



*“PROTOCOLS D’ESTUDI D’AL·LÈRGIA A FÀRMACS”*

---

**Comitè d’Al·lèrgia a Fàrmacs**  
**Societat Catalana d’Al·lèrgia i Immunologia Clínica**

---



***Capítol 13***

***MEDIS DE CONTRAST RADIOLÒGIC I DE TINCIÓ***

Juliol 2008



**Comitè d'Al·lèrgia a Fàrmacs 2007-2009**

**Autors**

***Mercè Corominas***

Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

***Pere Gaig***

Hospital Universitari Joan XXIII. Tarragona.

***Pilar García-Ortega***

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona.

***M<sup>a</sup> Teresa Giner***

Hospital Sant Joan de Deu. Esplugues de Llobregat.

***Remei Guspi***

Hospital Verge de la Cinta. Tortosa.

***M<sup>a</sup> Teresa Cerdà***

Hospital Josep Trueta. Girona.

***Esther Muñoz***

Hospital Municipal de Badalona. Barcelona.

Aquesta obra es presenta com un servei a la professió mèdica. El contingut de la mateixa reflexa opinions, criteris, conclusions i/o troballes dels seus autors/es, les quals no tenen perquè coincidir amb les de GlaxoSmithKline.



*Mercè Corominas, Pere Gaig, Pilar García-Ortega, M<sup>a</sup> Teresa Giner, Remei Guspí, M<sup>a</sup> Teresa Cerdà, Esther Muñoz*

### INTRODUCCIÓ

Els medis de contrast iodat són substàncies emprades per visualitzar determinades parts del cos, ja que tenen capacitat per absorbir els raigs X i modificar la radiodensitat de la zona que es pretén estudiar. Un cop injectats, tenen un aclariment plasmàtic ràpid (70% de la dosi en menys de 5 minuts) i són excretats pel ronyó (el 90% en les primeres 24 hores).

Són derivats de l'àcid benzoic. Normalment a cada anell benzènic s'uneixen tres àtoms de iode (a les posicions 2, 4, 6) i l'osmolaritat depèn de la concentració de iode que tingui la solució. Els radicals substituïts a les altres posicions de l'anell benzènic (posicions 1, 3, 5) condicionen la hidrofília i la viscositat del contrast.

Segons la seva estructura es divideixen en monòmers i dímers. També es poden diferenciar segons la seva osmolaritat (alta o baixa) i segons la seva tendència iònica<sup>1,2</sup> (Taula 1).

#### Medis de contrast iònics

Monòmers iònics. Es caracteritzen per tenir una osmolaritat elevada respecte el plasma.

Dímer iònic. L'ioxaglat és un dímer iònic hexaiodat de baixa osmolaritat, si bé aquesta encara és alta respecte al plasma. És el contrast indicat per a estudis cardiològics.

#### Medis de contrast no iònics

Monòmers no iònics. Tenen una osmolaritat baixa

Dímers no iònics. Són hexaiodats i isosmolars amb el plasma. A l'igual que els monòmers no iònics, s'empren en diferents procediments (angiografia, arteriografia, urografia, venografia, TAC, mielografia, etc).

**Taula 1. Tipus de contrastes iodats**

Contrastos		Osmolaritat (mOsm/Kg H <sub>2</sub> O)	Substància	Nom comercial
Iònics	Monòmers	1200-2400	Amidotrizoat  Diatrizoat Iotalamat Ioxitalamat	Plenigraf (IV)* Gastrografin (VO, rectal). Urografin Conray* Telebrix*
	Dímers	600	Ioxaflat	Hexabrix / IV



**Taula 1. Tipus de contrastes iodats (continuació)**

Contrastos		Osmolaritat (mOsm/Kg H <sub>2</sub> O)	Substància	Nom comercial
No iònics	Monòmers	520-700	Iobiditrol Iohexol Iomeprol Iopamidol Iopentol Iopromida Ioversol Ioxitol	Xenetix Omnipaque Iomeron Iopamiro Imogopaque* Ultravist Optiray Ioxilan*
	Dímers	290	Iodixanol Iotrolan	Visipaque Isovist*

\*No comercialitzats al nostre país.

## REACCIONS ADVERSES

Els contrastos s'administren a altes dosis (60-120 g) en un curt interval de temps. Per tant, algunes de les reaccions que es presenten, estan en relació a la quantitat i a la velocitat d'administració.

El efectes adversos poden ser per diferents causes:

### 1. Secundaris a les característiques de les pròpies substàncies

Alguns dels símptomes que produeixen poden fer sospitar una reacció anafilàctica. Així, per efecte tòxic (quimiotoxicitat, toxicitat iònica u osmotoxicitat), poden provocar reaccions vagals i vòmits, vasodilatació, vasoconstricció renal, augment de la pressió arterial pulmonar, disminució de la contractilitat miocàrdica, vasodilatació perifèrica i neurotoxicitat. Tanmateix, poden activar el sistema del complement i de la fibrinòlisi i inhibir l'agregació plaquetar<sup>3</sup>.

Els efectes cardiovasculars es poden presentar com a alteracions de l'ECG, edema pulmonar, arítmia, hipotensió i xoc, mentre que en les alteracions renals es pot observar augments de creatinina, nefropatia o insuficiència renal.

Una reacció peculiar que es pot produir és la parotiditis per iode, on s'observa un edema no inflamatori de les glàndules salivals que es resol en pocs dies<sup>4</sup>. Una altra reacció cada vegada menys freqüent i que es deguda a la presència de iode lliure a la solució, és l'aparició als dos dies de la prova, d'una erupció acneïforme amb pústules fol·liculars (iododerma).



Entre els factors de risc pel desencadenament de reaccions, s'ha apuntat l'existència prèvia d'insuficiència renal o insuficiència cardíaca, proteïnúria, l'ús de metformina pel tractament de la diabetis, l'existència d'un mieloma múltiple amb afectació renal, o l'ús de fàrmacs nefrotòxics. En aquests casos és important monitoritzar la funció renal i hidratar al pacient de forma adequada. Si el pacient presenta afectació cardíaca prèvia s'ha de monitoritzar el pacient durant l'exploració i no utilitzar contrastos que continguin sals de sodi, per tal d'evitar l'edema de pulmó.

## 2. Hipersensibilitat immunitària.

S'han descrit reaccions d'hipersensibilitat immediata en les que intervé la IgE i reaccions retardades amb participació d'una resposta mitjançada principalment per cèl·lules.

## 3. Mecanisme farmacològic.

En els darrers anys s'ha proposat que, a l'igual que altres fàrmacs, els contrastos iodats podrien activar a les cèl·lules T per un mecanisme de tipus farmacològic sense necessitat de presentació antigènica per part de la cèl·lula presentadora de l'antigen. En aquest model, el contrast s'uniria de forma no-covalent al MHC i al receptor de la cèl·lula T<sup>5</sup>.

En funció del temps que ha transcorregut des de l'administració del medi de contrast a l'inici dels símptomes, les reaccions es classifiquen en:

- a) **Immediates.** - Són les que es presenten en la primera hora de l'administració del contrast (la major part d'elles entre els 5 i els 20 minuts).
- b) **Retardades.** - Són les reaccions que succeeixen entre 1 hora i més d'una setmana després de l'administració del medi de contrast.

També s'han proposat diferents classificacions en funció de les símptomes que es presenten. A la taula 2 es mostra una classificació de les reaccions en funció de la gravetat<sup>6</sup>.

**Taula 2. Classificació de les reaccions adverses a contrastos iodats**

Reaccions	
Lleus	Pruïja, urticària localitzada, <i>flushing</i> , diaforesi, rinitis, conjuntivitis, nàusees, vòmits, cefalees.
Moderades	Urticària generalitzada, angioedema, broncospasme, abdominàlgies.
Greus	Laringoedema, edema pulmonar, broncospasme, arítmies, xoc.



## **Incidència**

Es difícil d'avaluar ja que la major part de reaccions immediates no són notificades als centres de farmacovigilància i les reaccions retardades moltes vegades no són comunicades pels pacients al centre on li han administrat el contrast.

La incidència varia molt segons els estudis i també està en funció del contrast utilitzat. La majoria es refereixen a reaccions adverses sense especificar el tipus. En general, els contrastos iònics d'alt pes molecular produeixen més reaccions immediates que els no iònics. S'han descrit reaccions lleus en el 15% dels pacients en els que s'ha utilitzat contrast d'osmolaritat elevada i en el 3% dels pacients amb contrastos de baixa osmolaritat<sup>7, 8</sup>. El mateix succeeix quan s'analitza el percentatge de reaccions greus (0,22% vs 0,04%) o molt greus (0,04% vs 0,004%).

En un metanàlisis de 2.656 pacients procedents de diferents països europeus, realitzat entre 1981 i 1994, Pedersen et al<sup>9</sup> obtenen que un 2,26% dels pacients van presentar reaccions adverses immediates. En el cas dels medis de contrast iònic aquest percentatge era del 6,99% dels pacients, sent els contrastos més freqüentment implicats iodamida, diatrizoat i metrizoat. Un 0,42% dels pacients presentaven reaccions immediates en front dels medis de contrast no iònics (iopentol i iohexol).

En quant a les reaccions retardades no hi ha diferències en la incidència respecte el tipus de contrast iònic o no iònic. En l'estudi citat anteriorment el percentatge de reaccions retardades era de 0,42% del pacients que havien rebut un contrast iònic (principalment ioxitalamat) i d'un 0,52 % dels que rebien un no iònic (iopentol, iohexol).

Alguns estudis observen reaccions adverses que oscil·len entre un 0,49% a un 3% dels pacients que reben un contrast iodat no iònic, principalment un dímer<sup>10</sup> si be en d'altres no troben diferències en quant a la utilització de iohexol o iodixanol<sup>11</sup>.

La incidència de reaccions immediates amb contrastos no iònics en població jove (fins a 19 anys) s'ha situat en un 0,18% de pacients, sent un 15% d'aquestes reaccions greus<sup>12</sup>.

Respecte a les morts atribuïdes als contrastos iodats el percentatge oscil·la entre 0,9/100.000 (contrastos iònics) i 1,2/100.000 (contrastos no iònics) dels procediments realitzats<sup>13</sup>.

## **REACCIONS D'HIPERSENSIBILITAT IMMUNITÀRIA**

### **Reaccions immediates**

Apareixen als pocs minuts de l'inici de l'administració del contrast, sent la seva gravetat variable (des de reaccions lleus a anafilaxi). Els resultats obtinguts en diferents estudis suggereixen que algunes d'elles podrien ser mitjançades per IgE, ja que s'han demostrat proves cutànies positives amb diferents contrastos<sup>14, 15</sup> i presència d'IgE específica (anti-ioxaglat i anti-oxitalamat)<sup>16, 17</sup>. En alguns casos s'ha demostrat una relació entre la gravetat de la reacció i els augments d'histamina i triptasa<sup>17</sup>, però els medis de contrast iodat també poden activar mastòcits i basòfils per mecanismes que no depenen de la IgE.



Hi ha una sèrie d'elements que van en contra de que aquestes reaccions siguin mitjançades per IgE: hi ha reaccions que succeeixen en la primera administració del contrast, sense que hi hagi antecedents d'administracions prèvies, i algunes vegades s'ha observat que l'administració posterior no desencadena de nou la reacció.

Alguns autors opinen que degut a la seva estructura o al fet de ser molècules altament hidrofíliques fa que no es puguin unir a proteïnes per tal de formar un antígen complet<sup>1</sup>.

### **Reaccions retardades**

Es deuen a reaccions d'hipersensibilitat mitjançades per cèl·lules. Els símptomes cutanis són els més freqüents, predominant els exanemes maculopapulars, urticariformes, angioedema i l'exantema fix<sup>18</sup>. Generalment es resolten entre 1-7 dies.

S'han descrit també reaccions més greus com vasculitis, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necroli-si epidèrmica tòxica (TEN)<sup>19</sup>, pustulosi exantemàtica aguda generalitzada (AGEP)<sup>20</sup> i DRESS<sup>21</sup>.

### **Factors de risc**

El factor de risc més important es haver presentat una reacció prèvia amb medi de contrast<sup>22, 23</sup>. L'atòpia, com a factor de risc, es més discutible, si bé hi ha un estudi en el que s'observa que el 23,35% dels pacients que van presentar reaccions amb contrastos iodats iònics i un 6,58% amb monòmers no iònics tenien antecedents d'al·lèrgia<sup>22</sup>. L'asma és un factor de risc per presentar reaccions greus, principalment broncospasme, tal com es mostra en un estudi fet en joves, en el que el 25% dels pacients que van presentar reacció tenien antecedents d'asma<sup>12</sup>.

Hi ha algunes malalties concomitants com la mastocitosi, malalties autoimmunes (lupus), que poden augmentar la gravetat de les reaccions. El tractament amb fàrmacs beta bloquejadors és considerat també un factor de risc, ja que si es presenta una reacció aquesta pot ser més greu i, a més, aquests fàrmacs poden interferir en el tractament. El tractament amb IL-2, actual o passat, incrementa el percentatge de reaccions (principalment de tipus retardat), així com la seva gravetat<sup>24</sup>.

No són factors de risc ser al·lèrgic al peix (durant anys s'ha fet aquesta associació pel iode que aquest pot contenir) o a les preparacions que contenen iode<sup>2, 25</sup>. S'ha observat que els individus al·lèrgics a aliments tenen més risc de patir una reacció amb un contrast, però el fet de ser al·lèrgic al peix no incrementa la incidència de reaccions amb contrastos iodats respecte a tenir al·lèrgia a altres aliments.

## **DIAGNÒSTIC DE LES REACCIONS AL·LÈRGIQUES ALS MEDIS DE CONTRAST IODAT**

Es important la realització d'una història clínica detallada tant en relació al medi de contrast sospitós com als símptomes presentats pel pacient i a la seqüència de reacció. Les proves diagnòstiques no estan suficientment validades per establir una sensibilitat i especificitat de les mateixes, ja que a la literatura mèdica generalment es publiquen casos clínics aïllats. Trcka *et al* estudien 96 pacients amb reac-



cions suggestives d'anafilaxi i només troben que 4 d'ells (4,2%) presenten proves cutànies positives al contrast implicat (iopromida, iomeprol i iopentol)<sup>26</sup>. Kvedariene *et al* estudien 44 pacients, trobant que 10 d'ells mostren proves cutànies positives (1 *prick*, 7 IDR immediata i 2 IDR retardada). Les proves cutànies van mostrar més positivitat en els que havien presentat una reacció immediata (9/32) que aquells amb una reacció no immediata (1/11), i es van obtenir més resultats positius quan hi havia menys interval de temps entre la reacció i les proves cutànies<sup>27</sup>.

- **En el curs de la reacció**

Si es presenten reaccions moderades i greus, cal mesurar nivells d'histamina i triptasa en sang i acil-histamina en orina<sup>15, 17</sup>.

En determinades reaccions retardades amb afectació cutània pot ser d'utilitat realitzar una biòpsia.

- **Després de la reacció**

Es interessant estudiar també altres medis de contrast iònics i no iònics per tal d'avaluar reactivitats encreuades.

- a) Reaccions immediates

- Proves cutànies (prick i IDR)*

- Prick* amb el medi de contrast "tal qual". En un estudi troben *prick* positiu amb ioversol en un pacient que havia presentat un xoc anafilàctic. En 50 controls el *prick* va ser negatiu<sup>32</sup>.

- IDR. Es poden utilitzar a diferents concentracions del contrast, fins a un màxim d' 1/10. S'han obtingut resultats positius amb ioxaglat i iopentol a 1/100 i a 1/10 i amb iopramida i iomeprerol a 1/100, amb controls negatius<sup>15</sup>.

- b) Reaccions retardades

- Proves cutànies*

- Prick* i IDR amb lectura retardada a les 24 hores, 48 hores i fins el 7è dia. En alguns casos s'han obtingut *prick* test retardats positius<sup>28</sup>.

- Patch test*

- Amb el contrast iodat "tal qual" utilitzant Finn Chambers<sup>29</sup>. Si és positiu alguns autors aconsellen fer proves amb els components del contrast individualitzats<sup>30, 31</sup>. Es a dir, a part del medi de contrast, també s'hauria de descartar hipersensibilitat als excipients que aquest pugui portar: EDTA, trometamol, iode. S'ha de tenir en compte que la sensibilitat del *patch test* és baixa<sup>32</sup>.

- Proves d'exposició*

- En el cas de reaccions retardades que han mostrat resultat negatiu, alguns autors han realitzat proves d'exposició controlada, començant amb l'administració d'una centèsima part de la dosi necessària per a la prova. Posteriorment (entre 2-24 hores), administren una dècima part de la dosi necessària. La dosi total s'administra en el curs de l'exploració. En 5 de 12 casos observen una reacció similar a la que van presentar els pacients, si bé amb menys intensitat<sup>31</sup>.





### Proves in vitro

No estan suficientment validades per establir un grau de sensibilitat i especificitat. Tampoc es troben comercialitzades.

Mita et al demostren nivells detectables, encara que baixos, d'IgE específica contra l'àcid ioxàglic en el 47,1% dels pacients que havien presentat una reacció<sup>16</sup>. Altres autors detecten nivells més elevats d'IgE específica contra ioxaglat i ioxitalamat en pacients que havien presentat reaccions con respecte a un grup control<sup>17</sup>.

Altres tècniques, com el test de transformació limfoblàstica (TTL), ofereixen resultats diversos i només són reportades en un nombre baix de pacients<sup>31,32</sup>.

### REACTIVITAT ENCREUADA

En general existeix reactivitat encreuada entre els medis de contrastes iodat no iònics, probablement degut a que tenen una estructura química molt similar<sup>31,33</sup>.

En un pacient es va demostrar hipersensibilitat retardada per prova epicutània a iomeprol i iohexol. L'administració posterior de iopamidol (la prova epicutània havia estat negativa) va ser ben tolerada<sup>34</sup>.

### PREVENCIO DE LES REACCIONS

Varia en funció del pacient i del tipus de reacció prèvia al contrast.

En pacients amb factors considerats de risc, generalment s'aconsella utilitzar un contrast de baix pes molecular degut a que produeixen menys reaccions immediates. Si el pacient ha presentat una reacció prèvia de tipus immediat, cal valorar el risc-benefici i en cap cas utilitzar el mateix contrast<sup>35</sup>. En aquests pacients es pot considerar l'ús de procediments d'exploració alternatius.

Al llarg dels anys, per tal de controlar les reaccions de tipus immediat que es puguin presentar, s'han proposat diferents pautes de premedicació amb corticoides, o combinació de corticoides i antihistamínics amb o sense fàrmacs simpaticomimètics.

Així, Lasser en un estudi multicèntric en el que s'administra als pacients contrastes iònics d'alt pes molecular, utilitza com a prevenció 32 mg de metilprednisolona VO, 12 i 2 hores abans de l'administració del contrast, obtenint un 6,4% de reaccions adverses, mentre que en el grup control el percentatge va ser d'un 9%<sup>36</sup>. El mateix autor avalua aquesta pauta en l'administració de contrastes no iònics (monòmers) i obté un 1,7% de reaccions, mentre que en el grup placebo era d'un 9,3%, si be las diferències son significatives només en el cas de les reaccions lleus<sup>37</sup>.

Una de les pautes més utilitzades és la proposada per Greenberger et al. En el seu estudi comparen l'eficàcia d'utilitzar 50 mg de prednisona VO 13 hores, 7 hores i 1 hora abans de l'administració del contrast i 50 mg de difenhidramina 1 hora abans (IM o oral), amb o sense efedrina (25 mg VO) o cimetidina (300 mg VO.) En el primer cas tenen una incidència del 9,4% de reaccions i, si afegeixen efedrina, el percentatge de reaccions baixa al 3,8%. L'ús de cimetidina no disminueix el nombre de reaccions (10,6%)<sup>38</sup>.



En cas d'emergència s'ha proposat administrar 200 mg d'hidrocortisona IV abans de l'administració del contrast i cada 4 hores mentre duri la prova, junt amb difenhidramina IM 1 hora abans de l'inici de la prova.

En el nostre medi, al no trobar-se comercialitzada la difenhidramina parenteral, generalment és substituïda per dexclorfeniramina. Tampoc està comercialitzada l'efedrina aïllada.

A la taula 3 es proposa un tractament preventiu a utilitzar en els casos en els que el pacient hagi presentat prèviament reaccions de tipus immediat.

### Taula 3. Tractament preventiu de les reaccions immediates

Valorar risc/benefici. Utilitzar un medi de contrast no iònic de baixa osmolaritat, diferent del que va produir la reacció.

Estudi programat	En cas d'emergència
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prednisona 50 mg (VO): 13h-7h-1h abans d'inici de la prova.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hidrocortisona 200mg (IV) a l'inici de la prova i cada 4h fins a la finalització.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexclorfeniramina 6 mg (VO) o 5 mg (IM)*: 1h abans de l'inici de la prova.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexclorfeniramina 5mg (IM): 1h abans de l'inici de la prova</li> </ul>

\* en cas d'estar contraindicada la VO.

De totes maneres, no queda clara l'efectivitat d'aquests tractaments preventius, ja que els pacients inclosos en la majoria dels estudis presenten reaccions molt diverses. Tramèr *et al*, a l'any 2006, fan una revisió dels estudis d'eficàcia de premedicació en relació a la presentació de diferents tipus de símptomes que classifiquen com a suggestius d'al·lèrgia (diferenciats segons gravetat) o inespecífics (no suggestius d'al·lèrgia ni tampoc greus). També avaluen les reaccions adverses de la premedicació. Finalment inclouen un total de nou estudis que comparen premedicació front placebo o grup control sense tractament i que agrupen a 10.011 pacients. Conclouen que la premedicació amb corticoides disminueix lleugerament la presentació de símptomes respiratoris i hemodinàmics i que la combinació de corticoides i antihistamínics redueix el risc de símptomes cutanis. Les reaccions anafilàctiques son poc freqüents (no troben cap cas d'anafilaxi que hagi comportat la mort o l'ingrés en una UVI) i que, en pacients no seleccionats, l'eficàcia de la premedicació es dubtosa. Consideren com punts a favor que la premedicació pot ser beneficiosa en hospitals amb poca experiència en tractar reaccions o en aquells hospitals que tracten a un gran nombre de pacients (ja que algun d'ells se'n beneficiarà). En contra de la premedicació intervindria el seu cost i el fet de que també pot induir efectes adversos. A més, consideren que retarda les exploracions i que pot crear una falsa sensació de seguretat fent que no s'adoptin les mesures necessàries per tractar una reacció<sup>39</sup>.



En cas de reaccions retardades i, encara que no està definitivament establerta la seva utilitat, s'aconse-lla utilitzar el contrast que en les proves cutànies hagi mostrat un resultat negatiu. En els pacients amb reaccions prèvies es proposa fer un tractament preventiu amb corticoides.

Darrerament s'ha assajat, en un pacient que havia presentat reaccions maculopapulars amb iopamidol i que mostrava proves cutànies positives a tots els contrastos, un tractament immunosupressor que combina metilprednisolona (40 mg al dia IM) amb ciclosporina (100 mg dues vegades al dia VO.) i que es va administrar una setmana abans i fins a dues setmanes després de la realització de la prova, amb bon resultat<sup>32</sup>.

## QUELATS DE GADOLINI

Són compostos paramagnètics emprats a la ressonància magnètica.

Presenten una estructura macrocíclica o bé de cadena linear oberta. A la taula 3 es mostren els que estan comercialitzats a Espanya.

**Taula 4. Quelats de gadolini**

Quelat de gadolini	Nom comercial
Gadodiamida (L)	Omniscan
Gadobenat de dimeglumina (L)	Multihance
Gadobutrol (MC)	Gadograf, Gadovist
Gadopentetat de dimeglumina (L)	Dotarem
Gadoteridol (MC)	Prohance
Gadoxetat sodic (MC)	Primovist
Gadofosveset trisòdic (MC)	Vasovist

MC.-Estructura macrocíclica, L.- Estructura linear.

S'han considerat durant anys uns medis de contrast segurs amb efectes adversos lleus (nàusees, cefalees, vasodilatació, parestèsies, pruija, disgèusia) si be l'any 1997 es va relacionar l'administració de contrast de gadolini amb l'aparició de fibrosi sistèmica nefrogènica en pacients amb insuficiència renal greu i principalment amb l'ús de gadodiamida. Per aquest motiu, l'AEMPS va difondre una nota informativa l'any 2006 i contraindica l'ús de gadodiamida en pacients amb insuficiència renal greu (aclarament de creatinina <30 ml/min), en trasplantats hepàtics i en pacients pendents de trasplanta-ment<sup>40</sup>.

L'augment del ús d'aquests contrastos en els darrers anys ha fet que es detectessin també reaccions adverses suggestives de reaccions al·lèrgiques. Dillman *et al*/revisen 78.353 administracions de quelats



de gadolini practicades en adults i en població pediàtrica i obtenen un percentatge de reaccions del 0,07%, sent la major part d'elles lleus (74%) i un 7% greus (anafilaxi)<sup>41</sup>. Altres autors obtenen una incidència del 0,48%<sup>42</sup>. Com a factors de risc per presentar una reacció consideren el fet d'haver patit una reacció prèvia a un medi de contrast o una reacció al·lèrgica a una altre substància o el fet de tenir asma<sup>48</sup>.

En alguns grups de pacients s'han avaluat l'eficàcia de fer tractament preventiu amb corticoides i anti-histamínics i s'ha arribat a la conclusió que no es del tot eficaç<sup>43</sup>.

### **Diagnòstic**

Les reaccions al·lèrgiques s'han descrit amb diferents compostos. El diagnòstic es realitza per proves cutànies i en alguns casos s'han objectivat augments de triptasa en el moment de la reacció.

Kalogeromitos *et al* aporten el cas d'un pacient que va presentar una anafilaxi amb gadobenat de dimeglumina. Les proves cutànies (IDR) van ser positives a les dilucions 1/100 i 1/10 del contrast i negatives en un grup control. La IDR practicada en el mateix pacient amb gadodiamida i àcid gadotèric va ser negativa fins a la dilució 1/10<sup>44</sup>.

En un altra publicació, els autors descriuen el cas de dos pacients que van presentar anafilaxi amb gadoterat de dimeglumina, els quals mostren positivitats de proves cutànies (un en prick i l'altre amb IDR a 1/10) per aquesta substància i negativitat de prick i IDR per altres quelats de gadolini (gadopentetat de dimeglumina, gadobenat de dimeglumina i gadiodiamida)<sup>45</sup>. Aquests mateixos autors, després de les observacions fetes per Idée *et al*<sup>46</sup> amplien l'estudi per proves cutànies i d'exposició en un altre pacient i amb altres quelats de gadolini, arribant a la conclusió de que hi ha una reactivitat encreuada entre els quelats de gadolini amb estructura macrocíclica, però que els pacients poden tolerar els contrastos de estructura linear oberta.

Malgrat aquests resultats no es pot definir la sensibilitat de les proves cutànies. Recentment, Pujadas *et al* han comunicat el cas d'un pacient que va presentar una erupció micropapular a les 12 h de l'administració gadopentetat de dimeglumina. Es van efectuar proves cutànies a aquest contrast i a gadobenat de dimeglumina que van ser negatives. Però, la prova d'exposició a gadopentetat de dimeglumina va reproduir la reacció en el pacient, mentre que l'administració de gadobenat de dimeglumina va ser ben tolerada<sup>47</sup>.

## **FLUORESCÈINA SÒDICA**

És un colorant groc-vermell soluble en aigua que produeix fluorescència groga-verda en solucions alcalines. S'administra per via tòpica (gotes oculars) i IV. També s'ha utilitzat per VO.

### **Reaccions adverses**

Són generalment inespecífiques en forma de nàusees, vòmits, cefalees, "flushing", coloració de pell, mucoses i fluids corporals. En altres ocasions els símptomes que presenten els pacients son similars als d'una reacció al·lèrgica en forma de prujia, broncospasme, urticària, hipotensió i xoc.



La incidència de reaccions adverses s'ha situat entre l'1,1%<sup>48</sup> i el 9%<sup>49</sup>. L'estudi retrospectiu de Kwan *et al* analitza 11.898 administracions de fluoresceïna sòdica al 10% (5 mL) per via endovenosa i troba que la major part de les reaccions van ser lleus en forma de nàusees i vòmits. Un 0,2% dels pacients va presentar urticària i no es va detectar cap reacció greu. Altres estudis descriuen reaccions d'anafilaxi<sup>50</sup> i troben una incidència de mortalitat que oscil·la entre un 1/49.557<sup>51</sup> a un 1/222.000<sup>52</sup> de les administracions.

L'estudi d'hipersensibilitat a fluoresceïna sòdica en 335 pacients derivats a una consulta d'al·lèrgia per presentar al·lèrgia a altres fàrmacs va mostrar positivitat de les proves diagnòstiques només en dos pacients que havien presentat anafilaxi en el curs d'una administració de fluoresceïna prèvia<sup>53</sup>. En ambdós casos era la primera vegada que se'ls hi administrava.

Els mecanismes pels que es produeixen les reaccions són desconeguts. S'ha implicat activació de complement, alliberament de diferents mediadors o alteració de l'epiteli vascular. El fet de trobar en alguns casos proves cutànies positives podria suggerir també un mecanisme IgE. En alguns casos de reaccions greus en que s'ha quantificat triptasa s'han detectat augments en les primeres hores de la reacció<sup>54, 50</sup>.

Els factors de risc per desenvolupar una reacció adversa no semblen relacionats amb la tècnica d'administració ni en la concentració de fluoresceïna emprada, però sí que s'ha observat que augmenta la incidència en administracions successives i en el cas d'haver presentat una reacció prèvia<sup>55</sup>. Hi ha un estudi que troba una associació significativa en tenir una història personal d'al·lèrgia i presentar una reacció adversa<sup>49</sup>.

### Diagnòstic

El diagnòstic de les reaccions al·lèrgiques es realitza per proves cutànies.

*Prick* amb fluoresceïna sòdica al 20% (200 mg/mL).

IDR amb fluoresceïna sòdica al 20% a dilucions d'1/1000, 1/100 i 1/10.

Pels resultats obtinguts en diferents estudis sembla ser de més utilitat el *prick test* que la IDR. Hi ha un cas publicat on el diagnòstic es realitza per IDR, però les característiques de la pacient (història de reaccions adverses amb codeïna i antibiòtics), així com la concentració de fluoresceïna emprada fa que sigui difícil valorar la validesa dels resultats<sup>56</sup>.

Perez-Rodríguez *et al*, en 4 pacients amb IDR immediata positiva, van fer provocació IV amb fluoresceïna i va ser ben tolerada per tots. En dos pacients que havien presentat una IDR retardada positiva van efectuar prova epicutània que va ser negativa en un d'ells, mentre que l'altre va presentar un rash generalitzat, pel que conclouen que la IDR podria tenir valor en el cas de reaccions retardades<sup>57</sup>.

Matsuura *et al* estudien per proves cutànies a 115 pacients obtenint *prick test* positiu en dos (utilitzen fluoresceïna a concentració de 100 mg/mL) i IDR positiva en el 45,7% (amb fluoresceïna a 100 mg/mL) i en el 0,9% (quan usen fluoresceïna a 1mg/mL). A l'administrar fluoresceïna per via IV, un pacient amb *prick* positiu va presentar un xoc anafilàctic, per la qual cosa no es va realitzar la prova en l'altre. Cap pacient amb IDR positiva va presentar reacció greu, pel que els autors consideren que



el prick amb fluoresceïna sòdica a 100 mg per mL podria ser el punt de tall per considerar un resultat positiu<sup>58</sup>.

### **Desensibilització**

En dos casos amb proves cutànies positives i en els que era necessari la utilització del contrast, s'han assajat protocols de desensibilització que han resultat exitosos, ja que en un d'ells, en que el pacient havia presentat amb l'administració prèvia, angioedema de cara i mans, no es va observar cap reacció<sup>59</sup>, i en l'altre, el pacient que havia presentat urticària, va tenir només pruija<sup>56</sup>.

### **Tractament preventiu**

S'ha proposat la utilització d'antihistamínics si el pacient havia presentat reaccions prèvies lleus o combinacions d'antihistamínics i corticoides<sup>48</sup>.

## **COLORANT BLAU D'ISOSULFAN, BLAU PATENT V I COLORANT BLAU DE METILÈ**

Són colorants utilitzats per a la tinció del sistema limfàtic i localització del gangli sentinella en determinades neoplàsies. El blau de metilè s'utilitza bàsicament pel tractament de la metahemoglobinèmia i de l'hemòlisi i no està relacionat estructuralment amb els dos anteriors. Per via S.C. produeix necrosi. En els darrers anys s'han descrit reaccions adverses de possible causa al·lèrgica amb la utilització d'aquests colorants, encara que moltes vegades la terminologia per designar-los (colorant blau d'isosulfan, blau patent) es confusa, ja que ambdós tenen una estructura química molt semblant (el blau patent V té un grup hidroxil addicional respecte el blau d'isosulfan que és un isòmer estructural del blau patent VF)<sup>60</sup>. El blau patent V (E131) es utilitza com a colorant d'aliments.

La majoria de vegades les reaccions succeeixen amb la primera exposició, pel que s'ha proposat que la sensibilització es produiria amb objectes utilitzats quotidianament que contenen aquest colorants o altres relacionats.

En el cas del blau d'isosulfan, s'ha descrit una incidència de reaccions al·lèrgiques del 1,8%<sup>61</sup>. La majoria d'elles són lleus en forma d'urticària blavosa, però també s'han descrit reaccions greus, situant-se la incidència d'anafilaxi en un 0,06%<sup>62</sup>. Cal tenir en compte que aquests colorants interfereixen en les lectures del pulsoxímetre, pel que es possible que a l'inici d'una reacció no es detecti una desaturació d'oxigen que en realitat existeix.

Mertens et al en un període de tres anys detecten 14 casos d'anafilaxi peroperatòria en relació a l'administració de blau patent V (sis d'elles de grau 3). Cal remarcar que les reaccions es van presentar entre els 10 minuts i els 60 minuts de l'administració del contrast i que 9 dels pacients van requerir una administració perllongada de dosis baixes d'epinefrina degut a la persistència dels símptomes. Tots els pacients van mostrar proves cutànies positives per *prick* (9 pacients) o per IDR<sup>63</sup>.



Jeudy *et al* reporten tres casos de xoc anafilàctic amb blau patent V (dos d'ells amb urticària generalitzada i l'altre sense símptomes cutanis) i dos casos amb urticària. Les proves cutànies per *prick* van ser positives en tres pacients i la IDR a 1/10000 en tots ells<sup>64</sup>.

### Diagnòstic

S'aconsella realitzar proves cutànies *prick* i IDR (10000-1/100) amb els dos colorants (blau d'isosulfan i blau patent) per tal de confirmar les reaccions<sup>63</sup>. En un estudi fet en controls s'estableixen com a concentració màxima per a la IDR la dilució 1/100 de la solució d'estoc (1%), ja que no va mostrar efectes toxicoirritants<sup>65</sup>. En aquest mateix estudi les proves cutànies van ser positives amb els dos colorants en un pacient que havia presentat una anafilaxi peroperatòria amb l'administració de blau d'isosulfan, pel que s'assumeix que presenten reactivitat encreuada.

S'ha detectat IgE específica per a blau patent V<sup>66</sup> i augment de basòfils activats (CD63) per ambdós colorants.

En cas de proves cutànies positives a blau d'isosulfan i/o a blau patent s'ha proposat l'ús del blau de metilè com a alternativa, si bé prèvia realització de proves cutànies amb aquest colorant<sup>63</sup> amb el que s'ha descrit un cas de xoc anafilàctic<sup>67</sup>.

### Tractament preventiu

L'administració de fàrmacs com a profilaxi ha mostrat en algun estudi bons resultats. Així en un estudi realitzat en 667 pacients, amb l'administració de 100 mg d'hidrocortisona, 50 mg de difenhidramina i 20 mg de famotidina es va obtenir una disminució de la incidència de reaccions suggestives d'al·lèrgia, que es van presentar en un 0,5% dels pacients, en forma d'urticària i/o edema facial<sup>68</sup>.

### Estudi diagnòstic de reaccions d'hipersensibilitat a medis de contrast

Contrastos	Prick	IDR (% màximes)	Patch test
<b>Medis de contrast iodat</b> R. immediates R. retardades	1/1 1/1	1/10 1/10	Contrast: 1/1 Principi actiu 0,1%-5% (aigua)
<b>Quelats de gadolini</b>	1/1	1/10	
<b>Fluoresceïna sodica (20%)</b>	100 mg/mL	1 mg/mL*	
<b>Blau d'isosulfan / Blau patent</b>	1/1	1/100	

\*Te valor en reaccions retardades.



## Referències bibliogràfiques

1. Idée Jean-Marc, Pinès E, Prigent P, Corot C. Allergy-like reactions to iodinated contrast agents. A critical analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19: 263-81.
2. Dewachter P, Tréchet P, Mouton-Faivre C. Allergie à l'iode: le point sur la question. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; 24 :40-52.
3. Hash RB. Intravascular Radiographic Contrast Media: Issues for Family Physicians. *J Am Board Fam Pract* 1999; 12: 32-42.
4. Gilgen-Anner Y, Heim M, Ledermann HP, Bircher AJ. Iodine mumps after contrast media imaging: a rare adverse effect to iodine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:93-8.
5. Gerber BO, Pichler WJ. The p-i concept: Evidence and implications. A Drug Hypersensitivity Pichler WG (ed). Basel, Karger 2007, pag 66-73.
6. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *Am J Roentgenol* 1991; 157: 1153-61.
7. Guéant-Rodriguez RM, Romano A, Barbaud A, Brockow K, Guéant JL. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3359-72.
8. Morcos SK, Thomsem HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001; 11: 1267-75.
9. Pedersen SH, Svaland MG, Reiss AL, Andrew E. Late-allergy-like reactions following vascular administration of radiography contrast media. *Acta Radiologica* 1998; 39: 344-8.
10. Webb JAW, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2003;13:181-4
11. Rydberg J, Charles J, Aspelin P. Frequency of late allergy-like adverse reactions following injection of intravascular non-ionic contrast media: A retrospective study comparing a non-ionic monomeric contrast medium with a non-ionic dimeric contrast medium. *Acta Radiologica* 1998; 39: 219-22.
12. Dillman JR, Strouse PJ, Ellis JH, Cohan RH, Jan SC. Incidence and severity of acute allergic-like reactions to i.v. nonionic iodinated contrast material in children. *Am J Roentgenol* 2007; 188: 1643-7
13. Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high vs low-osmolality contrast media: a meta-analysis. *Am J Roentgenol* 1991;156: 825-32.
14. Alvarez-Fernandez JA, Valero AM, Pulido Z, de la Hoz B, Cuevas M, Sanchez-Cano M. Hypersensitivity reaction to ioversol. *Allergy* 2000; 55: 581-2.
15. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Felden F. Allergy and contrast media. *Allergy* 2001; 56: 250-1.
16. Mita H, Tadokoro K, Akiyama K. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium. *Allergy* 1988; 53: 1133-40.
17. Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, Huet H, Gerard P, Vergnaud MC et al. Mechanisms of severe immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998; 209: 183-9
18. Böhm I, Schild H. A practical guide to diagnose lesser-known immediate and delayed contrast media-induced adverse reactions. *Eur Radiol* 2006; 16: 1570-9.
19. Christiansen C, Pichler WJ, Skotland T. Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: mechanistic consideration. *Eur Radiol* 2000; 10: 1965-75.





20. Peterson A, Katzberg RW, Fung MA, Wootton-Gorges SL, Dager W. Acute generalized exanthematous pustulosis as a delayed dermatotoxic reaction to IV-administered nonionic contrast media. *Am J Roentgenol* 2006; 187: W198-201.
21. Belhadjali H, Bouzgarrou L, Youssef M, Njim L, Zili J. DRESS syndrome induced by sodium meglumine ioxitalamate. *Allergy* 2008; 63: 786-7.
22. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1990; 175: 621-8.
23. Hosoya T, Yamaguchi K, Akutzu T, Mitsunashi Y, Kondo S, Sugay Y et al. Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors. *Radiat Med* 2000; 18: 39-45.
24. Choyke PL, Miller DL, Lotze MT, Whiteis JM, Ebbitt B, Rosenberg SA. Delayed reactions to contrast media after interleukin-2 immunotherapy. *Radiology* 1992;183:111-4.
25. Coakley FV, Panicek DM. Iodine Allergy: An oyster without a pearl?. *AJR* 1997; 169: 951-2.
26. Trcka J Schmidt C, Seitz CS, Bröcker EB, Gross GE, Trautmann A. Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy. *Am J Roentgenol* 2008; 190: 666-70.
27. Kvedariene V, Martins P, Rouanet L, Demoly P. Diagnosis of iodinated contrast media hypersensitivity: results of a 6-year period. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 1072-7.
28. Manzanedo Ortega, L, Garcés Sotillos M, Juste Picon S, Herrero Gil D, Fuentes Cuesta M, Carretero Anibarro P et al. Reacción tardía a contrastes iodados. *Alergol Immunol Clin* 2001; 16: 318-21.
29. Vernassiere C, Trechot P, Commun N, Schmutz JL, Barbaud A. Low negative predictive value of skin test in investigating delayed reactions to radio contrast media. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 359-66.
30. Sanchez-Perez J, Garcia F-Villalta M, Alvarez Ruiz S, Garcia Diez A. Delayed hypersensitivity reaction to the non-ionic X-ray contrast medium –visipaque (iodixanol). *Contact Dermatitis* 2003; 48: 167.
31. Delgado-Jimenez, Y, Perez-Gala S, Aragües M, Sanchez-Perez J, Garcia-Diez A. Late skin reaction to iodixanol (Visipaque®): clinical manifestations, patch test study and histopathological evaluation. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 348-53.
32. Romano A, Artesani MC, Andriolo M, Viola MD, Pettinato R, Vecchioli-Scaldazza A. Effective prophylactic protocol in delayed hypersensitivity to contrast media: report of a case involving lymphocyte transformations studies with different compounds. *Radiology* 2002; 255: 466-70.
33. Sedano E, Vega JM, Rebollo S, Callejo A, Asensio T, Almendros R. Delayed exanthema to nonionic contrast medium. *Allergy* 2001; 56: 1015-6.
34. Böhm I, Medina J, Prieto P, Block W, Schild HH- Fixed drug eruption induced by an iodinated non-ionic X-ray contrast medium: a practical approach to identify the causative agent and to prevent its recurrence. *Eur Radiol* 2007; 17: 485-9.
35. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clement O, Barbaud A, Bircher A. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005; 60: 150-8.
36. Lasser EC, Berry CC, Talner LB Pretreatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Engl J Med* 1987; 317: 845-9.
37. Lasser EC, Berry CC, Mishkin MM. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to non-ionic contrast media. *Am J Roentgenol* 1994; 162: 523-6.



38. Greenberger PA, Patterson R, Tapio CM. Prophylaxis against repeated radiocontrast media reactions in 587 cases. Adverse experience with cimetidine and safety of b-adrenergic antagonists. *Arch Inter Med* 1985; 145: 2197-200.
39. Tramér MR, Von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38905.634132.AE (published 31 July 2006)
40. Fibrosi sistèmica nefrogènica per contrastes derivats del gadolini. *Butlletí de farmacovigilància de Catalunya* 2007; 5:7-8.
41. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strouse PJ, Jan SC. Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing IV contrast media in children and adults. *Am J Roentgenol* 2007; 189: 1533-8.
42. Li A, Wong CS, Wong MK, Lee CM, Au Yeung MC. Acute adverse reactions to magnetic resonance contrast media-gadolinium chelates. *Br J Radiol* 2006; 79: 368-71.
43. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Strose PJ, Jan SC. Allergic-like breakthrough reactions to gadolinium contrast agents after corticosteroid and antihistamine premedication. *Am J Roentgenol* 2008; 190: 187-90.
44. Kalogeromitros DC, Makris M, Aggelides XS, Spanoudaki N, Gregoriou ST, Avgerinou G et al. Anaphylaxis to Gadobenate Dimeglumine (Multihance®): a case report. *Int Arch Allergy Immunol* 2007; 144: 150-4.
45. Hansdenteufel F, Luyasu S, Renaudin JM, Paquay JL, Carbutti G, Beaudouin E 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.
46. Idée JM, Corot C. Anaphylactic shock after first exposure to a macrocyclic gadolinium chelate: a few comments. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 215-6
47. Pujadas D, Tovar V, Prieto A, Baeza M, Rubio M, Tornero P. Delayed reaction to Gadopentetate Dimeglumine with good tolerance to another Gadolinium contrast media. *Allergy* 2008; 63 (Suppl 88): 214-5.
48. Kwan ASL, Barry C, McAllister IL, Constable I. Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience. *Clin Exp Ophthalmol* 2006; 34: 33-8.
49. Lira RP, Oliveira CL, Marques MV, Silva AR, Pessoa C de C. Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study. *Arq Bras Oftalmol* 2007; 70: 615-8.
50. Lopez-Saez MP, Ordoqui E, Tornero P, Baeza A, Sainz T, Zubeldia JM et al. Fluorescein-induced allergic reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 81: 428-30.
51. Zografos L. International survey on the incidence of severe or fatal complications which may occur during fluorescein angiography. *J Fr Ophthalmol* 1983; 6: 495-506.
52. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, Sobel RS, Constanza MA, Shields W. Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology* 1986; 93: 611-7.
53. Trindade-Porto, C, Alonso-Llamazares A, Robledo T, Chamorro M, Dominguez J Plaza A et al. Fluorescein-induced adverse reaction. *Allergy* 1999; 54: 1224-32.
54. Butrus SI, Negvesky GJ, Rivera-Velazquez PM, Schwartz LB. Serum tryptase: an indicator of anaphylaxis following fluorescein angiography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1999; 237: 433-4.



55. Kwiterovich KA, Maguire MG, Murphy RP et al. Frequency of adverse systemic reactions after fluorescein angiography. Results of a prospective study. *Ophthalmology* 1991; 98: 1139-42.
56. Knowles SR, Weber EA, Berbrayer CS. Allergic reaction to fluorescein dye: successful one-day desensitization. *Can J Ophthalmol* 2007; 42: 329-30.
57. Perez-Rodriguez E, Matheu-Delgado V, Sanchez Machin I, Garcia-Robaina JC, De la Torre-Morin F. Reacciones adversas durante la administración de fluoresceína ev. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80: 441-2.
58. Matsuura M, Ando F, Fukimoto K, Kyogane I, Torii Y, Matsumara M. Usefulness of the prick test for anaphylactic reaction in intravenous fluorescein administration. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1996; 100: 313-7.
59. Nucera E, Schiavino D, Merendino E, Buonomo A, Roncallo C, Pollastrini E et al. Successful fluorescein desensitization. *Allergy* 2003; 58: 458.
60. Scherer K, Bircher AJ. Blue dyes in medicine: a confusing terminology. *Contact Dermatitis* 2006; 54: 231-2.
61. King TA, Fey JV, Van Zee KJ, Heerdt AS, Gemignani ML, Port ER. A prospective analysis of the effect of blue dye volume on sentinel lymph node mapping success and incidence of allergic reaction in patients with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 535-41.
62. Kaufman G, Guth AA, Pachter HL, Roses DF. A cautionary tale: anaphylaxis to isosulfan blue dye after 12 years and 3339 cases of lymphatic mapping. *Am Surg* 2008;74:152-5.
63. Mertes PM, Malinovsky JM, Mouton-Faivre C, Bonnet-Boyer MC, Benhajjoub A, Lavaud F et al. Anaphylaxis to dyes during the perioperative period: Reports of 14 clinical cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 348-52.
64. Jeudy G, Louvier N, Rapennes T, Goujon E, Fraisse J, Dalac-Rat S et al. Immediate patent-blue hypersensitivity during sentinel node detection. The values of cutaneous tests. *Ann Dermatol Venereol* 2008; 135: 5.
65. Scherer K, Studer W, Figueredo V, Bircher AJ. Anaphylaxis to isosulfan blue and cross-reactivity to patent blue V: case report and review of the nomenclature of vital blue dyes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 497-500.
66. Wohrl S, Focke M, Hinterhuber G, Stingl G, Binder M. Near fatal anaphylaxis to patent blue V. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1037-8.
67. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Trechot P, Lléu JC, Mertes PM. Severe anaphylactic shock with methylene blue instillation. *Anesth Analg* 2005; 101: 149-50.
68. Raut CP, Hunt KK, Akins JS, Daley MD, Ross MI, Singletary SE et al. Incidence of anaphylactoid reactions to isosulfan blue dye during breast carcinoma lymphatic mapping in patients treated with preoperative prophylaxis. *Cancer* 2005; 104: 692-9.



Amb la col·laboració de:

