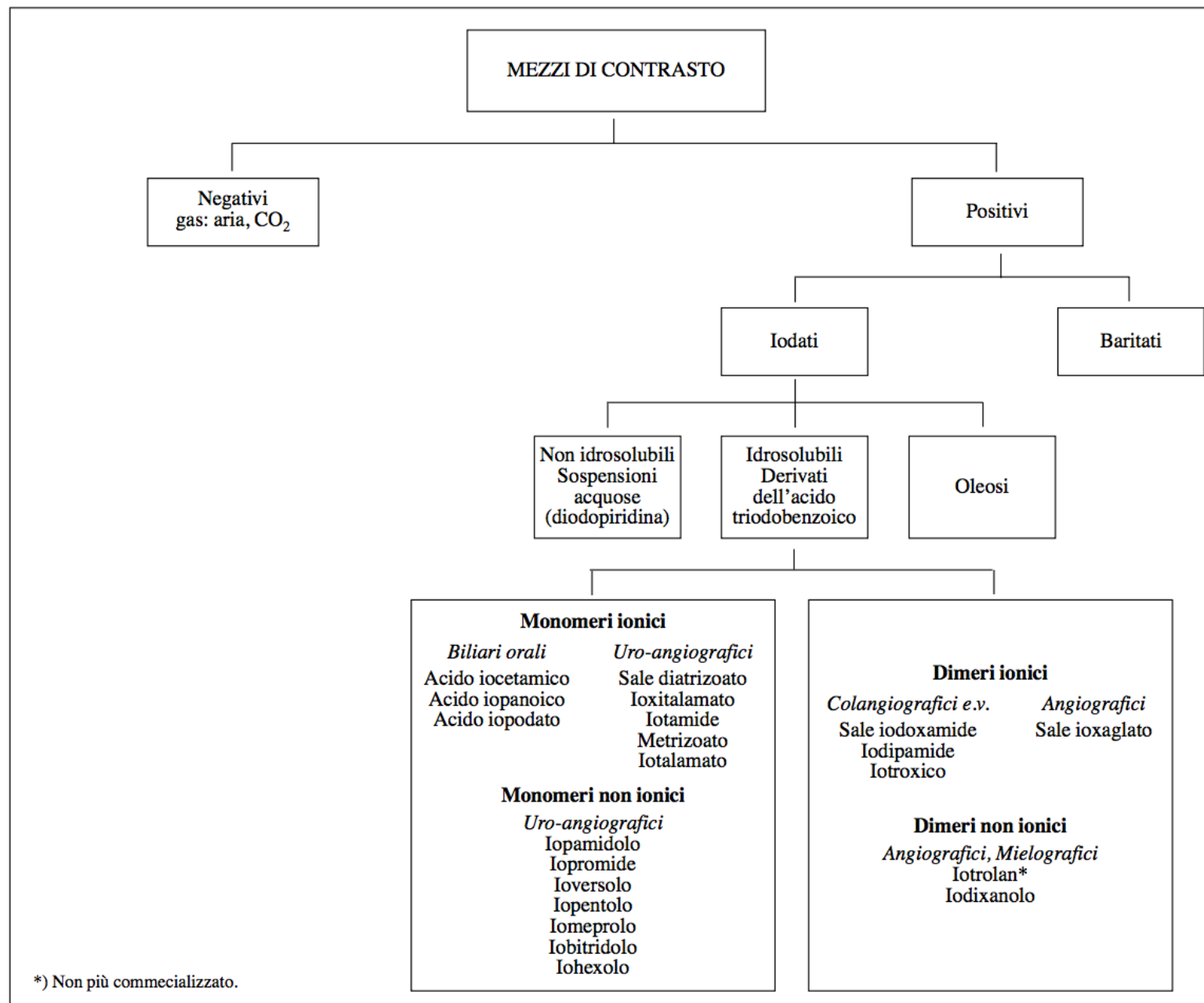


# Mezzi di contrasto

Sostanze impiegate in diagnostica per immagini in grado di determinare una differenza di contrasto tra diverse strutture anatomiche o tra una struttura normale ed una patologica.

L'impiego di mezzi di contrasto è utile sia per la rilevazione anatomica dell'apparato da studiare che per l'indagine del fenomeno funzionale.

TABELLA I. — Classificazione dei mezzi di contrasto (MdC) per esami radiografici.



# Effetti collaterali dei mezzi di contrasto

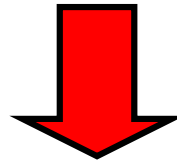
## Reazioni Chemiotossiche (tipo A)

Tali reazioni sono dipendenti dalla *dose* e dalla *concentrazione plasmatica* del farmaco, perciò potenzialmente prevedibili. Sono influenzate dalle caratteristiche del mezzo di contrasto, come l'osmolalità, la viscosità, l'idrofilia. Gli organi principalmente colpiti nelle reazioni chemiotossiche sono: il rene, il sistema nervoso centrale e l'apparato cardiovascolare. In particolare, il rene rappresenta il principale organo bersaglio, perché il mdc iodato viene in gran parte eliminato per filtrazione glomerulare.

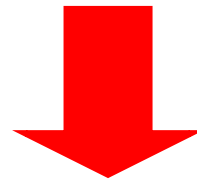
# Nefrotossicità da mezzi di contrasto iodati

- Improvviso deterioramento della funzionalità renale causato dalla somministrazione di mdc iodati
- Dal punto di vista clinico nella maggior parte dei casi è asintomatico ed è caratterizzato da un improvviso aumento della creatininemia.

**OSMOLARITA' ELEVATA  
TOSSICITA' MOLECOLARE**



**LESIONI DEL MICROCIRCOLO  
LESIONI GLOMERULARI  
LESIONI TUBULO-INTERSTIZIALI**



**NEFROTOSSICITA'**

# Nefrotossicità da mezzi di contrasto iodati

- I principali fattori di rischio sono:
  - Correlati al paziente:
    - Insufficienza renale cronica
    - Disidratazione
    - Diabete mellito associato a IRC
    - Ipovolemia secondaria a scompenso cardiaco o sindrome nefrosica
    - Farmaci nefrotossici (FANS; aminoglicosidi, cisplatino)
  - Correlati alla procedura
    - Ripetute indagini in tempi brevi
    - Alte dosi di MdC

# Nefrotossicità da mezzi di contrasto iodati

- Idratazione
  - 0,9% salina 100 ml/h iniziata 6-12 ore prima e continuata fino a 4-12 ore dopo
  - Sodio bicarbonato?
  - N-acetilcisteina?
  - Evitare, se possibile, la somministrazione di farmaci nefrotossici

CODE BLUE #: \_\_\_\_\_

## **HYPOTENSION WITH TACHYCARDIA**

1. Preserve IV access, monitor vitals q 15m
2. O<sub>2</sub> 6-10 L/min by face mask
3. Elevate legs > 60 degrees
4. IVF 0.9% NS wide open
5. Epinephrine 0.3 cc of 1:1000 IM (or auto-injector) OR Epi 1 cc of 1:10,000 IV with slow flush or IV fluids

CODE BLUE #: \_\_\_\_\_

## **LARYNGEAL EDEMA (INSPIRATORY STRIDOR)**

1. Preserve IV access, monitor vitals
2. O2 6-10 L/ min by face mask
3. Epinephrine 0.3 cc of 1:1000 IM (or auto-injector) OR Epi 1 cc of 1:10,000 IV with slow flush or IV fluids

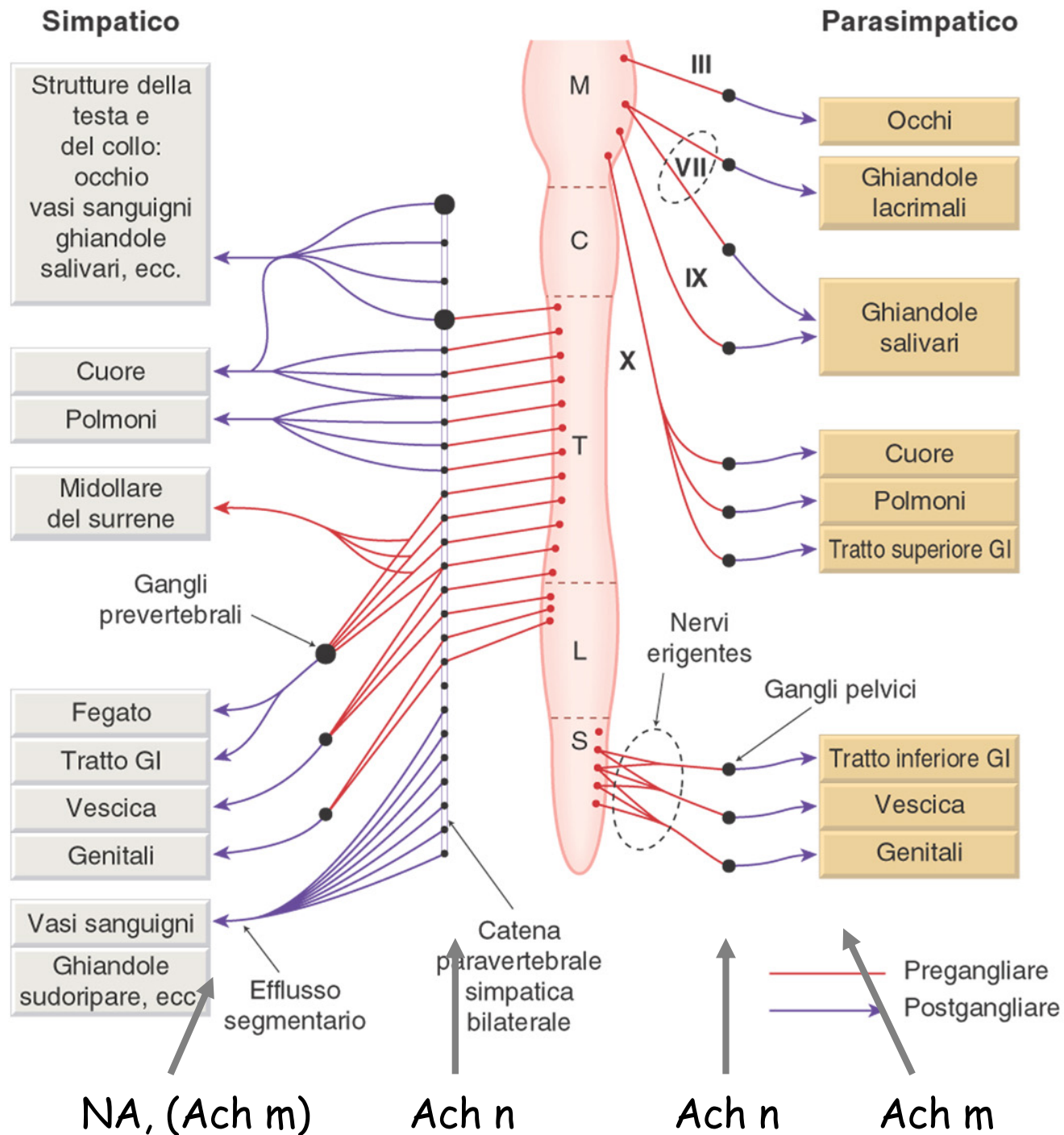
CODE BLUE #: \_\_\_\_\_

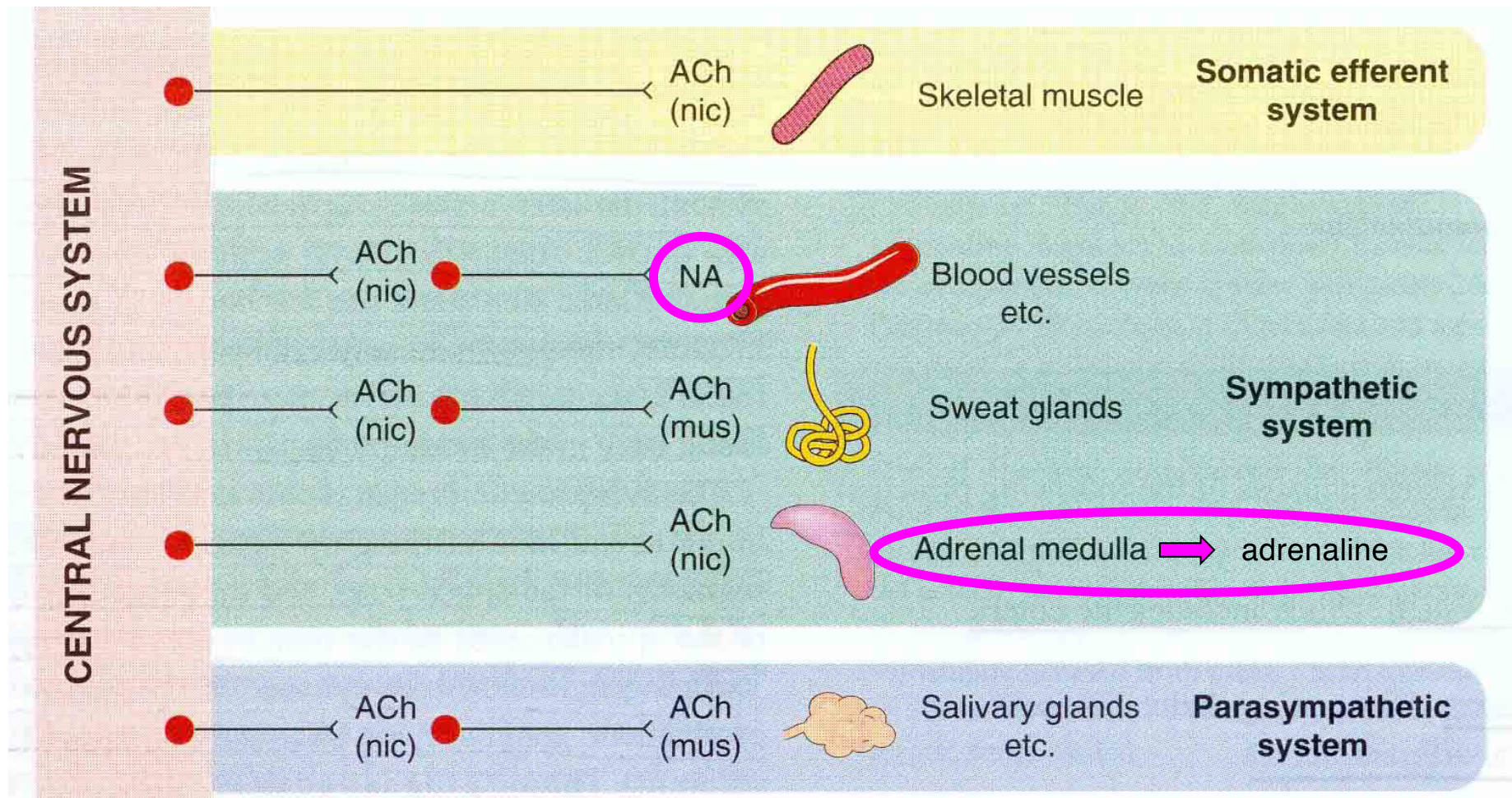
## HIVES/DIFFUSE ERYTHEMA

1. Observation; monitor vitals q 15 min. Preserve IV access
2. If associated with hypotension or respiratory distress then considered **Anaphylaxis**:
  - ◆ O2 6-10 L/min by face mask
  - ◆ IVF 0.9% NS wide open; elevate legs > 60°
  - ◆ Epinephrine 0.3 cc of 1:1000 IM (or auto-injector) OR Epi 1 cc of 1:10,000 IV with slow flush or IV fluids
  - ◆ Call 911 or **CODE BLUE**
3. If *ONLY* skin findings but severe or progressive may consider Benadryl 50 mg PO, IM, IV but may cause or worsen hypotension

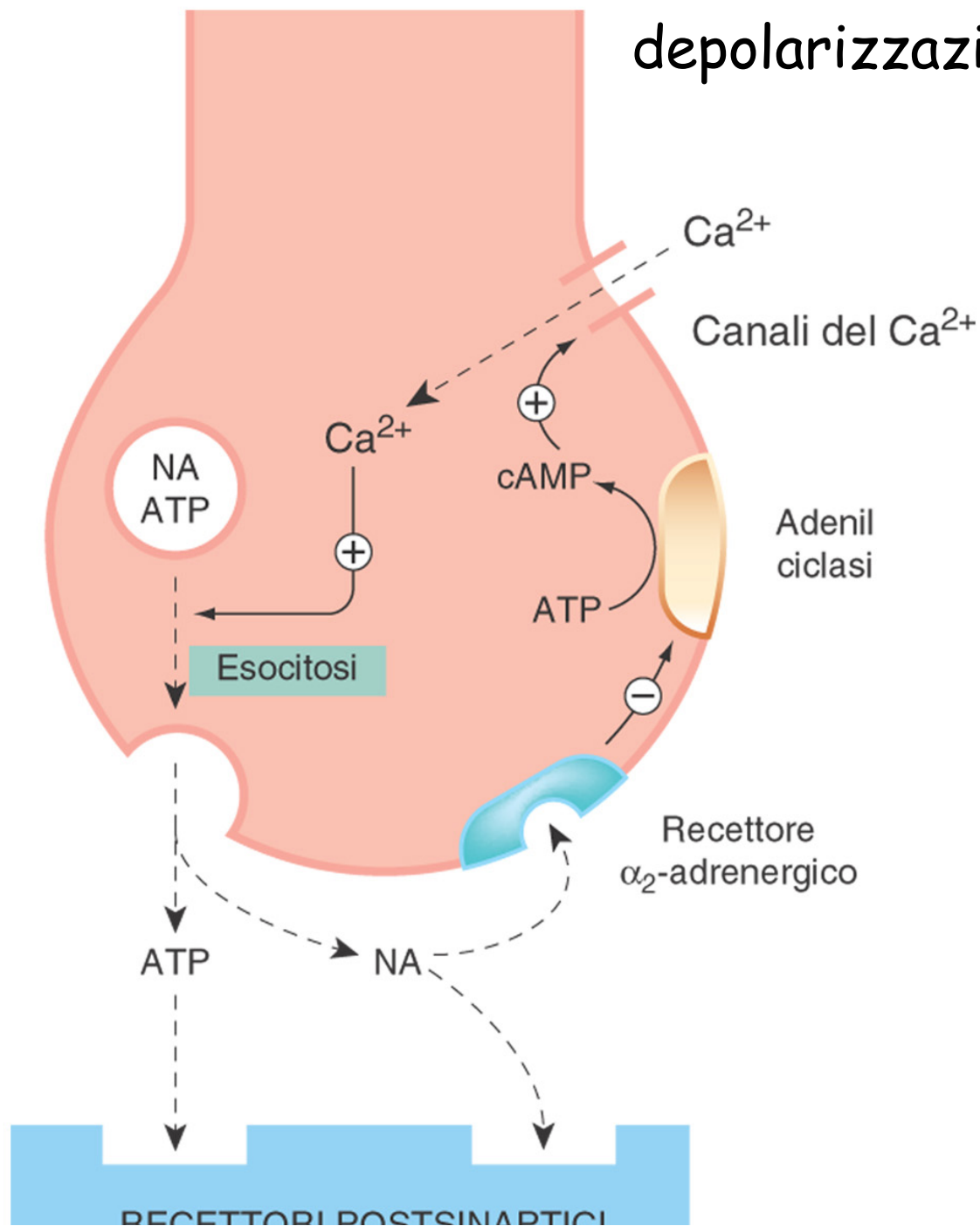
# Sistema nervoso autonomo

- Simpatico, parasimpatico e sistema nervoso enterico (plessi nervosi intrinseci del tratto GI)
- Controlla la muscolatura liscia (viscerale e vascolare), le secrezioni esocrine, la frequenza e la forza di contrazione cardiaca e alcuni processi metabolici
- Il sistema simpatico e parasimpatico hanno azioni opposte in alcuni organi (frequenza cardiaca, muscolatura liscia gastrointestinale), ma non in altri (ghiandole salivari, muscolo ciliare)
- L'attività simpatica aumenta durante lo stress, mentre quella parasimpatica predomina durante il riposo



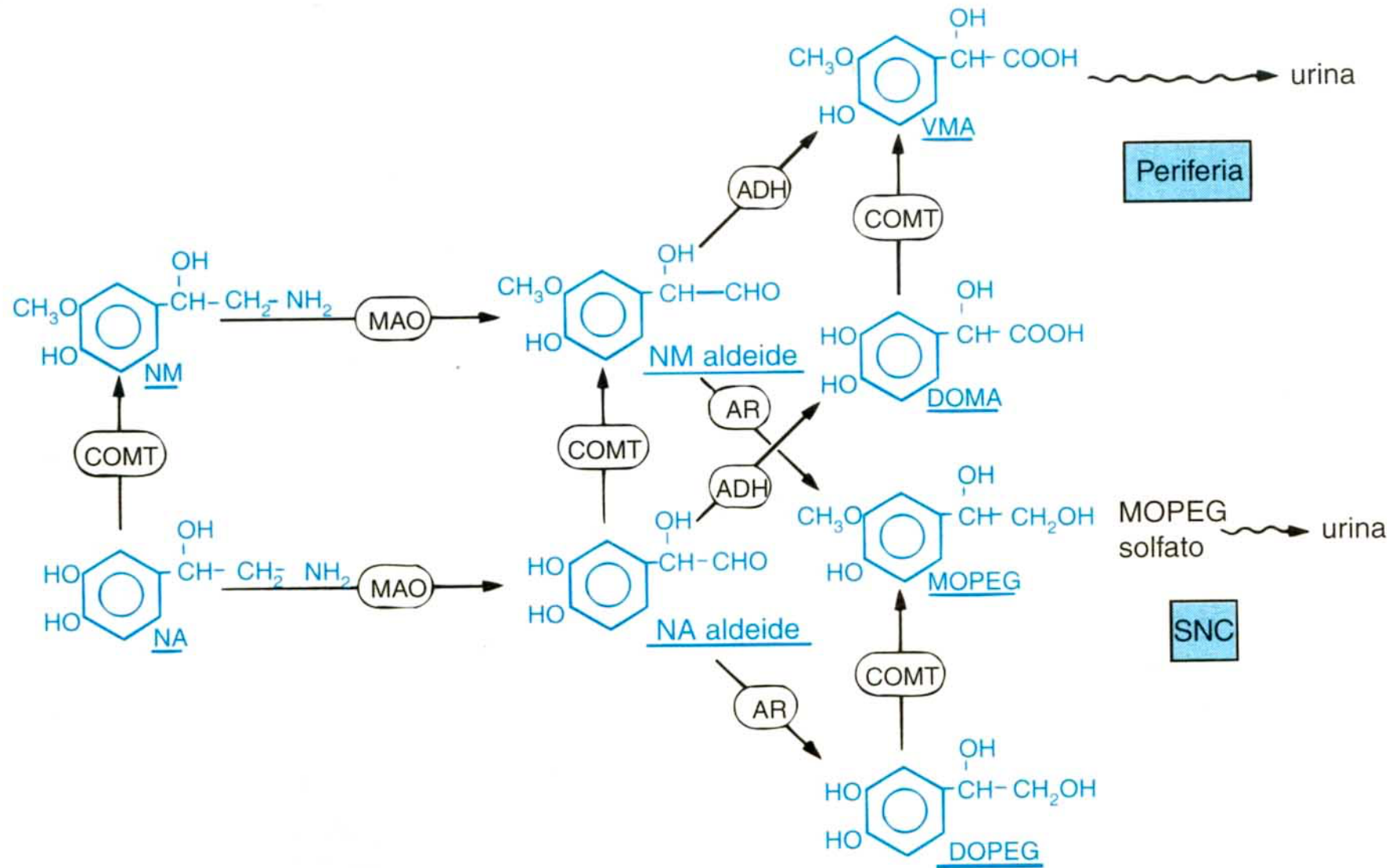


- Le catecolamine sono i neurotrasmettitori che sostengono l'attività simpatica
- La noradrenalina è rilasciata dai terminali sinaptici delle fibre nervose simpatiche
- L'adrenalina è prodotta dalla midollare del surrene e viene rilasciata nel circolo sanguigno



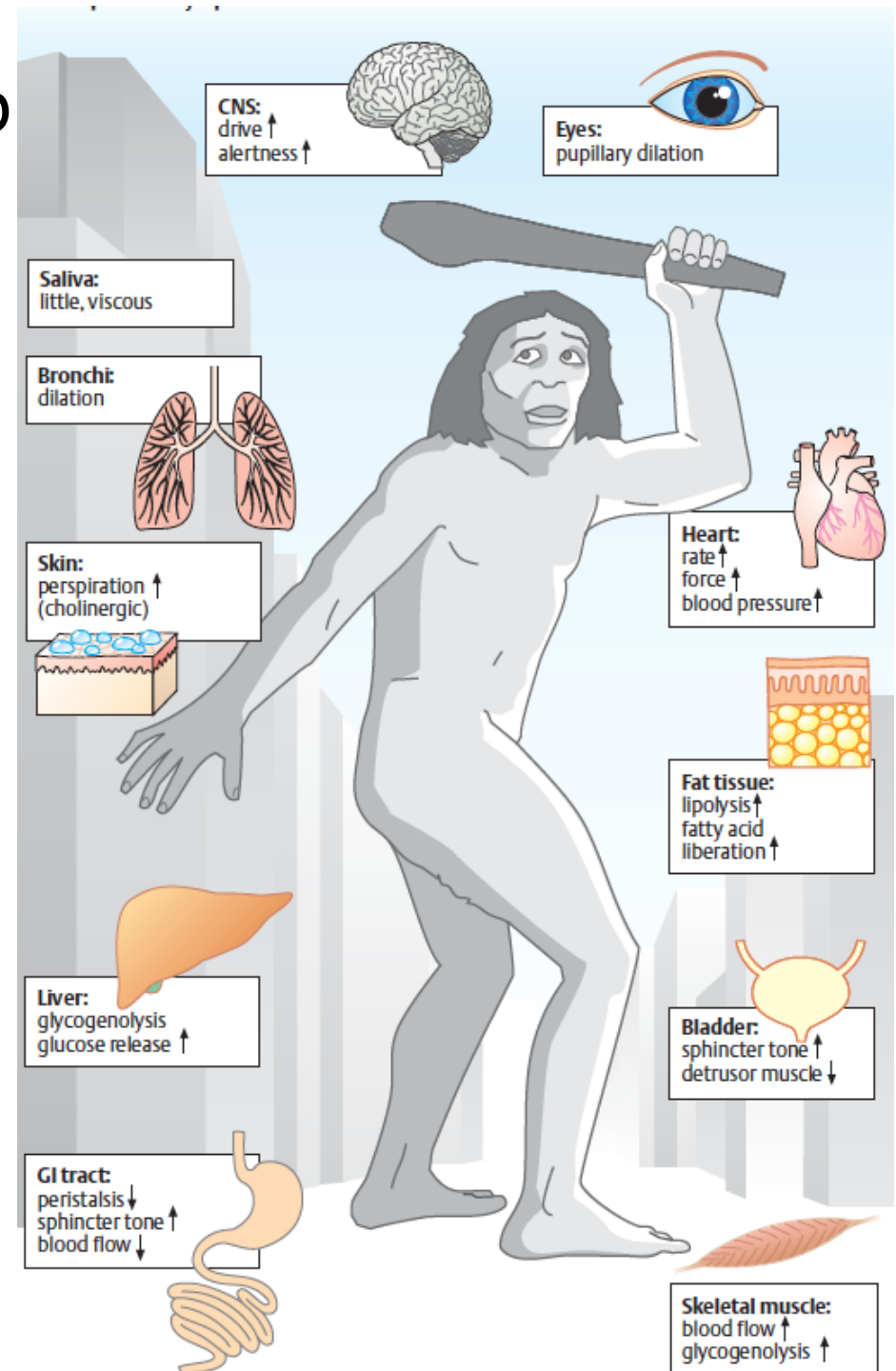
Liberazione e controllo a feedback del rilascio di noradrenalina

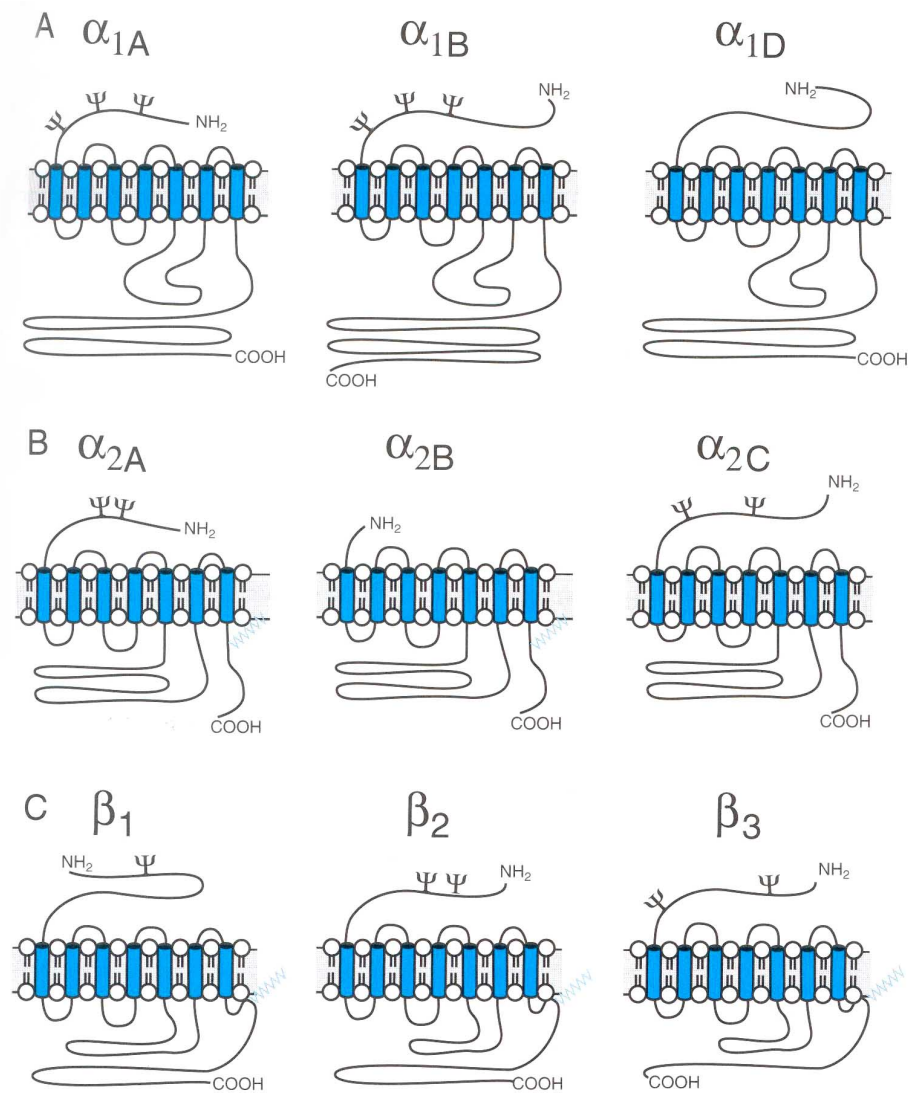
# Vie di degradazione delle catecolamine



# Azioni del sistema simpatico (reazione di lotta e fuga)

- Aumento della forza, frequenza e gittata cardiaca
- Vasocostrizione cutanea e splanchnica e vasodilatazione muscolare
- Dilatazione bronchiale e riduzione delle secrezioni bronchiali
- Aumentata forza di contrazione della muscolatura scheletrica
- Glicolisi e lipolisi
- Midriasi, piloerezione, sudorazione



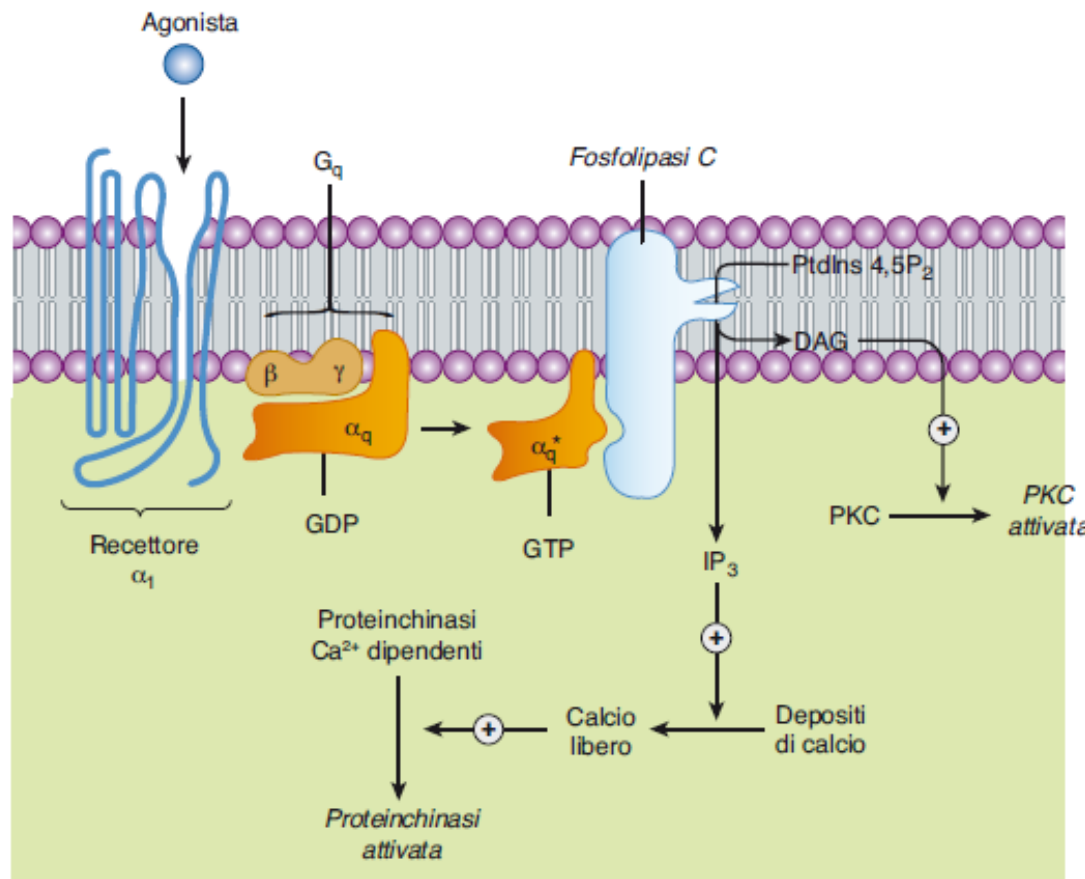


## Recettori adrenergici

$\alpha$ : noradrenalina > adrenalina >> isoproterenolo

$\beta$ : isoproterenolo > adrenalina > noradrenalina

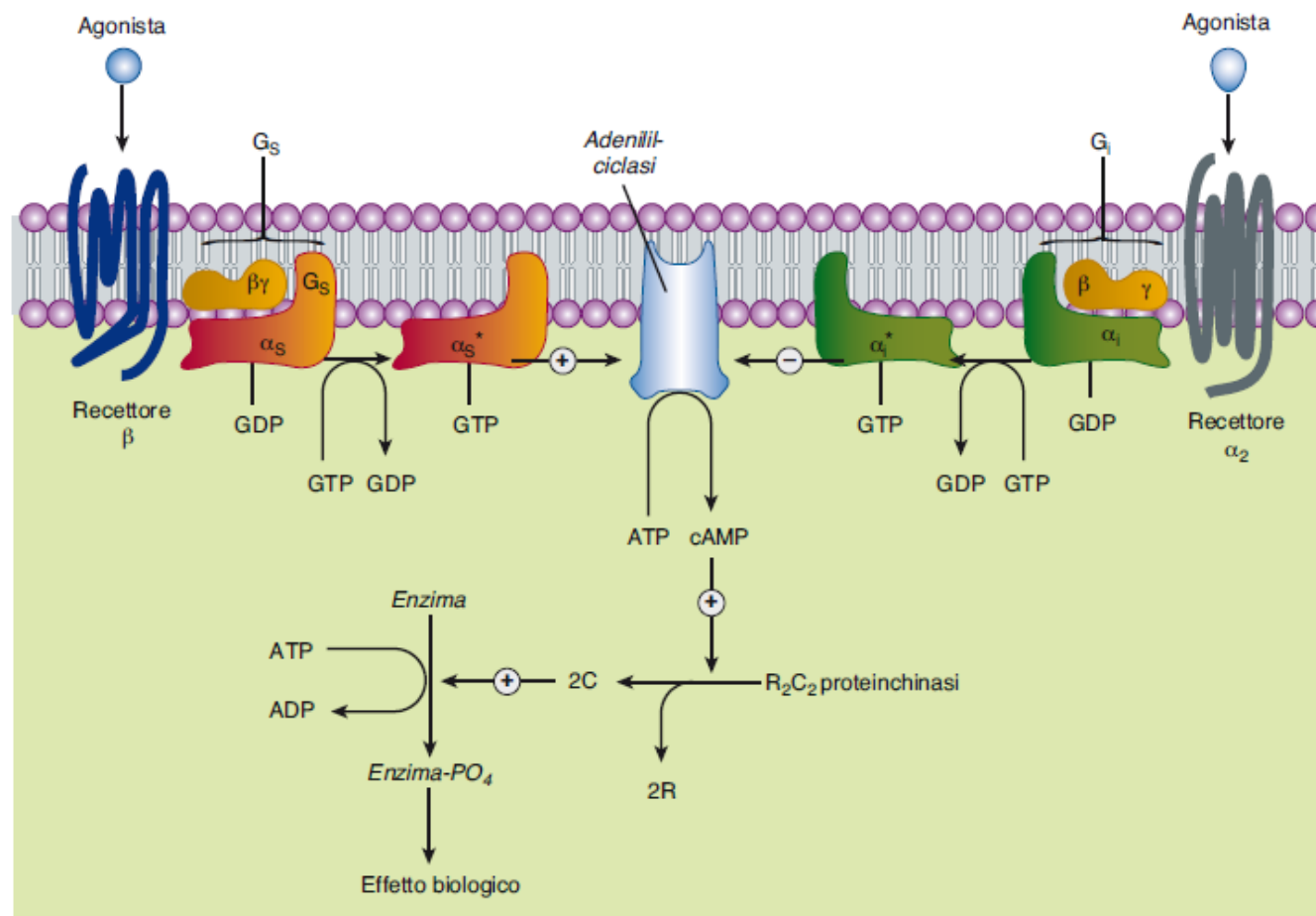
| Famiglia   | Sottotipi                                               | Meccanismi di trasduzione |
|------------|---------------------------------------------------------|---------------------------|
| $\alpha_1$ | $\alpha_{1A}$ $\alpha_{1B}$ $\alpha_{1C}$ $\alpha_{1D}$ | $\uparrow$ IP-3/DAG       |



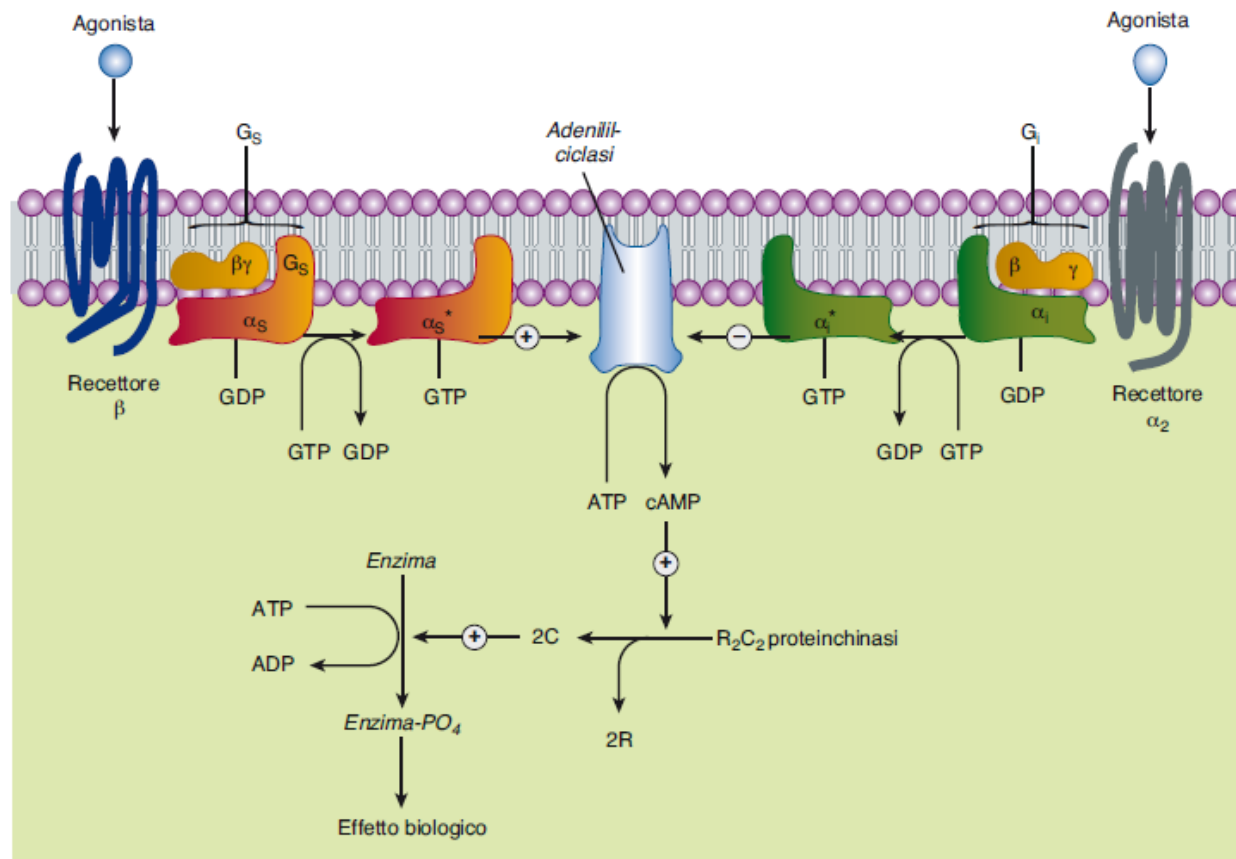
Attivano anche vie di trasduzione del segnale che sono generalmente associate ai recettori per i fattori di crescita peptidergici che attivano tirosinchinasi (MAP chinasi, PI-3-chinasi), forse importanti per la stimolazione della crescita e proliferazione cellulare

**Figura 9-1.** Attivazione delle risposte  $\alpha_1$ . La stimolazione dei recettori  $\alpha_1$  da parte delle catecolamine porta all'attivazione di una proteina accoppiante  $G_q$ . La subunità attivata  $\alpha$  di questa proteina ( $\alpha_q^*$ ) attiva l'effettore, la fosfolipasi C, che porta al rilascio di  $IP_3$  (inositolo 1,4,5 trifosfato) e di DAG (diacilglicerolo), a partire dal fosfatidilinositolo 4,5, bifosfato ( $PtdIns\ 4,5P_2$ ).  $IP_3$  stimola il rilascio del calcio ( $Ca^{2+}$ ) sequestrato nei depositi intracellulari, aumentando le concentrazioni intracitoplasmatiche di  $Ca^{2+}$ . Gli ioni  $Ca^{2+}$  possono poi attivare le proteinchinasi  $Ca^{2+}$  dipendenti, che possono a loro volta poi fosforilare i loro substrati. Il DAG attiva la proteinchinasi C (PKC). GTP, guanosin trifosfato; GDP, guanosin difosfato. Si veda il testo per effetti aggiuntivi dell'attivazione di recettori  $\alpha_1$ .

| Famiglia   | Sottotipi                                 | Meccanismi di trasduzione                                                                                |
|------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\alpha_2$ | $\alpha_{2A}$ $\alpha_{2B}$ $\alpha_{2C}$ | $\downarrow$ <b>cAMP</b><br>$\uparrow$ permeabilità al $K^+$ ,<br>$\downarrow$ permeabilità al $Ca^{2+}$ |

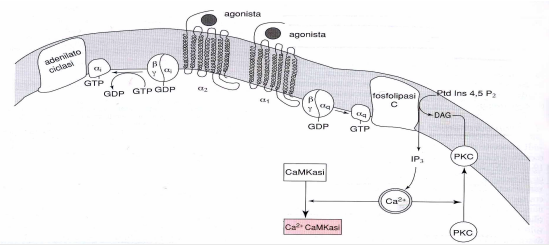


| Famiglia | Sottotipi                     | Meccanismi di trasduzione |
|----------|-------------------------------|---------------------------|
| $\beta$  | $\beta_1$ $\beta_2$ $\beta_3$ | $\uparrow$ cAMP           |



**Figura 9-2.** Attivazione ed inibizione dell'adenililciclastasi da parte degli agonisti che si legano ai recettori adrenergici. Il legame ai recettori  $\beta$ -adrenergici stimola l'adenililciclastasi, attraverso l'attivazione della proteina G stimolatoria,  $G_s$ , che induce la dissociazione della sua subunità alfa legata al GTP. Questa subunità attivata,  $\alpha_s$ , attiva direttamente l'adenililciclastasi, aumentando la velocità di sintesi di cAMP. I ligandi per i recettori  $\alpha_2$  inibiscono l'adenililciclastasi provocando la dissociazione della proteina G inibitoria,  $G_i$ , in due subunità, cioè una subunità  $\alpha_i$  caricata con GTP ed un'unità  $\beta\gamma$ . Il meccanismo attraverso il quale queste subunità inibiscono l'adenililciclastasi non è noto. Il cAMP si lega alla subunità regolatoria (R) della proteinchinasi cAMP-dipendente, inducendo la liberazione di subunità catalitiche attive (C) che fosforilano specifici substrati proteici e ne modificano l'attività. Queste unità catalitiche fosforilano anche la proteina di legame dell'elemento di risposta di cAMP (CREB) che modifica l'espressione genica. Si veda il testo per altre azioni di recettori adrenergici  $\alpha_2$  e  $\beta$ .

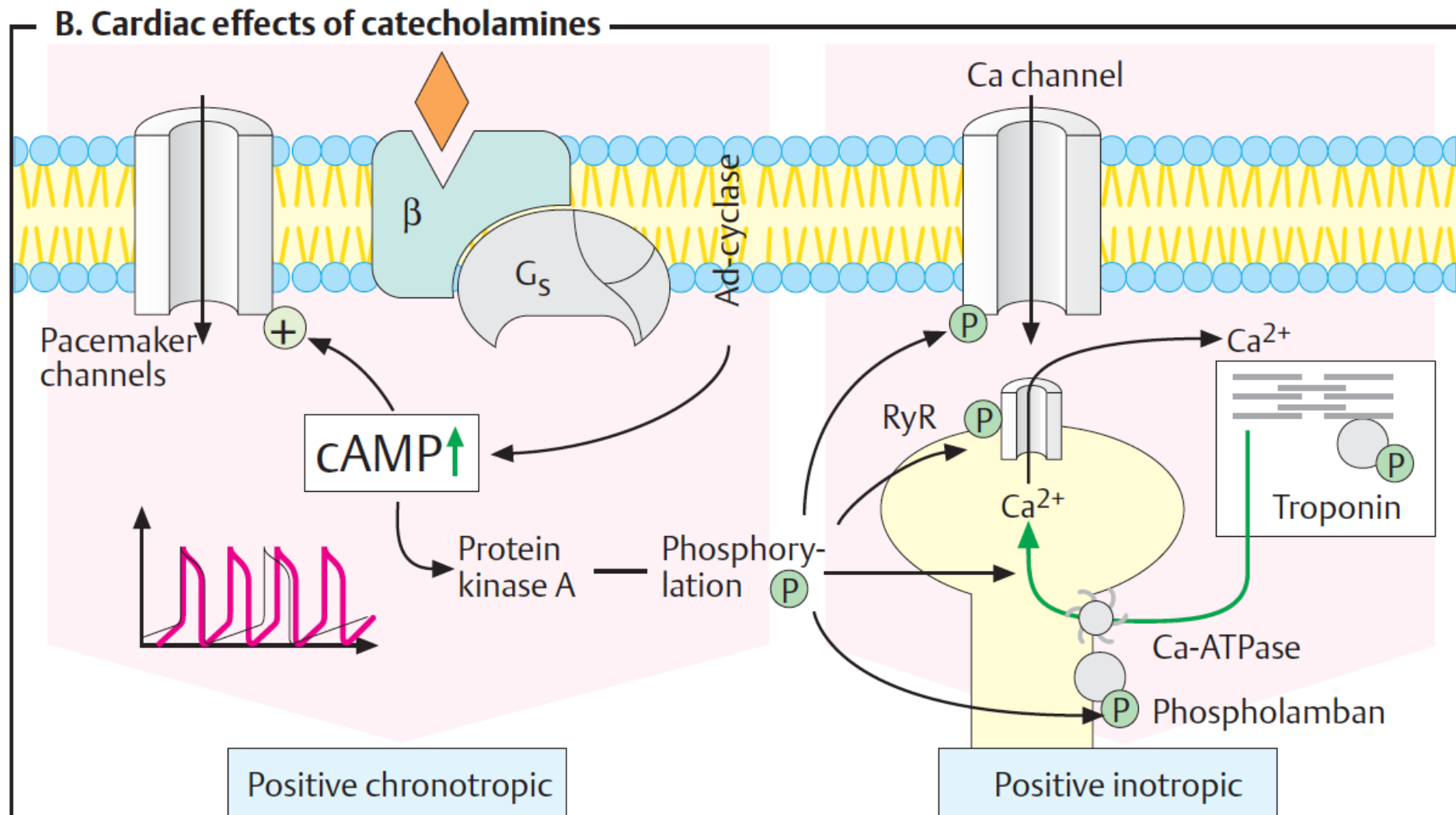
## Distribuzione e caratteristiche funzionali dei recettori $\alpha$ adrenergici

| Recettori  | Tessuto                                                     | Risposta                                                                                           |
|------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\alpha_1$ | Muscolatura liscia vasale (cute, splancnico, mucosa nasale) | Contrazione<br> |
|            | Occhio                                                      | Midriasi                                                                                           |
|            | Prostata                                                    | Contrazione                                                                                        |
|            | Muscolatura liscia organi                                   | Contrazione (sfinteri), rilassamento (pareti)                                                      |
|            | Fegato                                                      | Glicogenolisi<br>Gluconeogenesi                                                                    |
|            | SNC                                                         | Stato di veglia                                                                                    |
| $\alpha_2$ | presinaptico                                                |                                                                                                    |

# Distribuzione e caratteristiche funzionali di recettori $\beta$ adrenergici

| Recettori | Tessuto                   | Risposta                                                              |
|-----------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| $\beta_1$ | <b>Cuore</b>              | Aumento frequenza, contrattilità, velocità di conduzione, automatismo |
|           | Rene                      | Aumento secrezione renina                                             |
|           | Occhio                    | Secrezione umor acqueo                                                |
| $\beta_2$ | Muscolatura liscia vasale | Rilassamento                                                          |
|           | Muscolatura liscia organi | Rilassamento                                                          |
|           | Muscolatura scheletrica   | Aumento forza di contrazione                                          |
|           | Fegato                    | Glicogenolisi, gluconeogenesi                                         |
| $\beta_3$ | Tessuto adiposo           | Lipolisi e termogenesi                                                |

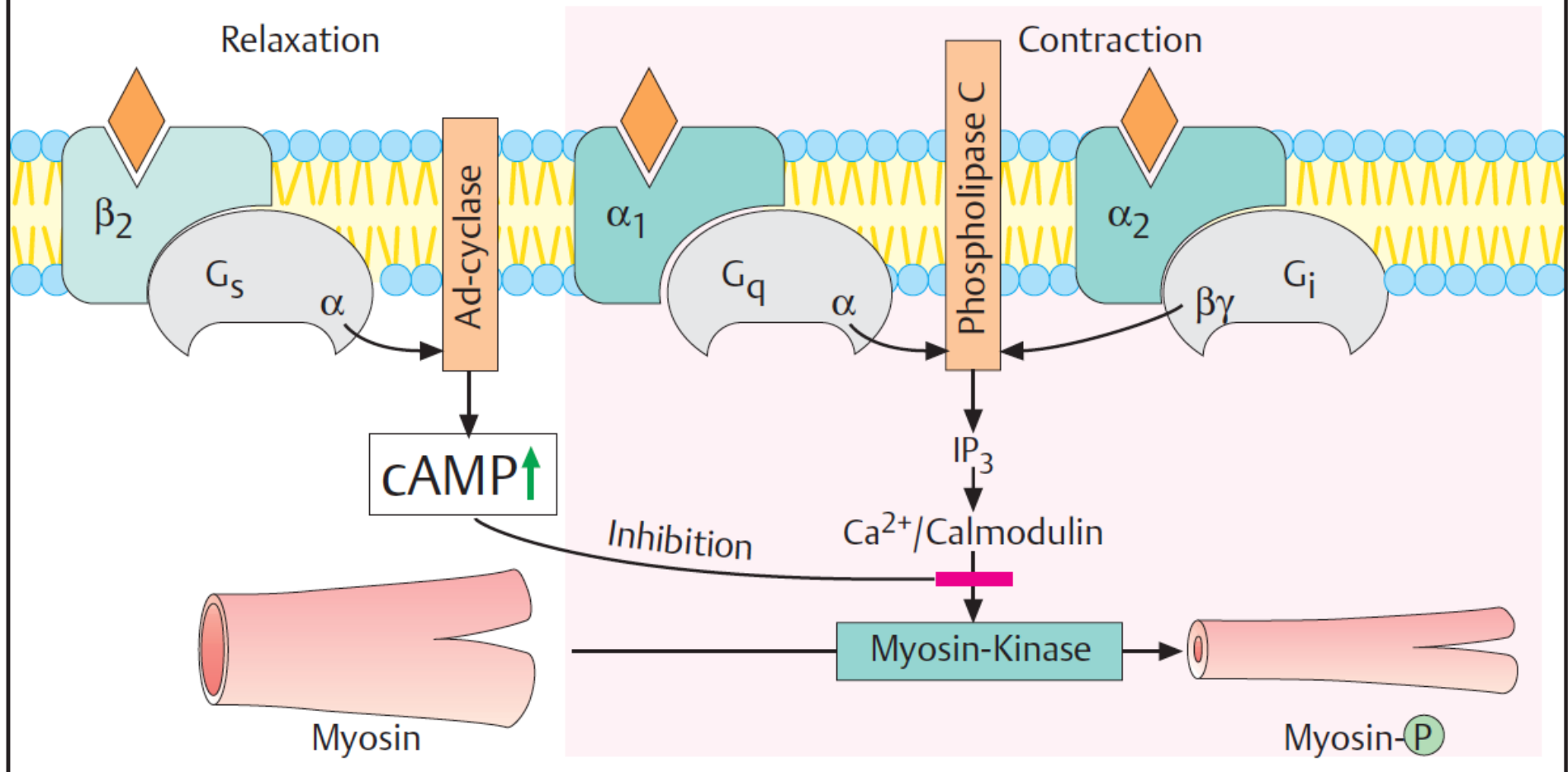
# Attivazione dell'adenilato ciclasi da parte dei recettori $\beta_1$ adrenergici cardiaci



# Distribuzione e caratteristiche funzionali di recettori $\beta$ adrenergici

| Recettori | Tessuto                   | Risposta                                                              |
|-----------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| $\beta_1$ | Cuore                     | Aumento frequenza, contrattilità, velocità di conduzione, automatismo |
|           | Rene                      | Aumento secrezione renina                                             |
| $\beta_2$ | Muscolatura liscia vasale | Rilassamento                                                          |
|           | Muscolatura liscia organi | Rilassamento                                                          |
|           | Muscolatura scheletrica   | Aumento forza di contrazione                                          |
|           | Fegato                    | Glicogenolisi, gluconeogenesi                                         |
| $\beta_3$ | Tessuto adiposo           | Lipolisi e termogenesi                                                |

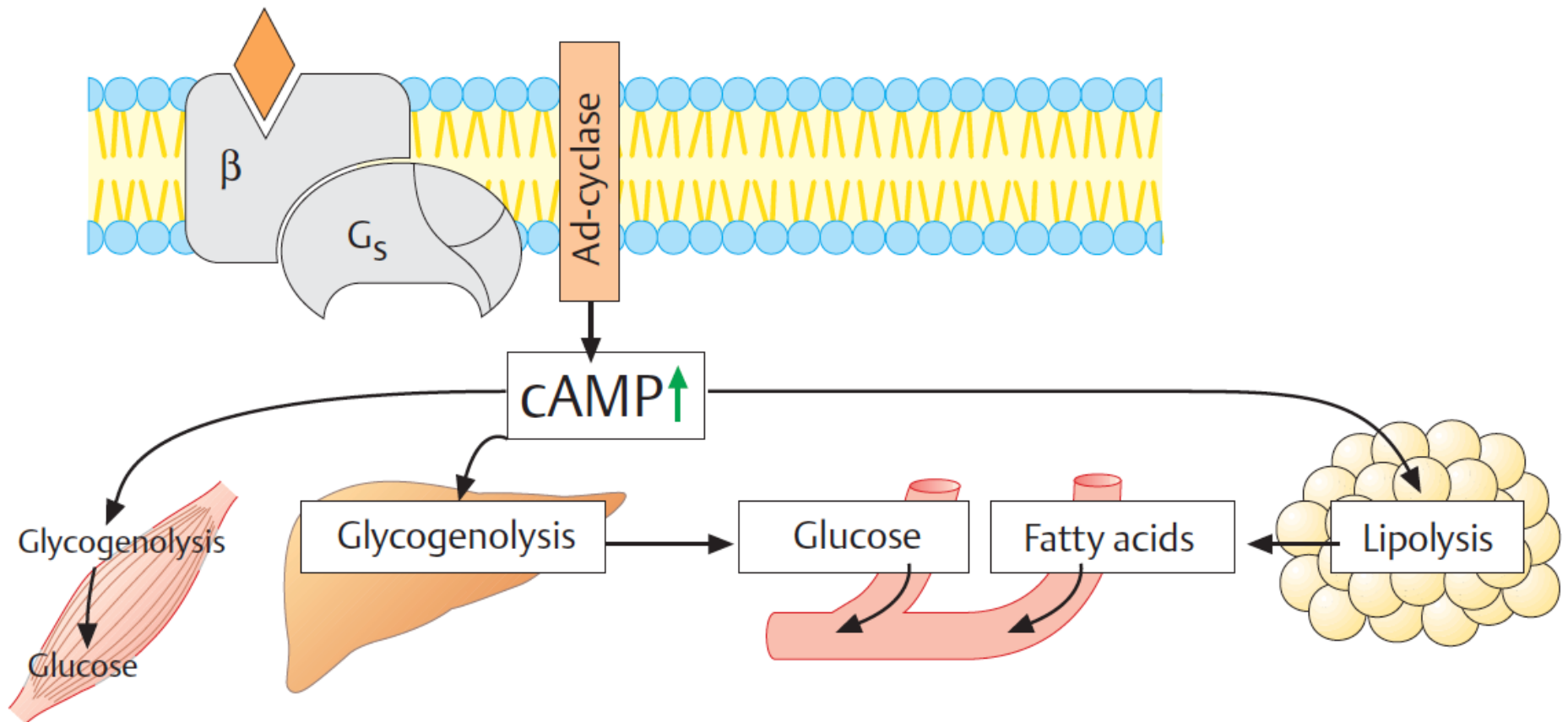
## A. Effects of catecholamines on vascular smooth muscle



# Distribuzione e caratteristiche funzionali di recettori $\beta$ adrenergici

| Recettori | Tessuto                   | Risposta                                                              |
|-----------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| $\beta_1$ | Cuore                     | Aumento frequenza, contrattilità, velocità di conduzione, automatismo |
|           | Rene                      | Aumento secrezione renina                                             |
| $\beta_2$ | Muscolatura liscia vasale | Rilassamento                                                          |
|           | Muscolatura liscia organi | Rilassamento                                                          |
|           | Muscolatura scheletrica   | Aumento forza di contrazione                                          |
|           | Fegato                    | Glicogenolisi, gluconeogenesi                                         |
| $\beta_3$ | Tessuto adiposo           | Lipolisi e termogenesi                                                |

### C. Metabolic effects of catecholamines



# Adrenalina

- Potente stimolante dei recettori  $\alpha$  e  $\beta$  adrenergici

**TABELLA 12-2 ■ CONFRONTO TRA GLI EFFETTI DELL'INFUSIONE ENDOVENOSA DI ADRENALINA E DI NORADRENALINA NELL'UOMO<sup>a</sup>**

| EFFETTO                         | ADRENALINA | NORADRENALINA  |
|---------------------------------|------------|----------------|
| <b>Cuore</b>                    |            |                |
| Frequenza cardiaca              | +          | – <sup>b</sup> |
| Volume sistolico                | ++         | ++             |
| Gittata cardiaca                | +++        | 0, –           |
| Aritmie                         | ++++       | ++++           |
| Flusso sanguigno coronarico     | ++         | ++             |
| <b>Pressione sanguigna</b>      |            |                |
| Arteriosa sistolica             | +++        | +++            |
| Arteriosa media                 | +          | ++             |
| Arteriosa diastolica            | +, 0, –    | ++             |
| Polmonare media                 | ++         | ++             |
| <b>Circolazione periferica</b>  |            |                |
| Resistenza periferica totale    | –          | ++             |
| Flusso sanguigno cerebrale      | +          | 0, –           |
| Flusso sanguigno muscolare      | +++        | 0, –           |
| Flusso sanguigno cutaneo        | –          | –              |
| Flusso sanguigno renale         | –          | –              |
| Flusso sanguigno splanchnico    | +++        | 0, +           |
| <b>Effetti metabolici</b>       |            |                |
| Consumo di ossigeno             | ++         | 0, +           |
| Glicemia                        | +++        | 0, +           |
| Lattacidemia                    | +++        | 0, +           |
| Risposta eosinopenica           | +          | 0              |
| <b>Sistema nervoso centrale</b> |            |                |
| Respirazione                    | +          | +              |
| Sensazioni soggettive           | +          | +              |

+, aumento; 0, nessuna variazione; –, diminuzione. <sup>a</sup> 0.1-0.4 µg/kg/min. <sup>b</sup> Dopo atropina.

Fonte: dati da Goldenberg M et al. Arch Intern Med. 1950; 86:823.

# Adrenalina

- scarso assorbimento orale, rimozione rapida dai tessuti, metabolizzata dalle MAO e dalle COMT
- emivita plasmatica 2 min

# Adrenalina

- uso: shock anafilattico, reazioni anafilattoidi da mezzi di contrasto, arresto cardiaco, asma (trattamento di emergenza), vasocostrittore

Nell' anafilassi (farmaco salvavita):

- 0,3 - 0,5 mg i.m. (Fastjekt 0,33 mg) ogni 5 -15 min
- e.v. 5 - 10  $\mu\text{g}/\text{min}$  solo personale esperto (fino a 0,25 mg)

# Adrenalina

- Effetti avversi
  - Per sovradosaggio o iniezione endovenosa troppo rapida: emorragia cerebrale, aritmie ventricolari e angina

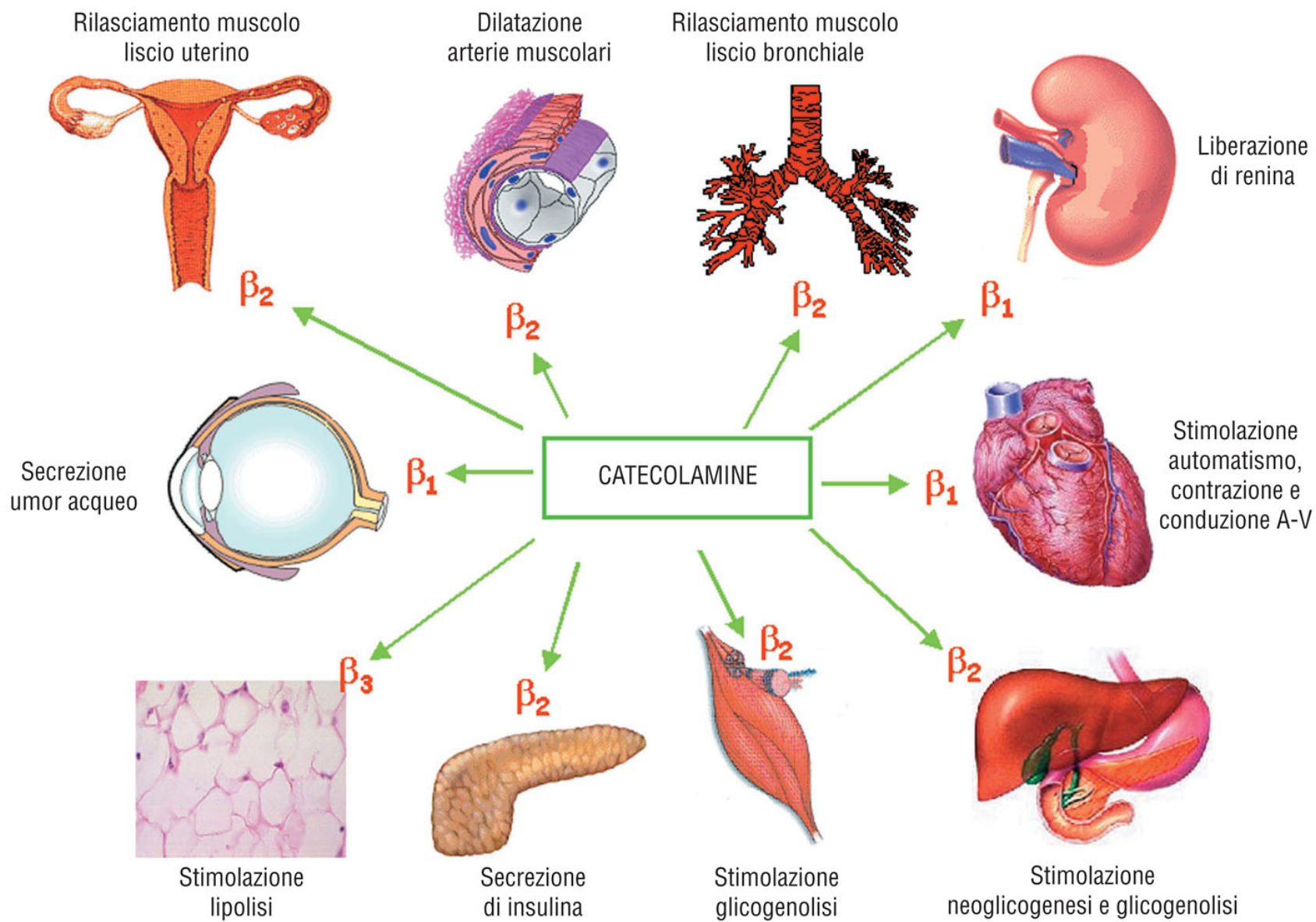
CODE BLUE #: \_\_\_\_\_

## **BRONCHOSPASM (EXPIRATORY WHEEZES)**

1. Preserve IV access, monitor vitals
2. O2 6-10 L/min by face mask
3. B2 agonist inhaler 2 puffs; repeat x 3
4. If not responding or severe, then use  
Epinephrine 0.3 cc of 1:1000 IM (or auto-  
injector) OR Epi 1 cc of 1:10,000 IV with slow  
flush or IV fluids
5. **Call 911 or CODE BLUE**

# Farmaci attivi sui recettori $\beta$ adrenergici

|                                          |                                                         |
|------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Beta agonisti                            | Impiego clinico                                         |
| <i>Non selettivi</i>                     |                                                         |
| Isoproterenolo                           | Arresto cardiaco                                        |
| $\beta_1$ <i>selettivi</i>               |                                                         |
| Dobutamina                               | Shock cardiogeno, test farmacologico di stress cardiaco |
| $\beta_2$ <i>selettivi</i>               |                                                         |
| Salbutamolo                              | <b>Asma</b>                                             |
| <b>Beta antagonisti = Beta bloccanti</b> |                                                         |
| <i>Non selettivi</i>                     |                                                         |
| Propranololo                             | Antiipertensivo, antianginoso, antiaritmico             |
| $\beta_1$ <i>selettivi</i>               |                                                         |
| Atenololo                                | antiipertensivo                                         |



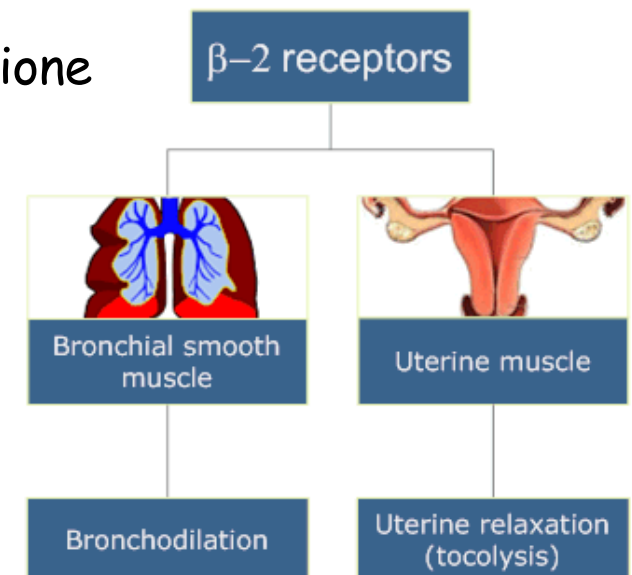
# $\beta_2$ agonisti

Salbutamolo (Ventolin...): può essere somministrato per via sistemica ed inalatoria. L'azione compare, quando somministrato per inalazione, entro 15 minuti e l'effetto dura 3 - 4 ore. Farmaci simili sono la terbutalina (Bricanyl) e il fenoterolo (Dosberotec).

Formoterolo (Oxis, Foradil): a lunga durata d'azione. Produce rilassamento della muscolatura liscia bronchiale in pochi minuti e la sua azione può durare anche 12 ore. Possibile effetto di broncospasmo paradossso.

Salmeterolo (Ariel, Serevent): a lunga durata d'azione (circa 12 ore). Tuttavia l'effetto non compare velocemente e pertanto da solo non è utile per gli episodi acuti. Possibile effetto di broncospasmo paradossso.

Ritodrina (Miolene): farmaco tocolitico.



## $\beta_2$ agonisti: effetti avversi

- Tremore a carico dei muscoli scheletrici
- Tachicardia, tachiaritmie, ischemia miocardica specie in pazienti con patologia coronarica
- vasodilatazione periferica
- Ipokaliemia per captazione muscolare dello ione