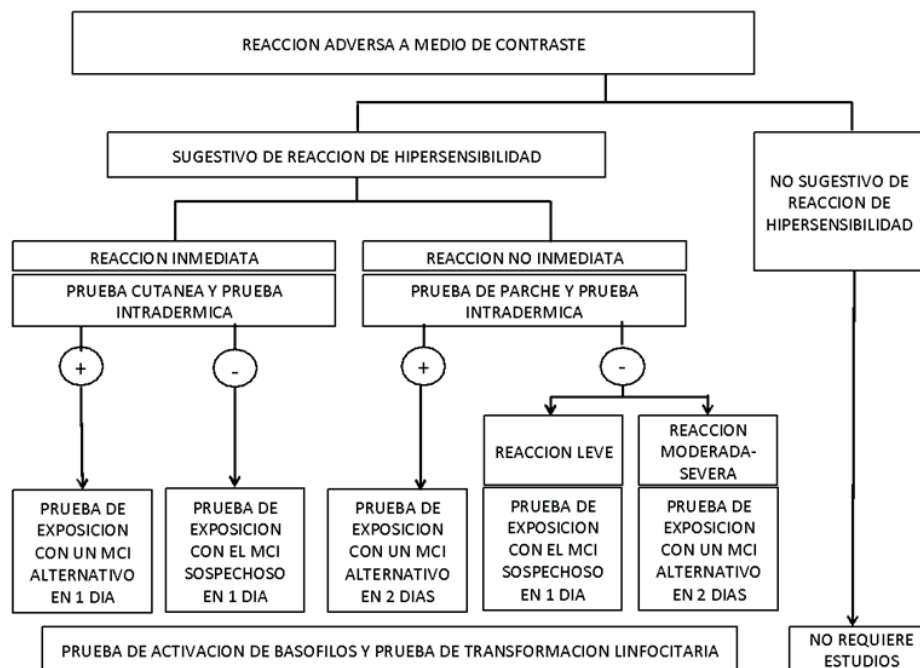


Figura 4. Algoritmo diagnóstico. Si el MCY sospechoso es desconocido, la exposición intravenosa será realizada con uno que hubiese resultado negativo en las pruebas cutáneas; si la severidad de la reacción o la situación clínica del paciente no contraindica su administración. Datos de; Rosado Ingelmo A, Doña Díaz I, Cabañas Moreno R et al. J Investig Allergol Clin Immunol 2016; 26 (3): 144-155 doi: 10.18176/jiaci.0058. © 2016 Esmon Publicidad.

REACCIONES NO INMEDIATAS

El *rash* maculopapular es la manifestación cutánea más común (30-90%), seguida de la urticaria (40-60%); también se presentan dermatitis por contacto y eritema fijo. Manifestaciones más severas como Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica (NET), pustulosis aguda generalizada, síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) así como vasculitis o daño en órganos específicos produciendo hepatitis, insuficiencia renal, neumonitis, anemia, neutropenia y trombocitopenia^{1,3-5,10,14,16,22,23,30,32}.

REACCIONES RECURRENTES

Son reacciones que ocurren en pacientes premedicados, el índice de reacción es de 2,1-15%. En el 81% de los casos la manifestación es de la misma severidad que en la reacción previa^{5,6,8,13,14,40}. Factores de riesgo asociados a las reacciones recurrentes severas son el uso crónico de esteroides vía oral, enfermedades alérgicas severas y alergias múltiples a 4 o más alérgenos.⁶

Estas reacciones pueden ocurrir con cualquier vía de administración; sin embargo, la administración intravascular es la más frecuente⁴¹.

DIAGNÓSTICO

Las guías americanas no consideran útil las pruebas cutáneas para evaluar reacciones de hipersensibilidad a MCY argumentando que son reacciones no mediadas por IgE, con raras excepciones. Al contrario, guías europeas recomiendan pruebas cutáneas con un panel amplio de MCY para diagnosticar reacciones cruzadas e identificar alternativas seguras. En un intento de incluir organizaciones europeas y americanas, el ICON¹⁶ indica que una vez que la reacción se ha resuelto, el paciente debe ser evaluado con una historia clínica completa, pruebas cutáneas, prueba de exposición controlada y pruebas *in vitro*¹.

Han y cols. publican que en hospitales con protocolos institucionales para pacientes con historia de reacciones adversas a MCY, el medio de contraste sospechoso fue reemplazado por otro en el 58,3% de los casos, mientras que las pruebas cutáneas solo fueron incluidas en el protocolo en el 17% de los casos. Ello pudo deberse a que estos pacientes no son rutinariamente referidos a los servicios de alergia para ser estudiados, por lo que no se realizarían pruebas cutáneas a pacientes que potencialmente se beneficiarían de ellas.²⁴

PRUEBAS CUTÁNEAS

Es el procedimiento más empleado para confirmar o descartar sensibilización. En reacciones inmediatas se realizan las pruebas cutáneas en *prick* e intradérmicas para demostrar un mecanismo mediado por IgE^{1,3,10,11,14,21,23,42,43}, con un panel amplio que incluya al MCY sospechoso de la reacción de hipersensibilidad, sin diluir para prueba cutánea *prick* y diluido 1:10 para prueba intradérmica^{1,11,23}. La prueba intradérmica se realizará solo cuando la prueba por *prick* sea negativa^{10,16}.

Si la prueba intradérmica es negativa a dilución 1:10, la prueba debe ser repetida con el MCY sin diluir^{1,11,22}.

La sensibilidad de las pruebas cutáneas varía de 4,2 a 73%, y tal variabilidad puede deberse a diferentes concentraciones empleadas, el tiempo entre la reacción y el estudio, la severidad de los síntomas y el tipo de MCY^{1,25}. En reacciones severas, el porcentaje de pruebas cutáneas positivas es de 52-65%^{13,25,26}.

En las reacciones no inmediatas, las pruebas intradérmicas de lectura tardía se realizan a dilución 1:10 y las pruebas de parche o epicutáneas con el MCY sin diluir. En ambos casos la lectura debe realizarse a las 48, 72 y 96 horas y ocasionalmente a los 7 días^{1,3,11,14,21,23}.

Se sugiere que las pruebas cutáneas sean realizadas a las 4 a 6 semanas después de desaparecer los síntomas. Por otro lado, después de un intervalo de tiempo de más de 12 meses, algunas pruebas pueden tornarse negativas^{1,11,21,25}.

REACTIVIDAD CRUZADA

Está en relación con la estructura química del MCY, en la **Tabla 2** se muestra la frecuencia de reactividad cruzada de los MCY^{1,22,25,43}.

La reactividad cruzada entre no iónicos es de 75%, entre iónicos y no iónicos del 36,4- 55,5%. Adicionalmente hay que considerar que en reacciones inmediatas alérgicas hasta el 45% de los pacientes pueden presentar pruebas cutáneas positivas a 2 o más contrastes, y en reacciones tardías hasta en un 75-88% de los pacientes presentan pruebas cutáneas positivas a múltiples MCY^{1,4,43}.

No existe evidencia de datos que sugirieran reactividad cruzada entre MCY y MCBG^{8,13}; Sodagari y cols. publican 9 casos con reacciones de hipersensibilidad a ambos medios, MCY y MCBG, todos con manifestaciones leves⁴⁴.

PRUEBA DE EXPOSICIÓN CONTROLADA O PRUEBA DE PROVOCACIÓN

Al igual que en las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, esta prueba es considerada el estándar de oro para el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad a MCY. El medio de contraste a administrar debe ser elegido de acuerdo al resultado de las pruebas cutáneas, de las pruebas *in vitro* y a la disponibilidad de información acerca de potencial reactividad cruzada de los MCY. Una prueba cutánea negativa a un medio de con-

traste diferente al sospechoso de la reacción no necesariamente significa que el paciente no responderá a su administración, y por ello es necesaria la prueba de exposición controlada^{1,4,10,11,16,42,43}.

Si la prueba cutánea es positiva al medio de contraste que produjo la reacción, se recomienda prueba de provocación con un medio de contraste con prueba cutánea negativa con el objeto de identificar un MCY alternativo y sin reactividad cruzada.

Con prueba cutánea negativa al medio de contraste que produjo la reacción, se recomienda prueba de provocación con el medio de contraste implicado para confirmar o descartar hipersensibilidad, siempre que la reacción inicial no haya sido grave y las condiciones del paciente lo permitan. La prueba de exposición controlada es independiente de la patogenia, No puede diferenciar entre formas alérgicas y no alérgicas, debe ser realizada en un sitio apropiado bajo las más altas condiciones de seguridad, con disponibilidad de tratamiento de rescate y personal médico entrenado en resucitación. Se sugiere se realice 1 mes después de la reacción de hipersensibilidad (Evidencia D), evitando el uso de betabloqueantes^{8,10}.

Está contraindicada en reacción de hipersensibilidad severa o si está involucrado un órgano importante^{8,10,11,23}. No está indicada cuando es poco probable que el medio de contraste sea necesario, exista alguna alternativa estructuralmente no relacionada y en pacientes con enfermedad concurrente grave o embarazadas^{8,10}.

MÉTODOS IN VITRO

Son útiles para pacientes que reciben simultáneamente varios medicamentos y para reacciones de hipersensibilidad severas, cuando las pruebas cutáneas son negativas o no posibles de realizar y la prueba de exposición controlada esta contraindicada. Los resultados deben ser interpretados con precaución^{10,11}.

- *IgE específica en suero*: no está disponible para MCi y no existen pruebas validadas¹.
- *Prueba de activación de basófilos*: es usada para detectar marcadores de activación de basófilos (CD45, CD18 y CD63) por medio de citometría de flujo. La activación es detectada en el 62,5% de pacientes con hipersensibilidad a MCY confirmado por pruebas cutáneas y prueba de exposición controlada^{1,4,14}. Tiene una sensibilidad del 46-62% y una especificidad del 80 al 100%, los resultados no correlacionan con la severidad de los síntomas²³.
- *Prueba de transformación linfocitaria*: se basa en la capacidad de los linfocitos T en proliferar bajo el contacto con MCY en pacientes sensibilizados, su sensibilidad es variable 13-75%. Esta prueba no esta disponible de rutina^{1,4}.

ALGORITMO

El algoritmo diagnóstico recomendado se muestra en la **Figura 4**.¹

TABLA 3. Regímenes de premedicación.

Electivo
Opción 1: prednisona 50 mg VO 13, 7 y 1 hora antes del estudio + difenhidramina 50 mg VO, IV, IM 1 hora antes del estudio.
Opción 2: metilprednisolona 32 mg VO 12 y 2 horas antes del estudio + difenhidramina 50 mg VO, IV, IM 1 hora antes del estudio.
Emergente
Opción 1: succinato sódico de metilprednisolona 40 mg o succinato sódico de hidrocortisona 200 mg IV cada 4 horas hasta el estudio + difenhidramina 50 mg IV, 1 hora antes del estudio.
Opción 2: succinato sódico de metilprednisolona 40 mg o succinato sódico de hidrocortisona 200 mg IV 1 hora antes del estudio + difenhidramina 50 mg IV 1 hora antes del estudio.

Las reacciones quimiotóxicas no requieren un estudio alergológico^{1,11}. En el caso de reacciones de hipersensibilidad inmediatas, el primer paso es realizar pruebas cutáneas con una batería amplia de MCY. Si el resultado es negativo, se debe realizar una prueba intradérmica y, en el caso de resultar negativa para el medio de contraste que produjo la reacción, debe realizarse una prueba de exposición controlada con el medio de contraste que produjo la reacción, excepto si la reacción que produjo fue grave¹. Si la prueba cutánea da un resultado positivo para el medio de contraste causante, la prueba de exposición controlada debe realizarse con un medio de contraste alternativo previa prueba cutánea negativa, con el objetivo de identificar una alternativa segura.

En reacciones no inmediatas, pruebas intradérmicas y de parche de lectura retardada deben ser realizadas con una amplia batería de MCY. Si el resultado es positivo, se deben usar alternativas con el mismo procedimiento descrito para reacciones inmediatas. En el caso de prueba cutánea negativa al MCY que causó la reacción, el siguiente paso dependerá de si la reacción fue leve, moderada o severa. En el primer caso, la prueba de exposición debe ser realizada con el medio de contraste causante de la reacción en un solo día. En el segundo caso, la prueba de exposición se realizará con un medio de contraste alternativo en dos días. En pacientes con reacción severa, está contraindicado volver a administrar el medio de contraste que causó la reacción, aun cuando la prueba cutánea sea negativa. En estas situaciones la administración de un medio de contraste alternativo solo debe ser considerada si es absolutamente necesario y con un análisis cuidadoso de riesgos y beneficios¹.

TRATAMIENTO

El manejo de las reacciones de hipersensibilidad empieza con el reconocimiento precoz para proporcionar el oportuno y adecuado tratamiento.

La primera línea de tratamiento de anafilaxia debe estar siempre disponible así como el equipo y personal entrenado para su manejo. Si los síntomas aparecen, la infusión

de MCY debe ser interrumpida inmediatamente y administrar tratamiento específico^{1,3,6,8,10,23}. Algunos autores refieren que las reacciones leves son muchas veces autolimitadas y por ello no requieren tratamiento, aunque usualmente son tratadas con antihistamínicos. Es necesario mantener un acceso venoso y el paciente debe permanecer en vigilancia por posible progresión de síntomas. Reacciones leves y moderadas de broncoespasmo deben ser tratadas con oxígeno y β_2 agonista inhalado; las reacciones anafilácticas requieren tratamiento con adrenalina y derivar al paciente a un servicio de urgencias para observación posterior.

DESENSIBILIZACIÓN

Se define como la inducción de un estado temporal de tolerancia al medio de contraste responsable de la reacción de hipersensibilidad. Debe ser considerada cuando el medio de contraste es esencial y no existe alternativa¹⁰.

Al-Ahmad reporta 2 casos de desensibilización a iodoxanol. Ambos pacientes habían presentado reacción inmediata de tipo anafiláctico a iohexol; la desensibilización se llevó a cabo en terapia intensiva, usando esquema de premedicación con esteroide, antihistamínico y antileucotrieno⁴⁵. Uppal reporta 1 caso más de desensibilización a iodoxanol, quien había presentado reacción inmediata caracterizada por rash y prurito.⁴⁶⁾

MEDIOS DE CONTRASTE BASADOS EN GADOLINIO

Los factores de riesgo para reacciones adversas a MCBG son similares a los descritos para MCY^{1,2,5,18}; sin embargo, no se relaciona con la osmolaridad del agente de contraste, ya que las dosis utilizadas hacen la carga osmolar muy baja³⁰. La frecuencia de reacciones adversas a MCBG es ocho veces más alta en pacientes con una reacción previa a MCBG^{8,29}. Las reacciones adversas a MCBG se clasifican en fisiológicas y pseudoalérgicas igual que con MCY⁸; sin embargo, se ha sugerido la participación de IgE específica demostrada en algunos casos por pruebas cutáneas positivas, las reacciones inmediatas usualmente son leves, siendo la manifestación más común urticaria, en 50-90%^{1,9,18}.

Dentro de las reacciones quimiotóxicas o fisiológicas presentadas en pacientes con lesión renal aguda o enfermedad renal crónica severa se encuentra la fibrosis sistémica nefrogénica (FSN), por lo que el gadolinio no debe ser considerado como alternativa de los contrastes yodados en pacientes con disfunción renal^{3,34}. Estos medios de contraste no son considerados nefrotóxicos a dosis aprobadas para resonancia magnética^{2,8}.

La FSN es una enfermedad rápidamente progresiva y fatal que involucra piel, tejido celular subcutáneo y órganos como pulmones, esófago y corazón; ocurre predomi-

nantemente en pacientes con estadios terminales de enfermedad renal, en quienes se emplea gadolinio, aunque también existen casos sin el empleo de este. El mecanismo postulado es que los iones de gadolinio se disocian de los quelatos y entonces el gadolinio libre se liga con un anión como fosfato, así este precipitante insoluble es depositado en varios tejidos y se activan los fibrocitos^{5,8,18,30}.

Habitualmente debuta entre el primer día de la administración y los primeros 2-3 meses tras la exposición, los cambios precoces son dolor, prurito, edema y eritema, generalmente de inicio en piernas; los cambios tardíos incluyen engrosamiento de la piel y tejido celular subcutáneo, con contracturas musculares y fibrosis de órganos internos³⁰.

En reacciones de hipersensibilidad, de la misma forma que los MCY, en un paciente con reacción previa moderada a severa a MCBG específico, es prudente usar uno diferente y premedicar antes de la realización de un estudio de resonancia magnética^{8,47}.

El tratamiento de las reacciones a MCBG es similar a el de las reacciones agudas ocasionadas por MCY^{8,39}.

MEDIDAS DE PREVENCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS A MCY

Uso de medios de contraste no iónicos iso- o hipoosmolares^{4,30}. Utilizar la menor dosis de MCY que permita emitir un diagnóstico.

Adecuada hidratación del paciente.

Poner a temperatura ambiente el medio de contraste antes de emplearse 36-37°C²⁸.

Monitorización continua del paciente durante y posterior al procedimiento, contar con equipo de resucitación disponible^{2,6,18,24,28,30}.

En reacciones de hipersensibilidad;

Si la reacción previa fue severa: evitar una nueva exposición, usar una técnica diagnóstica alternativa^{2,18,23,29,30}.

Si la reacción previa fue leve o moderada: el medio de contraste que indujo la reacción no debe ser usado, debe premedicarse^{8,25,33,48} y emplearse un MCY alternativo con prueba cutánea y de exposición negativa^{1,2,6,29,30}.

El valor de la **premedicación** es controvertido. Esta ha mostrado reducir la ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad leves inmediatas, pero no en las reacciones de hipersensibilidad moderadas a severas inmediatas ni en tardías, y no ha mostrado ser útil en reacciones fisiológicas^{5,6,8,13,14,19,23,26}.

La premedicación en pacientes de alto riesgo es incierta y controvertida aunque algunos autores la recomiendan^{1-3,5,18,23,29,30,49}.

Algunos estudios han mostrado que el tamaño del efecto de cambiar el medio de contraste puede ser mayor que em-

plear solo premedicación, y que el combinar premedicación con cambio de medio de contraste parece tener un mayor efecto^{8,25,33,48}.

El régimen de **premedicación electivo** debe ser considerado en:

1. Paciente ambulatorio, en sala de urgencias u hospitalizado con una previa reacción de hipersensibilidad a la misma clase de medio de contraste (por ejemplo, yodado-yodado) en quien el tiempo que se emplea para la premedicación (13 horas) no retrasa las decisiones de atención o de tratamiento⁸.

El régimen de **premedicación urgente** debe ser considerado en:

1. Paciente ambulatorio con una previa reacción de hipersensibilidad a la misma clase de medio de contraste (por ejemplo, yodado-yodado) que se presenta para un examen con contraste pero no ha sido premedicado y cuyo examen no puede reprogramarse fácilmente.

2. Paciente en sala de urgencias u hospitalizado con una previa reacción de hipersensibilidad a la misma clase de medio de contraste (yodado-yodado) en quien la premedicación de 13 horas retrasa las decisiones de atención o de tratamiento⁸. En la **Tabla 3**, se describen los esquemas de premedicación^{1-3,5,6,8,13,18,29,34}.

CONSIDERACIONES MÉDICO-LEGALES

1. Firma de consentimiento informado con explicación de probables eventos adversos.
2. Actualización del protocolo para revertir dichos eventos, disponibilidad de tratamiento farmacológico.
3. Monitorización durante la realización del estudio.
4. Registro del evento adverso, indicando el MCY empleado, el tipo de reacción y las medidas tomadas para revertirlo^{10,24,30}.
5. Completar formularios de farmacovigilancia^{2,5,30,50}.

CONCLUSIÓN

La importancia de recopilar guías de radiología con guías de alergia e inmunología nos demuestra que existen puntos de coincidencia y de discrepancia, que con futuros estudios se podrán resolver.

En el manejo de pacientes con una historia previa de reacción adversa a MCY, se requiere, además de la premedicación con antihistamínico y esteroide, enviar al servicio de alergia para realizar prueba cutánea que ayude a seleccionar el mejor MCY a emplear.

El conocimiento de las reacciones adversas a medios de contraste yodados y los derivados de gadolinio debe ser dominio del radiólogo y de otros especialistas, como pediatras, internistas, dermatólogos y alergólogos e inmunólogos.

BIBLIOGRAFÍA

- Rosado Ingelmo A, Doña Díaz I, Cabañas Moreno R et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2016; 26(3): 144-155. doi: 10.18176/jiaci.0058.
- Ramos Solis MF, De Lara Bendahan V, Gómez de las Heras C et al. Review iodinated contrast media: Classification, adverse reactions, interactions with other drugs and special situations. *ECR* 2017/ C-0399. doi: 10.1594/ecr2017/C-0399.
- Wisner JN. Consenso. Utilización de Medios de Contraste Radiológicos Vasculares 2008-2012. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica* 2012; 43(3): 82-113.
- Isola S, Furci F, Gangemi S. The involvement of osmolality in the safety of contrast media. *Clin Mol Allergy* 2018; 16:19. doi: 10.1186/s12948-018-0097-4.
- Nouh M, El-Shazly M. Radiographic and magnetic resonances contrast agents: Essentials and tips for safe practices. *World J Radiol* 2017; 9 (9): 339-349. doi: 10.4329/wjrv.9.339.
- Wu YW, Leow KS, Zhu Y et al. Prevention and management of adverse reactions induced by iodinated contrast media. *Ann Acad Med Singapore* 2016; 45(4): 157-64.
- Zang B, Liu J, Dong Y et al. Extrinsic warming of low-osmolality iodinated contrasted media to 37° C reduced the rate of allergic-like reaction. *Allergy Asthma Proc* 2018; 39(6): 55-63. doi: 10.2500/aap.2018.39.4160.
- American College of Radiology (ACR), Manual on Contrast Media. Version 10.3, 2018. ACR Committee on Drugs and Contrast Media. Disponible en: <http://www.acr.org/Clinical-Resources/Contrast-Manual>.
- Moreno Escobosa MC, Cruz Granados S. Paramagnetic Contrast Media: Hypersensitivity and Cross- Reactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018; 28 (1): 60-62. doi: 10.18176/jiaci.0210.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69(4): 420-437. doi: 10.1111/all.12350.
- Brockow K, Przybilla B, Aberer W et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions. *Allergo J Int* 2015; 24:94-105. doi: 10.1007/s40629-015-0052-6.
- Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-i, and Pseudo-Allergic Forms. *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 171: 166-179. doi: 10.1159/000453265.
- Boyd B, Zamora CA, Castillo M. Managing Adverse Reactions to Contrast Agents. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2017; 25: 737-742. doi: 10.1016/j.mric.2017.06.008.
- Böhm I, Morelli J, Nairz K et al. Myths and misconceptions concerning contrast media-induced anaphylaxis: a narrative review. *Postgrad Med* 2017; 129 (2): 259-266. doi: 10.1080/00325481.2017.1282296.
- Park M, Kim M, Park J et al. Life-Threatening Thrombocytopenia Following Intravenous Contrast Media Infusion. *Yonsei Med J* 2018; 59 (1): 158-161. doi: 10.3349/ymj.2018.59.1.158.
- Torres MJ, Romano A, Celik, G et al. Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America. *Clin Transl Allergy* 2017; 7:7. doi: 10.1186/s13601-017-0144-0.
- Böhm I, Nairz K, Morelli JN et al. Iodinated Contrast Media and the Alleged "Iodine Allergy": An Inexact Diagnosis Leading to Inferior Radiologic Management and Adverse Drug Reactions. *Fortschr Röntgenstr* 2017; 189(04): 326-332. doi: 10.1055/s-0042-122148.
- Morzycki A, Bhatia A, Murphy KJ et al. Adverse Reactions to Contrast Material: A Canadian Update. *Can Assoc Radiol J* 2017; 68: 187-193. doi: 10.1016/j.carj.2016.05.006.
- Kim SR, Lee JH, Park KH et al. Varied incidence of immediate adverse reactions to low- osmolar non-ionic iodide radiocontrast media used in computed tomography. *Clin Exp Allergy*, 2017; 47(1): 106-112. doi: 10.1111/cea. 12803.
- Ha SO, Kim DY and Sohn YD. Clinical characteristics of adverse reactions to noionic low osmolality contrast media in patients transferred from the CT room to the emergency room. *Springer-Plus* 2016; 5: 929. doi: 10.1186/s40064-016-2380-5.
- Tepetam FM, Çiftaslan N, Oruç Ö et al. Should patients with risk factors be tested for hypersensitivity to contrast media: a prospective study. *Radiol Med* 2016; 121(8): 660-666. doi: 10.1007/s11547-016-0646-1.
- Ahn YH, Koh YI, Kim JH et al. The Potential Utility of Iodinated Contrast Media (ICM) Skin Testing in Patients with ICM Hypersensitivity. *J Korean Med Sci* 2015; 30(3): 245-251. doi: 10.3346/jkms.2015.30.3.245.
- Sánchez-Borges M, Aberer W, Brockow K et al. Controversies in Drug Allergy: Radiographic Contrast Media. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(1): 61-5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.06.030.
- Han S, Yoon SH, Lee W et al. Management of Adverse Reactions to Iodinated Contrast Media for Computed Tomography in Korean Referral Hospitals: a Survey Investigation. *Korean J Radiol* 2019; 20 (1): 148-157. doi: 10.3348/kjr.2017.0771.
- Morales-Cabeza C, Roa-Medellín D, Torrado I et al. Immediate reactions to iodinated contrast media. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017; 119(6): 553-557. Doi: 10.1016/j.anaai.2017.08.014.
- 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 (6): e100154. doi: 10.1371/journal.pone.0100154.
- An J, Jung H, Kwon OY. Differences in adverse reactions among iodinated contrast media: analysis of the KAERS database. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Doi: 10.1016/j.jaip.2019.02.035.
- Zhang B, Dong Y, Liang L et al. The incidence, Classification, and Management of Acute Adverse Reactions to the Low-Osmolar Iodinated Contrast Media Isovue and Ultravist in Contrast-Enhanced Computed Tomography Scanning. *Medicine* 2016; 95 (12): e3170. doi: 10.1097/MD00000000000003170.
- Varela C, Prieto JC, Castro M. Detección y prevención de reacciones tipo alérgicas a medios de contraste endovenosos. *Guía Clínica No. 1, versión 1.0. Sociedad Chilena de Radiología*. Disponible en <https://www.sochradi.cl/wp-content/uploads/Guia-clinica-N1-Prevencion-reacciones-alergicas-medios-contraste-endovenosos.pdf>.
- ESUR Guidelines on Contrast Agents versión 10.0, 2018. Disponible en: <http://www.esur.org/guidelines>.
- Behzadi AH, Zhao Y, Farooq Z et al. Immediate Allergic Reactions to Gadolinium- based Contrast Agents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 2018; 286(2): 471-482. doi: 10.1148/radiol.2017162740.
- Iordache AM, Docea AO, Buga AM et al. The incidence of skin lesions in contrast media-induced chemical hypersensitivity. *Exp Ther Med* 2019;17(2): 1113-1124. doi: 10.3892/etm.2018.7056.
- Suh-Young L, Dong Yoon K, Ju-Young K et al. Incidence and risk factors of low-osmolar iodinated contrast media related immediate hypersensitivity reactions: A longitudinal study base don a real-time monitoring system. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2019; 29 (6). doi: 10.18176/jiaci.0374.
- Thomsen HS, Morcos SK, Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Management of acute adverse reactions to contrast media. *Eur Radiol* 2004; 14(3): 476-481.
- Li X, Liu H, Zhao L et al. Clinical observation of adverse drug reactions to non-ionic iodinated contrast media in population with underlying diseases and risk factors. *Br. J Radiol* 2017; 90: 20160729. doi: 10.1259/bjr.20160729.
- Pichler WJ, Yerly D. Drug hypersensitivity: We need to do more. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(1): 89-91. doi: 10.1016/j.jaci.2017.11.002.
- Torres MJ, Fernández TD. Highlights of the 8th Drug Hypersensitivity Meeting: Amsterdam, April 19-21, 2018. *Allergy* 2018,

- 73(10): 1941-1943. doi: 10.1111/all.13574.
38. Kim TH, Yoon SH, Lee SY et al. Biphasic and protracted anaphylaxis to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2018; 28(3): 1242-1252. doi: 10.1007/s00330-017-5052-0.
39. Clement O, Dewatcher P, Mouton-Faivre C et al. Immediate Hypersensitivity to Contrast Agents: The french 5-year CIRTACI Study. *EClinicalMedicine* 2018; 1: 51-61. doi.org/10.1016/j.eclinm.2018.07.002.
40. Jingu A, Fukuda J, Taketomi-Takahashi A et al. Breakthrough reactions of iodinated and gadolinium contrast media after oral steroid premedication protocol. *BMC Medical Imaging* 2014; 14: 34, doi: 10.1186/1471-2342-14-34.
41. Kim YS, Choi YH, Cho YJ et al. Incidence of Breakthrough Reaction in Patients with Prior Acute Allergic-Like Reactions to Iodinated Contrast Media according to the Administration Route. *Korean J Radiol* 2018; 19 (2): 352-357. doi: 10.3348/kjr.2018.19.2.352.
42. Schrijvers R, Breynaert C, Ahmedali Y et al. Skin Testing for Suspected Iodinated Contrast Media Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (4): 1246-1254. doi: 10.1016/j.jaip.2017.10.040.
43. Borras J, El-Quotob D, López R et al. Hypothesized Epitope Localization in Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2019; 29 (1): 82-83. doi: 10.18176/jiaci.0341
44. Sodogari F, Mozaffary A, Wood CG 3rd et al. Reactions to Both Nonionic Iodinated and Gadolinium-Based Contrast Media: Incidence and Clinical Characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 2018; 210(4): 715-719. doi: 10.2214/AJR.17.18655.
45. Al-Ahmad M, Bouza TR. Successful desensitization to radiocontrast media in two high-risk cardiac patients. *Ann Saudi Med* 2017; 37 (4): 333-335. doi: 10.5144/0256-4947.2017.333.
46. Uppal S, DeCicco AE, Intini A et al. Rapid Desensitization to Overcome Contrast Allergy Prior to Urgent Coronary Angiography. *Int Heart J* 2018; 59(3):622-625. doi: 10.1536/ihj.17-395.
47. Ryoo CH, Chol YH, Cheon JE. Preventive effect of changing contrast media in patients with a prior mild immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based contrast agent. *Invest Radiol* 2019. Doi:10.1097/RLL.0000000000000573
48. Park HJ, Park JW, Yang MS et al. Re-exposure to low osmolar iodinated contrast media in patients with prior moderate-to-severe hypersensitivity reactions: A multicentre retrospective cohort study. *Eur Radiol* 2017; 27(7): 2886-2893. doi: 10.1007/s00330-016-4682.
49. Suh YJ, Yoon SH, Hong H. Acute adverse reactions to nonionic iodinated contrast media: A Meta-Analysis. *Invest Radiol* 2019. Doi: 10.1097/RLL.0000000000000568
50. Pomara C, Pascale N, Maglietta F et al. Use of contrast media in diagnostic imaging: medico-legal considerations. *Radiol med* 2015; 120(9): 802-809. doi: 10.1007/s11547-015-0549-6.