

REAZIONI AI MEZZI DI CONTRASTO IODATI E PER RISONANZA MAGNETICA

Guida per i corsi di aggiornamento
sulle tecniche rianimatorie d'emergenza

(Nota del Ministero della Sanità del 17/09/97)



SIRM

SEZIONE MEZZI DI CONTRASTO

Presidente: G.P. FELTRIN

Consiglieri: Maria COVA
Ezio FANUCCI
Luigi GRAZIOLI
Antonio ORLACCHIO

Past-President: Giovanni SIMONETTI

Segretario: Matteo CHIESURA-CORONA

Questo breve manuale esce come sintesi dei principi basilari che devono essere conosciuti dai Radiologi e comunque dagli utilizzatori dei mezzi di contrasto organo-iodati per via iniettiva per gli aspetti farmacologici, clinici, terapeutici ed etico-legali delle reazioni avverse che possono insorgere.

Queste note accompagnano la realizzazione dei corsi pratici di aggiornamento professionale obbligatorio sulle tecniche rianimatorie di emergenza come citati dalla nota del Ministero della Sanità del 17.09.97 che viene riportata appresso.

Tali corsi programmati dalla Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM) attraverso le Sezioni di Studio Mezzi di Contrasto ed Etica, Deontologia e Radiologia Forense congiuntamente alla Società Italiana di Anestesia, Analgesia, Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI) rispondono ad una esigenza di aggiornamento professionale pratico continuo e rinnovato e non come isolata esercitazione e trasmissione di conoscenze professionali.

I mezzi di contrasto non vanno usati oggi, differenti in stile il 90% delle indagini radiografiche, angiografiche e in campo della computerizzata.

I problemi metodici per una radiografia, per i quali si aveva maggiore incidenza di tumori collaterali di tipo meningioma, ma solo più gravi collaterali e per lo più nell'anno 1985.

A seguito di questo radicale mutamento del volume è possibile unificare le procedure e tecniche metodiche di radiodiagnostica:

- 1) **limitare il numero di scatti di tipo fronto.** Tali immagini di tali mezzi di contrasto vanno utilizzate anche per i procedimenti, con la tecnica radiologica che caratterizza questi procedimenti. Le immagini produttive non vanno intese come scatti scilicet a vero beneficio di esami di laboratorio, ma come alcuni elementi delle condizioni del paziente in base adeguate ed appropriate (preziosi e soprattutto relativi alla gita, facendo percorsi di brevi forme di insufflazione rapida o lenta o controcorrente o di postcorrente di Wulfsberg o di sistema multiple);
- 2) **limitare il numero di scatti di tipo non fronto.** Tali mezzi di contrasto presentano una tollerabilità molto elevata, dimostrata da una larghissima esperienza internazionale. Anche in questo caso, tuttavia, sono da considerarsi a rischio potenziale i pazienti con gravi forme di insufflazione rapida o lenta o controcorrente o non postcorrente di Wulfsberg o con sistema multiple. Tali casi sono da valutare di concerto con radiologo e medico curante;
- 3) **limitare il numero di scatti di tipo angio.** Tali mezzi di contrasto sono una categoria di farmaci iniettivi differenziati rispetto alle precedenti. I piccoli volumi iniettivi e le diverse caratteristiche farmacologiche permettono tranquillità di impiego, ma occorre in considerazione i rischi generali di ipertensione, emorragie di ogni localizzazione intracraniale.

Tanto meno delle risposte cliniche di rilievo:

- che la valutazione clinica ammonisce di ciascun paziente da sottoporre ad indagini non invasive di carattere da parte del medico curante, che utilizza l'ovale, e da parte del radiologo, che esegue l'indagine, soprattutto per le procedure di maggiore importanza;
- che il ricorso abituale, in ogni paziente, a tecniche di manipolazione diagnostica parzialmente, non abbia indicazione se non di prevenire incidenti da mezzi di contrasto. Una valutazione critica e procedure diagnostiche non inferiori per volume nei pazienti relativi al grado della malattia radiologica di cui si parla (2 e 3).

Sulla base anche di quanto ritenuto dal Consiglio superiore di sanità si fa presente inoltre:

- che non è di per sé necessaria la presenza fisica dell'assistente radiante per l'esecuzione di esami radiografici ortogonali ed in latero-antero-posteriori;
- che tecnica è opportuno lo scollamento preventivo con l'anestesia e la sua disponibilità in caso di pazienti e ricche, come precedentemente definito;
- che per l'esecuzione di esami radio-angiografici deve essere garantita l'immobilità e la compatibilità dell'intervento dell'operatoria durante la cura di necessità;
- che è indispensabile la disponibilità immediata dei medici e medici radiologi, già precedentemente indicati nell'allegato alla circolare n. 64 del 28.9.1979, in tutti i servizi radiologici ove siano praticati esami con mezzi di contrasto totali per via endovenosa.

Si rappresenta, infine, l'esigenza che le unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere e gli istituti ed enti di cui all'art. 4 del D. Leg. no. 509/72 e successive modificazioni promuovano, nell'ambito dei programmi di aggiornamento professionale del personale medico che svolge attività specialistiche di radiodiagnostica, anche attività di radiodiagnostica complementare all'esercizio clinico e che operi in servizi ove si eseguono o possono eseguirsi indagini con impiego di mezzi di contrasto a tutto corpo per via endovenosa, realizzare iniziative per l'aggiornamento obbligatorio nella tecnica diagnostica di emergenza (D.leg. 509/72).

Si propone la S.S. C.C. per quanto di competenza, di portare a conoscenza del responsabile della struttura sanitaria pubblica e privata e dei medici radiologi il contenuto della presente informativa.

IL DIRETTORE GENERALE

2/10/79
27

Indice

Reazioni avverse da mezzi di contrasto iodati	9
G.P. Feltrin, G. De Conti, C. Fittà	
Brevi note sui mezzi di contrasto paramagnetici	29
G. Simonetti, E. Fanucci	
Il trattamento delle reazioni da mezzo di contrasto	33
G. Martinelli	
La normativa vigente per l'uso dei mezzi di contrasto organo-iodati e paramagnetici per via iniettiva: considerazioni etiche, deontologiche e medico-legali.....	51
O. Tamburrini, F. De Ferrari	

Reazioni avverse da mezzi di contrasto iodati

G.P. Feltrin
G. De Conti
C. Fittà

Dipartimento di Scienze Medico-Diagnostiche e Terapie Speciali – Università degli Studi di Padova.

Introduzione

Nell'ultimo decennio la ricerca farmacologica ha profuso notevoli energie al fine di introdurre in radiologia diagnostica e interventistica agenti contrastografici che riducessero o annullassero l'incidenza di reazioni avverse. Un considerevole passo in avanti è stato compiuto con l'impiego di mezzi di contrasto (mdc) non-ionici a bassa osmolalità (*low-osmolality contrast agent; LOCA*).

Gli agenti contrastografici ad alta osmolalità (*high-osmolality contrast agent; HOCA*) e quelli a bassa osmolalità (*LOCA*) sembrano avere efficacia diagnostica equiparabile, a equivalente concentrazione iodica, a fronte però di una differente incidenza di reazioni avverse (*adverse reactions; AR*). I *LOCA*, in campo clinico, producono una più bassa insorgenza di effetti indesiderati; il solo agente contrastografico ionico a bassa osmolalità oggi disponibile, lo ioxaglato, è ritenuto simile ai *LOCA* non ionici, pur determinando una più elevata incidenza di reazioni avverse.

Numerosi studi sono stati effettuati allo scopo di chiarire quali degli eventi avversi fossero correlabili alla somministrazione del mdc anziché alla procedura radiologica, diagnostica o interventistica, o al pre-esistente stato di salute del paziente. Ciò al fine di deli-

mitare e circoscrivere il reale contributo dei mdc sull'insorgenza di eventi avversi.

È cruciale ricordare come fino a poco tempo fa le reazioni avverse fossero imputabili a fenomeni dose- e concentrazione-dipendenti (chemiotossicità) oppure del tutto svincolate dal carico di somministrazione del mdc (reazioni anafilattoidi). Infatti non trovava largo credito l'ipotesi dell'esistenza di una componente allergica o immuno-mediata in quanto non era mai stata prodotta prova inconfutabile di produzione anticorpo specifica in seguito alla somministrazione di mdc. Per tale motivo in letteratura si parlava di reazioni pseudo-allergiche o anafilattoidi.

MdC

Orientamento generale

- Non attivi immunologicamente in forma diretta
- Alcuni eventi avversi simulano reazioni allergiche: laringospasmo, orticaria
- Non dimostrati anticorpi verso mezzi di contrasto
- Conclusioni: non antigeni, non allergeni.

Reazioni avverse: anafilattoidi.

La clinica delle reazioni avverse al mdc, peraltro, aveva spesso indotto a credere nell'ipotesi immuno mediata: shock, broncospasmo, edema laringeo, orticaria generalizzata e morte duplicavano esattamente le risposte allergiche.

DECESSI
(da *BETTMANN, 1997*)

	HOCA	Esami (milioni)	LOCA	Esami (milioni)
totale	108	25	144	50
		morti/esami 0,000043		morti/esami 0,000029

Un altro parallelo, poi, tra le reazioni ai mdc e le allergie, era il riscontro che fosse sufficiente un quantitativo minimo di sostanza inoculata per innescare anche le reazioni più severe; inoltre, a supporto della teoria immuno mediata, vi erano le osservazioni di più elevata frequenza di insorgenza di reattività all'agente contrastografico in pazienti con precedenti reazioni allergiche rispetto agli individui non allergici che ricevevano lo stesso prodotto.

Recentemente, tuttavia, Laroche e colleghi avrebbero dimostrato come in alcuni casi di reazioni ai mdc venissero prodotti anticorpi della classe IgE. Sebbene tali immunoglobuline non siano necessariamente causa o prova di anafilassi, tuttavia, la dizione di "anafilatoide" con la quale fino ad ora vengono designate le reazioni avverse ai mdc iodati, potrebbe venire sostituita, se confermata, con il termine "anafilattica" e, conseguentemente, essere interpretate di diritto come reazione allergica.

Mdc

Recenti acquisizioni

- Attività immunologica diretta
- Rivelati anticorpi (IgE) specifici verso Mdc ionici e non-ionici
- Reazioni avverse: anafilattiche.

(*Laroche e coll., 1998*)

Chimica e Farmacocinetica

Schematicamente, tutti gli agenti contrastografici in uso sono preparati triiodati derivati dall'acido benzoico (6 atomi di carbonio); le tre posizioni non occupate dallo iodio sono legate a catene laterali che determinano la natura unica delle varie molecole. Tali catene consistono essenzialmente di idrogeno, ossigeno e carbonio, più spesso come gruppi carbossilici, ossidrilici o aminici. I gruppi idrossilici sono responsabili della solubilità in acqua dei mdc.

Nei mdc ionici, una delle sei posizioni è salificata con sodio o con metilglucamina o con entrambi.

Le reazioni avverse sono relazionabili almeno in parte alle catene laterali attaccate all'anello. Lo iodio, elemento essenziale, è responsabile della radiopacità della molecola.

I mdc tradizionali ad alta osmolalità sono agenti ionici, monomerici.

Gli agenti contrastografici a bassa osmolalità sono invece di due tipi: non-ionici, monomerici, rappresentati da iohexolo, iopamidolo, ioxilan, iopentolo, iopromide, iomeprolo, iobitridolo, metrizamide e ioversolo, e ionici, dimerici, rappresentati solo dallo ioxagato.

Mezzi di contrasto iodati

Classificazione	Atomi di Iodio per molecola	Particelle osmotiche per molecola	Rapporto Iodio/particelle (Classe)	Peso molecolare	Contenuto di Iodio a 0.3 osmol/Kg di acqua (appr.)	Osmolalità a 300 mg I/Kg di acqua (appr.)	LD ₅₀ : g I/Kg di peso topo a 2 ml/min ev (molto appr.)
Monomeri ionici							
Diatrizoato							
Iothalamato							
Metrizoato	3	2	3:2 (1.5)	600-800	70	1.5-1.7	7
Ioxithalamato							
Iodamide							
Ioglicato							
Monomeri non-ionici							
Iopamidoio							
Iohexolo							
Ioversolo							
Iopentolo							
Iopromide	3	1	3:1 (3)	600:800	150	0.6-0.7	22
Ioxilan							
Iobitridolo							
Metrizamide							
Iomeprolo							
Dimeri ionici							
Ioxagato	6	2	3:1 (3)	1269	150	0.56	12
Dimeri non-ionici							
Iodixanolo	6	1	6:1 (6)	1550-1626	300	0.29	>26
Iotrolan							

Una subentrante generazione di agenti contrastografici, i dimeri non-ionici iodixanolo e iotrolan¹, sono i soli, finora, ad aver quasi raggiunto l'isomolalità con il plasma (classe 6)².

Ionici	Non ionici
<i>Monomerici</i>	<i>Monomerici</i>
Diatrizoato	Iopamidolo
Iotalamato	Iohexolo
Metrizoato	Ioversolo
Ioxitalamato	Iopentolo
Iodamide	Iopromide
Ioglicato	Ioxilan
	Iobitridolo
	Metrizamide
	Iomeprolo
<i>Dimerici</i>	<i>Dimerici</i>
Ioxaglato	Iodixanolo
	Iotrolan ¹

Tabella 1: classificazione mdc.

Tutti questi composti hanno essenzialmente la stessa farmacocinetica, diffondendo in maniera reversibile negli spazi interstiziali, quindi escreti per ultrafiltrazione glomerulare senza attiva secrezione o riassorbimento tubulare.

Per questo motivo la concentrazione del mdc nelle urine è operata solo dalla capacità

di riassorbimento dell'acqua da parte del nefrone.

La concentrazione, infatti, del mdc nella preurina dipende solo dalla concentrazione plasmatica.

Modalità di distribuzione del MdC dopo l'introduzione

Il mdc iniettato più o meno rapidamente compare in quantità elevata nel plasma, e da questo viene eliminato con due meccanismi:

- ultrafiltrazione renale;
- diffusione nei liquidi extravascolari dei tessuti.

Per questo motivo la concentrazione plasmatica cala rapidamente e non solo ad opera dell'ultrafiltrazione renale.

L'escrezione avviene lentamente, è regolata dalla concentrazione plasmatica con il progressivo ritorno del mdc dai liquidi extravascolari tissutali al plasma.

Nelle situazioni di parziale insufficienza renale, ad esempio quelle che sono identificabili con creatinemia fino a 6-8 mg/dl, l'escrezione del mdc avviene regolarmente poiché è solo la concentrazione plasmatica a regolare l'ultrafiltrazione glomerulare.

L'equilibrio della funzione renale è mantenuto da una elevata diuresi.

Abitualmente i reni in questa condizione hanno perduto la capacità di concentrare la preurina; pertanto l'urografia potrebbe apparire poco diagnostica per bassa opacità dell'urina ma il mdc può venire ugualmente eliminato anche se con un tempo più lungo.

MdC e funzione renale

In tutte le condizioni di funzione renale compromessa o parzialmente conservata devono essere evitate le restrizioni idriche, poiché non permetterebbero un incremento dell'opacità dell'urina ma compromettono la funzione renale, ed indirettamente anche l'escre-

¹ Peraltro già ritirato dal commercio europeo, per l'uso uro-angiografico.

² La classe di un mezzo di contrasto è il rapporto tra numero di atomi di Iodio e numero delle molecole disciolte in soluzione: monomeri ionici: 3/2 = classe 1,5; dimeri ionici: 6/2 = classe 3; monomeri non-ionici: 3/1 = classe 3; dimeri non-ionici: 6/1 = classe 6.

zione del mdc. In tali casi un certo equilibrio è ottenibile solo con ampia disponibilità ed eliminazione di liquidi. La restrizione idrica infatti porterebbe ad una situazione immediata di una più grave compromissione della funzione renale non definita dalla creatininemia precedentemente saggiata in fase di buona idratazione.

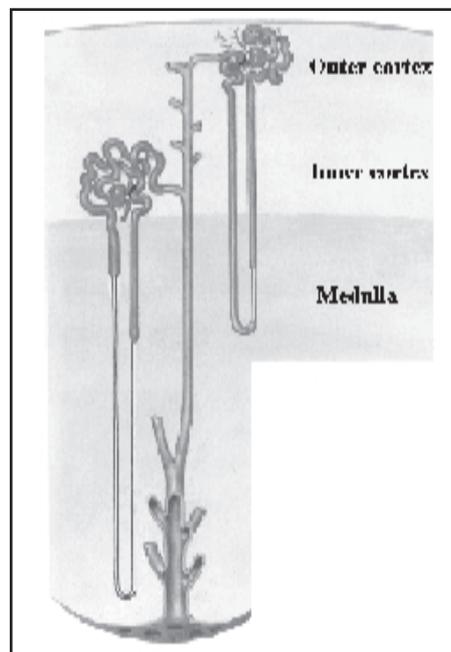
È stato sufficiente che i pazienti nei quali erano stati somministrati mdc venissero tenuti in ottima idratazione con fleboclisi per ridurre gli effetti tossici renali.

MdC: Reni

- L'iperosmolalità causa effetti renali (vascolari) reversibili
 - L'iperosmolalità può causare danno tubulare
 - Tossicità renale se funzione renale compromessa
 - Volume del MdC peggiora la funzione renale se già compromessa.
-

Infatti nelle condizioni di restrizione idrica (pasto secco la sera antecedente l'esame) il paziente viene esposto al mdc quando l'ormone antidiuretico ha già raggiunto un picco sensibile che interviene dopo 8-10 ore dalla restrizione idrica.

È evidente come una latente o modesta insufficienza renale diventi più grave nelle condizioni di carenza di liquidi. A tale proposito vale la pena richiamare una caratteristica cruciale della funzione renale articolata su due tipi di nefrone. Il nefrone della corteccia più esterna (*outer cortex*) è il nefrone con ansa di Henle più corta e ha la caratteristica funzionale di essere sodio e idro-disperdente.



Il nefrone con glomerulo situato nella corticale più vicina alla midollare (*inner cortex*) è quello ad ansa di Henle lunga e con impronta funzionale di idroritenzione.

L'attivazione maggiore di un tipo o dell'altro nefrone dipende anche dall'osmolalità del sangue. Infatti nelle condizioni di shock emorragico così come in quelle nelle quali sono attivati i sistemi adrenergici si dimostrano una vasocostrizione e una ridotta perfusione dei nefroni dell'*outer cortex*. Analogamente si osserva sotto carico di sostanze steroidee. L'idratazione del plasma richiama invece alla funzione questi nefroni esclusi. È evidente che con questa attivazione è più agevole l'escrezione dei soluti ipertonici e in particolare dei mdc.

Si conclude dicendo che i diuretici osmotici, nonché quelli vasoattivi come la furosemide e i calcioantagonisti attivano proprio l'*outer cortex*. Le altre condizioni come i composti steroidei (ASA, cortisolo, etc.)

nonchè le sostanze adrenergiche permettono invece solo la funzione dell'*inner cortex* con ritenzione sì di acqua ma anche di soluti.

Inoltre, una delle, peraltro molto rare, complicanze che possono intervenire in caso di mieloma, soprattutto nella varietà secernente solo catene leggere libere monoclonali, o proteina di Bence Jones, è causata dalla precipitazione di queste nel tubulo (myeloma kidney) innescata dalla disidratazione e, forse, parzialmente anche da un effetto diretto del mdc su queste catene polipeptidiche.

Pertanto è evidente come sia buona norma mantenere assai ben idratato il soggetto nella somministrazione dei mdc.

Eventi avversi

Si definiscono **eventi avversi** (*adverse events; AE*) tutti quegli eventi indesiderati o inattesi, intervenuti nel corso di una procedura radiologica diagnostica e/o interventistica.

Evento avverso

Nuovo evento, cioè non presente prima dell'incontro, che si verifica durante o dopo una procedura e che è espressione di un effettivo o potenziale cambiamento dello stato di salute del paziente.

Essi si configurano come eventi nuovi, ossia occorsi durante o dopo l'intervento diagnostico o interventistico, caratterizzati dal produrre un cambiamento attuale o potenziale dello stato di salute del paziente.

Nell'ambito degli eventi avversi vanno distinte le **reazioni avverse** (*adverse reactions;*

AR), attribuibili alla somministrazione dell'agente contrastografico, dalle **complicanze** imputabili all'invasività della procedura o al pre-esistente stato clinico del paziente (a titolo esemplificativo, si pensi alla perforazione vasale in seguito a cateterizzazione o alla reazione vaso-vagale del paziente).

Reazioni avverse

- A. Chemiotossiche, dose-dipendenti (prevedibili)
- B. Anafilattoidi, non dose-dipendenti (non prevedibili).

EVENTI AVVERSI



In seguito alla somministrazione endovasale di mdc urografici, due possono essere le modalità di insorgenza di reazioni avverse: acute o ritardate.

Una reazione acuta o immediata si configura allorchè avviene nel corso dell'esame o entro la prima ora dalla fine della procedura radiologica, mentre una reazione ritardata intercorre a più di un'ora dall'indagine contra-

stografica.

Le reazioni acute sono più frequenti con i mdc ad alta osmolalità; alcune reazioni ritardate sono più comuni con i mdc a più bassa osmolalità (tabella 1).

Numerosi ricercatori si sono impegnati nella definizione dell'incidenza di reazioni avverse. Tra costoro risalta lo studio eseguito da Katayama su un vasto campione di pazienti (337.000). Nella sua ricerca, Katayama ha rilevato un 12,66% di reazioni avverse nei pazienti a cui era stato somministrato un *HOCA*, ma solo un 3,13% in soggetti sottoposti a procedure con utilizzo di *LOCA*. Tali percentuali risultavano incrementate di un fattore 2 (23,3% con *HOCA*, 6,8 con *LOCA*) in pazienti con storia di allergia.

Reazioni Avverse (Katayama 1990)

	Mdc IONICI (169.284)		Mdc NON IONICI (168.363)	
	N	%	N	%
TOTALI	21,428	12,66	5,276	3,13
GRAVI	367	0,22	70	0,04
MOLTO GRAVI	63	0,04	6	0,00
MORTI	1	0,00	1	0,00

Uno studio effettuato dal gruppo di M.A. Bettmann sulla scorta dei dati forniti dalla *Food and Drug Administration (FDA)* nel periodo 1978-1994 ha rilevato come su più di 26.000 reazioni avverse denunciate, l'87% fossero lievi o moderate, il 10% severe, il 3.5% fossero esitate in decessi.

La severità degli eventi avversi viene

classicamente distinta in *lieve, moderata e severa*.

Vengono definiti lievi quegli eventi che causano una modificazione dello stato di salute del paziente, senza tuttavia pregiudicare la prognosi *quoad vitam*; si qualificano invece severi quei fenomeni che alterano le condizioni cliniche del paziente fino a condizionarne la prognosi *quoad vitam*.

Lievi : nausea, vomito, orticaria circoscritta, prurito.

Moderati : vomito profuso, orticaria diffusa, edema facciale, edema della laringe, broncospasmo.

Severi : shock ipotensivo, edema polmonare, arresto respiratorio, arresto cardiaco, convulsioni.

Laroche et al: R.A. considerate (Classificazione di Ring e Messmer)

Grado 1: reazioni cutanee

**Grado 2: ipotensione moderata
dispnea lieve**

**Grado 3: broncospasmo
cianosi
ipotensione grave (p.a.s. ≤ 60 mm Hg)**

**Grado 4: arresto cardiaco
arresto respiratorio**

Gli agenti contrastografici possiedono tossicità in virtù della loro iperosmolalità, della loro struttura chimica (chemiotossicità) e dei loro additivi.

Il contributo dell'iperosmolalità è significativamente ridotto nei monomeri non-ionici e nel dimero ionico ioxaglato, nonché forse completamente eliminato nei dimeri non-ionici. L'iperosmolalità induce scambi idrici cellu-

la/fluido, turbe emodinamiche, alterazioni delle cellule ematiche, danno endoteliale capillare, permeabilizzazione della barriera emato-encefalica.

La chemiotossicità è mediata da una combinazione di forze di Coulomb e interazioni idrofobiche non-specifiche tra macromolecole biologiche e porzioni idrofobiche di molecole del contrasto, *in primis* il sistema anello benzoico-iodio.

La bassa tossicità clinica degli agenti contrastografici non-ionici è ascrivibile alla loro ridotta osmolalità e bassa chemiotossicità, nonché all'assenza di ioni sodio.

Per quanto riguarda specificamente la DOSE, va infine rimarcato come i fenomeni di chemiotossicità siano dose-dipendenti e concentrazione-dipendenti. Benchè lo sviluppo di metodiche di *imaging digitale* abbiano consentito una drastica riduzione dei volumi di somministrazione di mdc, tuttavia alcune indagini comportano ancora un carico piuttosto considerevole di agente contrastografico. Alcune procedure, quali la Tomografia Computerizzata, *step* essenziale in molteplici situazioni cliniche, esige, sebbene in rari casi, somministrazioni di mdc sufficienti a determinare reazioni chemiotossiche. Ne è esemplificativa la necrosi tubulare acuta (NTA), evidenziabile per la stigmata di comportare un'intensa opacizzazione del parenchima renale ma non del tratto escretorio; ciò a dimostrazione della conservata funzione di filtrazione glomerulare ma della perdita della pervietà tubulare renale.

In un'urografia endovenosa possono essere utilizzati 300 mgI/kg. Ciò corrisponde, per un soggetto adulto del peso di 70 kg, a 21gr di Iodio; si può considerare come quantità massima iniettabile 1000 mg I/kg.

Sperimentalmente la dose letale (LD_{50}) misurata, per mdc ad alta osmolalità, è di

8000 mgI/kg. I *LOCA* hanno invece una LD_{50} più elevata con un carico osmolale più basso e contengono solamente piccole quantità di sodio. In generale, qualunque sia il limite massimo di mgI/kg per gli *HOCA*, la dose massima di *LOCA* utilizzabile è pari ad almeno il doppio. Quindi, se si somministrano 1000 mgI/kg con i mdc tradizionali, si può arrivare ad una dose di 2000 mgI/kg con quelli a bassa osmolalità. I dimeri non ionici offrono un margine di sicurezza ancora maggiore (Chalmers), a parte la neurotossicità (Wilson).

Una disamina dell'interessamento di specifici sistemi organici, indica nell'apparato cutaneo, nervoso centrale, renale e cardiocircolatorio i sistemi più a rischio per lo sviluppo di reazioni ai mdc.

Altre osservazioni

- Pazienti con precedenti R.A. a mdc ionici hanno minor insorgenza di R.A. con mdc ionici
 - La premedicazione allevia le R.A. lievi e moderate, non previene quelle gravi
 - L'unica misura efficace per le R.A. è il trattamento entro 1' dall'insorgenza.
-

Apparato cutaneo: la reazione orticarioide ricorre più frequentemente, tanto con gli agenti ad alta quanto con quelli a bassa osmolalità. Se circoscritta, è una reazione autolimitantesi che si risolve anche senza trattamento o con una singola dose di antistaminici. Altre manifestazioni meno frequenti sono il dolore, il senso di calore e il flushing.

MdC: Cute

- Orticaria: più frequente per ↑ osmolalità e per MdC ionici
 - Causalità oscura: istamina?
 - Non allergia
 - Dolore, sensazione di calore, *flushing* non solo dovuti all'osmolalità.
-

Oltre alla recente conferma della natura allergica, sembrerebbe anche esserci una relazione con l'osmolalità e con la carica del mdc. Molti composti non-ionici, alla concentrazione di 300 mgI/ml, hanno valore di osmolalità molto vicini o talora inferiori al valore indicato come soglia del dolore (circa 600 mOsm/Kg). Ad esempio, la concentrazione dello Iomeprolo 300 è di 521 mOsm/Kg, mentre per Iopromide 300, Iopamidolo 300, Iopentolo 300, Ioversolo 320 e Iohexolo 300 è rispettivamente di 610, 616, 640, 702 e 720 mOsm/Kg.

Sistema Nervoso Centrale: la sintomatologia insorge in seguito al danno della barriera emato-encefalica. Alcuni studi sperimentali su modelli animali hanno suggerito la relazione del danno cerebrale con l'osmolalità e con la chemiotossicità della molecola somministrata. Peraltro queste alterazioni avvengono a volumi molto più elevati di quelli usuali in campo clinico. I casi osservati di gravi eventi avversi sono stati messi in relazione a un preesistente danno alla barriera emato-encefalica, in seguito allo sviluppo di stroke o alla presenza di una massa tumorale.

L'ipertonicità del mdc si è chiaramente ri-

velata tossica per il tessuto cerebrale, dipendendo gli effetti dalla sede di alterazione della barriera.

È essenziale l'importanza dei contatti o dei legami della molecole del mdc con le membrane cellulari. La lipofilicità dell'anello benzenico o dei gruppi carbossilici può indurre il superamento o il danno della BEE anche se introdotti nel sangue, mentre sarà più facile tale danno se introdotti direttamente a contatto con le strutture nervose come nella mielografia.

A ciò va aggiunto il danno potenziale dei sodio-ioni nelle salificazioni dei gruppi carbossilici ($-\text{COO}^- \text{Na}^+$) dei mdc ionici.

MdC: SNC

- Osmolalità e Chemiotossicità alterano la Barriera Ematoencefalica (BEE)
 - Se BEE già alterata (es.: stroke, tumori) possono derivare AE gravi
 - Studi mielografici mai con MdC ionici.
-

L'eliminazione di questi inconvenienti fu attuata utilizzando la salificazione con glucamina anziché con sodio ($-\text{COO}^- \text{glucam.}$) nei mdc ionici, o sostituendo i gruppi carbossilici con gruppi idrossilici ($-\text{OH}$) e incorniciando il nucleo molecolare benzenico del mdc con catene a terminali idrossilici per ottenere una più completa idrofilia della molecola stessa.

Apparato renale: è stata accertata la rarità di sviluppo di insufficienza renale in pazienti con normale funzione dell'organo emuntorio.

Sebbene la creatininemia sierica non sia certo ideale come parametro di funzionalità renale,

in particolare del filtrato glomerulare, soprattutto perchè dipendente dal sesso, dall'età e dalla massa muscolare, tuttavia ne rappresenta un indice più che sufficiente e, comunque, preferibile all'azotemia.

**Possibile meccanismo di
NEFROTOSSICITÀ
Danno Glomerulare; danno tubulare;
ischemia renale (relativa)**

- Tutti i pz. mostrano un innalzamento transitorio dei markers
 - Per tutti i pz. il ritorno ai valori normali si realizza entro 72 ore
 - I pz. trapiantati hanno valori di base più elevati
 - Attivazione del *tubuloglomerular feedback* (TGF) osmolale dipendente (non attivato dai MdC iso-osmolari).
-

A titolo esemplificativo, in un giovane adulto un valore di creatinina inferiore a 1,5 mg/dl è correlato con una normale filtrazione glomerulare; in un soggetto magro e più anziano, un livello di creatinina inferiore a 1,5 mg/dl può anche rappresentare una riduzione della filtrazione glomerulare.

È certo che modeste alterazioni della sua concentrazione non possiedono valore predittivo rispetto alla possibile nefrotossicità da mdc.

Diversi studi indicano che la nefrotossicità da mdc è causata sia da una riduzione di perfusione renale che da un effetto tossico sulle cellule tubulari.

Il danno è comunque risultato inferiore in caso di utilizzo di agenti a bassa osmolalità (Morcos).

Apparato cardiovascolare: una diretta iniezione nel circolo coronarico produce una caduta della pressione arteriosa e una riduzio-

ne della frazione di eiezione sistolica.

MdC: Cuore-Vasi

- Contrattilità miocardica diminuita
 - Frequenza: ↓ se iniezione intracoronarica
 ↑ se iniezione intraventricolare
 - Cause: osmolalità, Na⁺, Ca⁺⁺
 - Additivi stabilizzanti dei MdC: citrato di calcio, EDTA, ...
 - Assenza di ioni, non aritmie, non ipercoagulazione
 - Viscosità: non diretta influenza clinica su AE.
-

Tali manifestazioni si sono dimostrate sempre prive di conseguenze, salvo preesistenti gravi disfunzioni cardiocircolatorie.

Va infine rimarcato l'interesse recentemente rivolto alle reazioni ritardate ai mdc. Esse non sono meno comuni di quelle acute, spesso più sgradevoli e alcune fatali. Non è prevedibile né la loro insorgenza né la loro gravità. Consistono in eruzioni cutanee fino alla vasculite grave, disturbi gastrointestinali, dolore agli arti (tromboflebiti), sindrome influenzale, parotite.

Sebbene vi siano differenze tra i diversi mdc, il più rilevante fattore di rischio risiede indubbiamente nel paziente stesso. Infatti un evento fatale è più probabile in soggetti che già presentino una compromissione multisistemica. Si è notata inoltre un'associazione tra insorgenza di reazioni ritardate e utilizzo di agenti contrastografici a bassa osmolalità (*LOCA*).

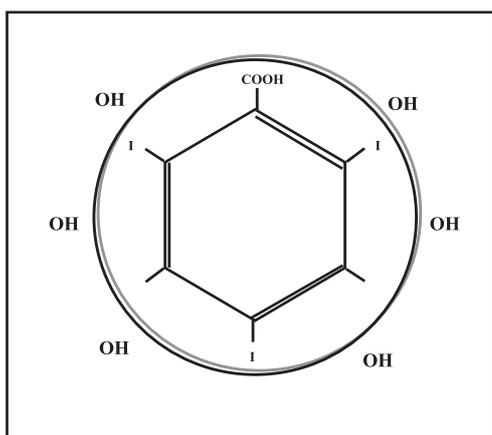
Reazioni avverse ai MdC iodati

Tipo A Chemiotossiche Tipo B Anafilattoidi

Prevedibili	SI'	NO
Dose-dipendenti	SI'	NO
Fattori di rischio:	SI'	SI'
	fegato, rene	atopie, ipersensibilità
	cuore, encefalo	precedenti reazioni al MdC
Efficacia del	NO	NO
pretrattamento		SI (con fattori di rischio:
steroido (H ₁ -H ₂ b.)		sorveglianza)

A tale proposito va ricordata la profilassi delle reazioni da taluni sostenuta mediante la preparazione all'esame con somministrazione di farmaci steroidei. Non esiste una sicura dimostrazione dell'efficacia di un simile trattamento preventivo.

Va peraltro sottolineata la possibilità di mascherare delle reazioni immediate o dei segni precoci di reazione e di lasciare scoperto il paziente in una fase tardiva, quando il farmaco steroideo è già eliminato, mentre il mdc non lo è ancora completamente. In tali casi possono svilupparsi reazioni tardive.



Lipofilia → Idrofilia dei MdC

Cause di AE o AR ai mdc

Il più consistente fattore individuato (Katayama) quale causa di complicanza ai mdc iodati è l'alta osmolalità. Il sangue ha un'osmolalità approssimativamente di 280 mOsm/Kg.

I composti ionici possiedono un'osmolalità doppia rispetto ai non-ionici. A titolo esemplificativo, un tipico agente contrastografico ionico a singolo anello benzoico e a concentrazione iodica di circa 300 mg I/ml ha un'osmolalità di circa 1500 mOsm/Kg; per contro una formulazione non ionica a bassa osmolalità possiede un'osmolalità di circa 700 mOsm/Kg o minore.

Ogni sostanza iniettata, con osmolalità significativamente diversa da questa, ha un effetto sulle sostanze con le quali viene in contatto, quali l'endotelio, le cellule ematiche, altre membrane cellulari e macromolecole (es.: proteine).

Si ritiene che talvolta le complicanze siano, almeno in parte, dovute all'interazione degli agenti contrastografici con macromolecole circolanti e con le cellule.

Tutte le membrane cellulari hanno costituzione lipidica e, quindi, incrementando l'idrofilia e riducendo la lipofilia, si minimizza la probabilità di interazione del mdc con le cellule e, in termini estensivi, decresce la probabilità di un evento avverso.

Un'altra considerazione di ordine generale è la forma tridimensionale della molecola. Alcune porzioni della molecola dell'agente contrastografico, quale lo stesso anello benzoico e gli anelli carbossilici, sono relativamente lipofili. Proteggendo queste porzioni con gruppi idrofilici può essere ridotta la probabilità di interazione con le membrane cellulari e con le macromolecole.

Non va inoltre trascurata la natura immunitaria delle reazioni di alcuni mdc.

Va sottolineato come gli agenti contrasto-

grafici di recente (Laroche e colleghi) sembrerebbero direttamente attivi immunologicamente.

La reazione anafilattica conseguente alla somministrazione di agenti contrastografici è oggi sostenuta (Laroche, Brasch) quale fenomeno allergico, poiché si è riscontrata la presenza di anticorpi specifici (IgE). Tuttavia, secondo la stessa ricerca, la successiva somministrazione del medesimo mdc a pazienti che avevano precedentemente manifestato reazione, non ha prodotto la stessa sintomatologia o una di più grave intensità, come generalmente avviene per le manifestazioni di natura squisitamente allergica. Le reazioni anafilattiche avvengono indipendentemente dalla dose o dalla concentrazione del mdc, essendo mediate dal rilascio di istamina dalle mastcellule e dai basofili. Gli studi di Laroche avrebbero confermato anche che l'istamina viene rapidamente rilasciata in circolo dopo lo scatenamento della reazione avversa. In più, la concentrazione plasmatica di istamina è strettamente correlata con la severità della reazione. Inoltre, sebbene il livello plasmatico di istamina si riduca rapidamente, la triptasi che viene rilasciata congiuntamente all'istamina dalle mastcellule ha un tempo di persistenza maggiore nel plasma e pertanto può essere dosata con maggior attendibilità; la stessa è inoltre rinvenuta nel sangue a livelli proporzionali alla severità delle reazioni.

Fattori di rischio

Si è verificato come il **sexso** non sia fattore determinante nello sviluppo di eventi avversi; per contro tali fenomeni sembrano verificarsi maggiormente in soggetti di **età** compresa tra i 20 e i 29 anni, con **precedente reazione ai mdc**, nonché con **preesistente storia di allergie**. Peraltro è apparsa di cruciale importanza l'accurata valutazione dello stato

clinico del paziente: la scarsa funzionalità di sistemi organici (renale, cardiovascolare, etc.) è il vero fattore di rischio. Da qui la necessità di un'anamnesi attenta e accurata in vista di indagini che comportino l'utilizzo di mdc iodati.

Fattori di rischio per Reazioni Avverse

- Allergia
 - Precedenti Reazioni Avverse a MdC
 - Malattie cardiovascolari (ASA)
 - Insufficienza renale.
-

Va premesso che una ricerca effettuata presso il *Thomas Jefferson University Hospital* ha individuato alcune condizioni in cui è imperante l'indicazione all'utilizzo esclusivo dei *LOCA*:

- precedenti significative reazioni avverse ai mdc;
- storia clinica di importanti allergie;
- insufficienza cardiaca in fase di scompenso;
- accresciuto rischio di aspirazione nelle vie aeree (limitazione dei movimenti del capo);
- pazienti con indisponibilità di raggi anamnestici (es.: stato comatoso);
- anemia a cellule falciformi.

Vi sono inoltre condizioni cliniche non più considerate, dallo stesso gruppo di ricerca, indicazione esclusiva all'utilizzo dei *LOCA*:

- rinite allergica;
- una o due allergie alimentari;
- azotemia;
- mieloma multiplo;

- gotta.

È sorprendente che anche questo gruppo di lavoro consideri le condizioni soprariportate come non a rischio, tanto da non essere sufficientemente giustificativi per l'uso raccomandato di *LOCA*. In effetti nella recente letteratura, alcune delle patologie ritenute a rischio e dunque raccomandabili per i *LOCA*, non vengono più riportate e appaiono attualmente obsolete al riguardo: tireopatie, mieloma multiplo, gotta, Waldenström.

Fattori di rischio obsoleti per Reazioni Avverse a Mdc

TIREOPATIE

MIELOMA MULTIPLO

WALDENSTRÖM

ASMA

L'asma non è un fattore predittivo di reazione avversa al mdc, come già osservato da più autori (Mikkonen, 1995; Feltrin, 1997).

Un recente studio di McCartney e coll. dell'Università di Aberdeen (Mc Cartney, 1999) ha rimesso in discussione anche le linee guida che il *Royal College of Radiologists* dettò nel 1996, inerenti l'utilizzo del mdc in pazienti in terapia con metformina, un biguanide utilizzato per il trattamento del diabete mellito di tipo II. In questi pazienti fu riscontrata l'insorgenza di acidosi lattica in seguito a somministrazione di mdc. Pertanto si concludeva suggerendo la sospensione della terapia anti-diabetica con metformina nelle 48 ore precedenti e successive all'indagine contrastogra-

fica.

CAMPUS LINK EVENTI AVVERSI IN ASMATICI (PROCEDURE VASCOLARI)

	% AE	% REAZIONI AVVERSE	% COMPL.
NO	2,5	1,0	1,4
SI*	2,8	1,0	1,3

La ricerca di McCartney ha tuttavia dimostrato come l'insorgenza di acidosi lattica così come descritta in letteratura, aveva sempre come substrato una disfunzione renale.

Gli autori suggeriscono perciò di modificare le indicazioni del *Royal College of Radiologists*, spostando l'attenzione piuttosto su una scrupolosa valutazione anamnestica della funzionalità renale.

Interazioni farmacologiche

Le sostanze farmacologiche più volte invocate e poi sconfessate come interagenti con gli agenti contrastografici, sono risultate l'interleukina 2 (IL2), le biguanidi e i β -bloccanti. Allo stato dell'arte, solo per la prima è stata clinicamente accertata la maggior incidenza di reazioni ritardate nei pazienti che ne facevano uso.

Mdc e Farmaci

- β -bloccanti
- biguanidi
- interleukina 2

Per nessuno dei 3 tipi di farmaci esiste una vera interazione farmacologica specifica.

In passato si era voluta intravedere l'insorgenza di insufficienza renale in soggetti, sottoposti a indagini contrastografiche, che erano in terapia antidiabetica con biguanidi. In realtà, la somministrazione del mdc slatentizza la sottostante sofferenza renale precedentemente indotta dalla terapia con biguanidi.

Infine, in pazienti che assumono farmaci β -bloccanti, le manovre adottate per ripristinare i valori pressori in corso di esami facenti utilizzo di mdc, sono necessariamente meno efficaci, senza poter pertanto invocare una reale interazione farmacologica tra agente contrastografico e β -bloccante.

Conclusioni

Molteplici sono le cause di reazione ai mdc.

Probabilmente il fattore che incide in maggior misura è la pre-esistente co-morbilità del paziente, più spesso in termini di patologia renale o cardiaca. L'incidenza di eventi avversi è in diretta proporzione alla severità della malattia sottostante. Infatti in una osservazione prospettica nazionale (*Campus Link*) di 56.671 casi di radiologia diagnostica invasiva e interventistica, la percentuale non solo delle complicanze ma anche delle reazioni avverse è direttamente proporzionale alla classe di gravità clinica valutata nella scala A.S.A. (1 normale; 5 massima gravità).

CAMPUS LINK Reazioni al Mdc e A.S.A.

	1	2	A.S.A. 3	4	5
PZ.	7,942	11,126	35,004	2,510	112
REAZIONI	34	572	208	28	3
%	0,42	0,51	0,59	1,11	2,6

La seconda causa identificabile consiste nell'ipertonicità. L'aumento dell'osmolalità è correlabile con l'intensità della sensazione dolorifica in seguito a iniezione di mdc.

In terza istanza, la presenza di una carica elettrica può risultare dannosa, specie in termini di contrattilità miocardica.

Infine la struttura chimica delle catene laterali degli agenti di contrasto gioca un ruolo rilevante, in particolare per l'insorgenza di gravi reazioni sistemiche.

Non va infine dimenticato come l'incidenza di reazioni avverse sia più rilevante nelle indagini cardiache rispetto a quelle vasali arteriose, nonché nelle procedure interventistiche nei confronti di quelle diagnostiche; per contro non è stata osservata alcuna significativa incidenza di manifestazioni indesiderate nel corso di esami a livello del distretto venoso rispetto a quello arterioso.

Inoltre in pazienti con precedenti fenomeni di intolleranza ai mdc, la probabilità di una ulteriore generica manifestazione avversa è risultata incrementata da 2 a 4 volte, mentre il rischio di insorgenza di una reazione grave è apparsa maggiorata di un fattore 4.

Mdc e gravi AE

- Arresto cardiopolmonare

Linee guida: sintesi

Poiché il giudizio del Radiologo, una volta accettato l'esame, si regge sostanzialmente sulla **valutazione anamnestica**, è importante che il Radiologo valuti anche i fattori di rischio per l'uso dei mdc.

In particolare:

1. le forti predisposizioni allergiche e soprattutto le precedenti reazioni avverse al mezzo di contrasto e l'esistenza di atopie, rappresentano l'unico fattore che impone le precauzioni consistenti in: un consulto prioritario o una coordinata preparazione ad evento avverso (allerta rianimatoria; eventuale premedicazione);

2. affidata alla valutazione clinica e anamnestica del Radiologo è la classificazione di malattie cardiovascolari o di altre affezioni più gravi secondo la scala dell'A.S.A. che, nella sua semplicità, non è basata su test di laboratorio o clinici. Le classi A.S.A. più avanzate richiedono precauzioni comparabili a quelle del punto 1;

3. l'insufficienza renale, se grave, si può rivelare anche con la semplice inchiesta anamnestica su eventuale esistenza di anuria-oliguria o, nelle situazioni meno gravi, su un'esistente poliuria. In entrambi i casi una valutazione di laboratorio è consigliabile anche se limitata al test della creatininemia. Infatti le insufficienze renali che non richiedano un regime terapeutico, nè dialisi, in sé non rappresentano una controindicazione all'uso dei mdc per indagini, già accettate perché necessarie. Se non ricorrono anuria, oliguria o poliuria può essere omessa la prioritaria indagine di laboratorio per la creatininemia o l'azotemia;

4. l'esistenza di un diabete evidentemente iniziale o comunque non insulino-dipendente non rappresenta una contrindicazione all'uso

dei mdc. Infatti il diabete può costituire una forte controindicazione quando coesista con una grave nefropatia.

Pertanto le considerazioni sopraesposte portano alla **decisione di realizzare l'esame radiologico con mdc senza un sistematico ricorso ad esami di laboratorio** (neppure glicemia o creatininemia).

Altrettanto importante alla pari della valutazione anamnestica dei rischi sopraesposti, è **l'anamnesi farmacologica** dei trattamenti in atto, per i quali si rimanda alle considerazioni precedentemente espone. Anche in tali casi la verifica anamnestica dei trattamenti in atto non costituisce controindicazione ma suggerisce solo le opportune precauzioni (sospensione terapia con biguanidi, valutazione della funzione renale).

Aggiornamento obbligatorio (Min. San. 97)

- **Limitato a: tecniche rianimatorie di emergenza**
 - **Rivolto a: personale medico che svolge attività specialistica e complementare di radiodiagnostica con mdc organo-iodati.**
-

È infine cruciale sottolineare come la tempestività d'intervento in presenza di reazione avversa al mdc, acquisita a seguito dei corsi teorico-pratici di Basic Life Support, rappresenti ancora la più idonea misura preventiva, così come già ben chiarito dalla circolare ministeriale del 17/9/97, seguendo la quale si suggerisce un modello di richiesta.

16/05/2017

LAVORAZI DI CAMBIO ...

VALORI CORRISPONDENTI ...

15/05

RICHIESTA PER LA SOSTITUZIONE DEL DOCUMENTO COSTRUTTORE PER IL 2017
(previsto al 15/05/2017)

VALORI CORRISPONDENTI

15/05/2017 ...

15/05/2017 ...

15/05/2017 ...

15/05/2017 ...	15/05/2017 ...	15/05/2017 ...
15/05/2017 ...	15/05/2017 ...	15/05/2017 ...
15/05/2017 ...	15/05/2017 ...	15/05/2017 ...
15/05/2017 ...	15/05/2017 ...	15/05/2017 ...
15/05/2017 ...	15/05/2017 ...	15/05/2017 ...
15/05/2017 ...	15/05/2017 ...	15/05/2017 ...

15/05/2017 ...

15/05/2017 ...

15/05/2017 ...

15/05/2017 ...

15/05/2017 ...

15/05/2017 ...

15/05/2017 ...

15/05/2017 ...

Page |

CONSULTATION OF REPRESENTATIVE MANIFESTATION

For

Arrangement of the date _____

SUBSTITUTION OF TERMS AND CONDITIONS

Location

**RIANIMAZIONE RESPIRATORIA E CARDIOCIRCOLATORIA D'URGENZA IN RADIOLOGIA
(BASIC LIFE SUPPORT)**

A. Test di autovalutazione

B. Strategia e obiettivi della terapia. Valutazione dell'accidente e delle condizioni della vittima

C. Tecniche elementari di rianimazione

1. vie aeree e ventilazione artificiale
2. controllo polsi, massaggio cardiaco esterno, circolazione artificiale
3. tecniche elementari di rianimazione del bambino.

D. Insufficienza respiratoria acuta, arresto cardiocircolatorio

E. Coma

F. Shock anafilattico

1. eziopatogenesi e ruolo dei farmaci
2. epidemiologia
3. clinica, sintomi, segni premonitori.

G. Le reazioni da mezzi di contrasto

1. Effetti idiosincrasici
2. Effetti chemiotossici; nefrotossici
3. Frequenza: nel passato e nel presente
4. Fattori di rischio:
 - a. tipo di contrasto, osmolalità, viscosità
 - b. stato clinico del paziente, patologie concomitanti
 - c. trattamenti farmacologici

H. Prevedibilità delle reazioni da m.d.c.

1. Test clinici e di laboratorio
2. Individuazione delle patologie (prima degli esami radiologici)

I. Leggi e Normative per i radiologi : circolari n. 81/1975, n. 64/1979 , 900 VI/11 AG/642/1997, D.L. 230/95.

L. Complicazioni degli esami radiologici invasivi e interventistici

M. Motivazione della procedura Rx, consenso informato, responsabilità del Medico Radiologo.
Nuova scheda di richiesta per esami con m.d.c.

O. Esercitazioni pratiche su manichino (gruppi max 15)

P. Valutazione finale: - test di apprendimento a quiz a scelta multipla
- prove pratiche.

Bibliografia

Bettmann MA, Higgins CB. Comparison of an ionic with a nonionic contrast agent for cardiac angiography: results of a multicenter trial. *Invest Radiol* 1985; 20(suppl 1):S70-S74.

Bettmann MA. Ionic versus nonionic contrast agents for intravenous use: are all the answers in? *Radiology* 1990; 175:616-618.

Bettmann MA. Causes of complications of iodinated contrast agents. *Advances in X-Ray Contrast* 1997; 4:48-53.

Bettmann MA. Intravascular contrast agents. *Acta Radiologica* 37 1996; Suppl. 400:3-7

Bettmann MA, Heeren T, Greenfield A, Goudey C. Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVIR contrast agent registry. *Radiology* 1997; 203:611-620.

Bettmann MA. Guidelines for use of low-osmolality contrast agents. *Radiology* 1989; 172:901-903.

Bettmann MA, Geller SC, McClennan B, Dunnick NR. Current use of low-osmolality contrast agents: results of a survey. *AJR* 1989; 153:1079-1089.

Brasch RC. The case strengthens for allergy to contrast media. *Radiology* 1998; 209:35-36.

Bush WH, Swanson DP. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *AJR* 1991; 157:1153-1161.

Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *The British Journal of Radiology* 1999; 72:701-703.

Choyke PL, Miller DL, Lotze MT, Whiteis JM, Ebbitt B, Rosenberg SA. Delayed reactions to contrast media after interleukin-2 immunotherapy. *Radiology* 1992; 183:11-114.

Cohan RH, Reed Dunnick N. Intravascular contrast media: adverse reactions. *AJR* 1987; 149:665-670.

Dachman AH. New contraindication to intravascular iodinated contrast material (letter). *Radiology* 1995; 197:545.

Dawson P. The non-ionic dimers: a new class of contrast agents. *The British Journal of Radiology* 1986; 59:987-991.

Dawson P. Contrast agents in interventional radiology. *Advances in X-Ray Contrast* 1994; 2:18-21.

Dawson P. X-ray contrast-enhancing agents. *European Journal of Radiology* 1996; 23:171.

Davies P. Delayed reactions to intravenous injections of urographic contrast media. *Advances in X-Ray Contrast* 1993; 1:54-57.

Ellis JH, Cohan RH, Sonnad SS, Cohan NS. Selective use of radiographic low-osmolality contrast media in the 1990s. *Radiology* 1996; 200:297-311.

Feltrin GP, Mannella P, Apollone G, Bertolini G, Laurora G, Cordaro CI, Spinazzi A. Risk factors for serious adverse events in diagnostic cardiovascular procedures: Results of 32,294 procedures. *ECR '97 European Congress of Radiology, Vienna March 2-7 1997, Supplement to vol. 7 European Radiology* 1997, S261.

Feltrin GP, Chiesura-Corona M, Sandri P, Castellan L. Trattamento delle reazioni da mdc: introduzione. 37° Congresso Nazionale SIRM, Milano 18-22 Maggio 1996, riassunti pp. 263-264.

Katayama H, Yamaguky 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; 175:621-628.

Katayama H. Survey of safety of clinical contrast media. *Invest Radiol* 1990; 25:S7-S10.

Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, Huet H, Gerard P, Vergnaud MC, Mouton-

Faivre C, Gueant JL, Laxenaire MC, Bricard H. Mechanism of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998; 209:183-190.

Lasser EC, Lyon SG, Berry CC. Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology* 1997; 203:605-610.

Mc Cartney MM, Gilbert FJ, Murchison LE, Pearson D, Mc Hardy K, Murray AD. Metformin and contrast media: a dangerous combination? *Clin Radiol* 1999; 54(1):29-33.

Mikkonen R, Kontkanen T, Kivisaari L. Acute and late adverse reactions to low-osmolal contrast media. *Acta Radiologica* 1995; Fasc. 1.

Miyauchi T et al. Anaphylactic IgE and IgG1 production for hapten can be enhanced by contrast media. *The British Journal of Radiology* 1996; 69:920-924.

Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW and members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9:1602-1613.

Palmer FJ. The RACR survey of intravenous contrast media reactions: final report. *Australas Radiol* 1988; 32:426-428.

Rotter A. New contrindication to intravascular iodinated contrast material (letter). *Radiology* 1995; 197:545-546.

Sadler DJ, Parrish F, Coulthard A. Intravenous contrast media reactions: how do radiologists react?. *Clinical Radiology* 1994; 49:879-882.

Shehadi WH. Contrast media adverse reactions: occurrence recurrence and distribution patterns. *Radiology* 1982; 143:11-17.

Shehadi WH, Toniolo G. Adverse reactions to contrast media. *Radiology* 1980; 137:299-302.

Spring DB, Bettmann MA, Barkan HE. Deaths related to iodinated contrast media reported spontaneous to the U.S. Food and Drug Administration, 1978-1994: effect on the availability of low osmolality contrast media. *Radiology* 1997; 204:333-337.

Spring DB, Bettmann MA, Barkan HE. Non fatal adverse reactions to iodinated contrast media: spontaneous reporting to the U.S. Food and Drug Administration, 1978-1994. *Radiology* 1997; 204:325-332.

Wilson AJ, Evill CA, Sage MR. Effects of nonionic contrast media on the blood-brain barrier: osmolality versus chemotoxicity. *Investigative Radiology* 1991; 26:1091-1094.

Wolf GL, Silvay-Mandau O. Adverse reactions to intravenous contrast media in routine clinical practice. *Invest Radiol* 1990; 25:S20-S21.

Yoshikawa H. Late adverse reactions to nonionic contrast media. *Radiology* 1992; 183:737-740.

Brevi note sui mezzi di contrasto paramagnetici

G. Simonetti
E. Fanucci

Istituto di Radiologia – Università degli Studi di Tor Vergata - Roma.

I mezzi di contrasto paramagnetici, come sottolineato dalla nota ministeriale del 97', non hanno motivo di essere considerati alla pari dei mezzi di contrasto iodati, perché il ridotto volume di sostanza, o il ridotto n° di moli di sostanza iniettati, rende nulle le reazioni chemiotossiche dose dipendenti, e, trascurabili, anche le reazioni anafilattoidi non dose dipendenti. Queste non sono totalmente annullate, perché comunque presenti, anche se veramente eccezionali, per qualunque formulazione iniettabile. Da questo punto di vista sono state solo impropriamente considerate nel passato assimilabili all'iniezione di MdC iodati ed ugualmente precedute da una batteria sistematica di esami di laboratorio. Anche questo atteggiamento è smentito dalla nota del Ministero, perché inutile, in considerazione della "tranquillità" con cui possono essere impiegati.

Segnaliamo comunque l'esistenza di uniche o sporadiche segnalazioni di reazioni che, per la loro assoluta rarità, convalidano la profonda differenza esistente tra sostanze paramagnetiche e mezzi di contrasto iodati.

Vale la pena di ricordare che proprio i composti del Gadolinio sono stati proposti per eseguire indagini con mezzo di contrasto (angiografia digitalizzata) in soggetti con grave insufficienza renale o anuria, come una

delle alternative possibili per un esame non sostituibile.

Ciò convalida il fatto che i composti del Gadolinio, per la loro radiopacità relativa, sono ritenuti più sicuri proprio nelle situazioni più a rischio di grave insufficienza renale.

MdC in RM

Dose, sicurezza farmacologica ed effetto contrastografico

- Relazione non lineare tra dose e intensità di segnale della lesione
 - Potenzimento paradossale ad alte concentrazioni
 - Diverso potenziamento contrastografico in differenti lesioni del SNC a parità di dose
 - Bassa tossicità degli attuali composti del Gd.
-

Questi mezzi di contrasto infatti non avendo dimostrato comparsa di reazioni allergiche in condizioni di rischio, convalidano la proposta del loro uso proprio nelle condizioni in cui invece i mezzi di contrasto iodati vedono un aumento di incidenza di reazioni avverse.

L'unica avvertenza, peraltro valida anche per i MdC iodati, riguarda gli individui con preesistente reazione al mezzo di contrasto

paramagnetico, nei quali è pure accertata la possibilità di una maggiore frequenza di reazioni allergiche.

Quanto sinora espresso per le sostanze paramagnetiche, appare infine del tutto estendibile alle sostanze superparamagnetiche, impiegate prevalentemente nello studio del parenchima epatico.

MdC in RM

- Non relazione lineare tra concentrazione ed intensità del segnale
 - Gd-DTPA: idrosolubile
stabile
non tossico
 - Filtrazione renale
 - "Intolleranza": 0,63% dei casi.
-

MdC in RM

I carichi osmotici prodotti al paziente con la somministrazione di MdC paramagnetici quali Gd-DTPA e Gd-DOTA sono inferiori del 75% in confronto ad un MdC iodato non ionico quale Iohexolo e Iopromide.

La somministrazione di Gd-DTPA-BMA, MdC paramagnetico non ionico, riduce ulteriormente il carico osmotico ed i cambiamenti bioelettrici nell'encefalo.

MdC in RM

Incidenza delle reazioni allergiche di minima/media entità:

(Gd-DTPA) Neindorf, 1991
1.47% (13.439 pz.)

(Gd-DTPA) Nelson, 1995
2.4% (15.496 pz.)
3.7% in pz. con asma/allergia.

MdC in RM

Incidenza delle reazioni allergiche:

in letteratura è riportato UN SOLO CASO di evento fatale sicuramente in rapporto con la somministrazione di Gd-DTPA
Jordan, AJR 1995

Incidenza reazioni anafilattiche gravi:
0.01-0.0003% (Murphy, 96 - Neindorf, 91).

MdC in RM

Incidenza delle reazioni allergiche:
studio comparativo multicentrico su 551 pz.

Gd-DTPA-BMA (gadodiamide)
Gd-DTPA (gadopentato dimeglumina)
Gd-DOTA (gadoteridato meglumina).

Chanalet, 1995.

MdC in RM

Incidenza delle reazioni allergiche
(nessuna reazione grave):

Gd-DTPA 0.77%
Gd-DOTA 0.97%

MdC in RM

Incidenza degli eventi avversi in pazienti
con pregresse reazioni allergiche al MdC:

21.3% in pz. con pregressa reazione al Gd-
DTPA
6.3% in pz. con pregressa reazione a MdC
iodati.

Nelson, 1995

MdC in RM

Incidenza delle reazioni allergiche:

la differenza riportata nelle percentuali è
attribuibile spesso alle differenti modalità
di raccolta dei dati relativi agli eventi stessi
nonché alla riconosciuta possibilità del
cosiddetto “effetto placebo”.

MdC in RM

Incidenza delle reazioni allergiche
in pazienti pediatrici:

(Gd-DTPA) Ge, 1992
1.7% (655 pz. - età compresa tra 4 mesi/
20 anni)

(Gd-DTPA) Nelson, 1995
2.8% (969 pz. - età: 1-17 anni).

Le Reazioni da mezzo di contrasto: il trattamento

G. Martinelli

Istituto di Anestesia e Rianimazione – Università degli Studi di Bologna.

Generalità

L'incidenza delle complicanze da somministrazione di mezzi di contrasto in campo radiologico risulta fortunatamente abbastanza rara con valori riportati in letteratura inferiori all'1% e una mortalità di 1 paziente ogni 55.000 esami. Le reazioni più comuni sono quelle anafilattoidi non immunomediata e capitano più frequentemente in soggetti giovani già portatori di altre importanti patologie e ancora più facilmente in soggetti atopici o allergici noti o asmatici o con problemi cardiovascolari.

Pur non essendo vere reazioni anafilattiche, il rilascio di istamina e di altri mediatori chimici produce un quadro clinico alcune volte praticamente indistinguibile dall'anafilassi classica.

Normalmente si evidenziano cinque diversi tipi di reazioni: vasomotoria, vasovagale, cutanea, osmotica e anafilattoide. Queste possono presentarsi da sole o tra loro variamente combinate.

La gravità di queste reazioni dipende solitamente non solo dalle sue manifestazioni ma anche dalle precedenti condizioni cardiovascolari del paziente e dalla prontezza della terapia instaurata dal personale sanitario.

La maggior parte delle reazioni risultano idiosincrasiche e quindi non prevedibili ma un'attenta anamnesi e l'individuazione dei fattori di rischio può permettere di effettuare una terapia preventiva o un immediato ed efficace

trattamento delle stesse alla loro comparsa.

Prevenzione

Una buona prevenzione di tali reazioni nei pazienti con conosciuti precedenti episodi o manifestazioni allergiche è attualmente basata su un pretrattamento con una dose ripetuta di steroide (ad esempio: dimetilprednisolone 32 mg approssimativamente 12 ore e 2 ore prima della somministrazione del mezzo di contrasto oppure prednisone 50 mg ogni 6 ore iniziando 18 ore prima del test) e una associata premedicazione con H1 e H2 antagonisti (ad esempio: difenidramina 50 mg i.m. + cimetidina 300 mg os. oppure clorfeniramina 8 mg un'ora prima del test + ranitidina 300 mg da una a tre ore prima del test).

Per quanto riguarda una prevenzione indiretta della gravità delle manifestazioni vengono da sempre suggeriti i seguenti punti:

- l'uso sistematico di monitoraggio ECG, SaO₂ e P.A. automatica non invasiva;
- la disponibilità immediata di materiale e apparecchiature sanitarie per l'emergenza quali aspiratori, sistemi di ossigenoterapia e adeguata dotazione farmacologica;
- il controllo routinario dei suddetti presidi da parte di personale sanitario specializzato;
- il regolare addestramento del personale di radiologia sulla prima assistenza alle funzioni vitali.

SCHEMA DI PRETRATTAMENTO FARMACOLOGICO IN PAZIENTI CON ALLERGIA AL MEZZO DI CONTRASTO

PREDNISONONE (Deltacortene)	50 mg per os ogni 6 ore iniziando 18 ore prima del test
CLORFENIRAMINA (Trimeton)	8 mg 1 ora prima del test se somministrato per os o per i.m. oppure 10 mg % min. prima del test se somministrato per e.v.
RANITIDINA (Ranidil)	300 mg 1-3 ore prima del test se somministrato per os oppure 5 min. prima del test se somministrato per e.v.
EPINEFRINA SOLFATO (Facoltativo)	25 mg per os 1 ora prima del test

(da JAMA 258; 2897, 1987)

DOTAZIONE CONSIGLIATA PER L'EMERGENZA IN RADIOLOGIA

La dotazione di massima di materiali e farmaci per l'emergenza deve risultare standardizzata, di facile reperibilità e regolarmente verificata dal personale preposto.

Si consiglia l'approntamento di un carrello a cassetiera specificatamente dedicato, con suddivisione del materiale nei cassetti secondo il protocollo "A-B-C", di consenso universale per l'assistenza al soggetto con compromissione delle funzioni vitali.

MATERIALE GENERALE

Confezioni di:

- guanti in lattice monouso 3 misure (S - M - L)
- guanti sterili varie misure (6,5 → 8,5)
- mascherine con visiera monouso
- cappellini monouso
- disinfettante e garze
- garze sterili
- fonendoscopio
- sondino naso-gastrico
- schizzettone
- sonda di Blackmore
- cerotto 1 cm e 2,5 cm
- forbici taglia abiti.

APPARECCHIATURE O PRESIDI

- Aspiratore a muro o a batteria
 - Fonte di O₂ terapia (impianto centralizzato o bombola)
 - Flussimetro per O₂ terapia
 - Saturimetro a polso
 - Rilevatore pressione arteriosa incruenta (preferibilmente automatico)
 - Monitor defibrillatore (preferibilmente semiautomatico).
-

Trattamento

La terapia delle reazioni più gravi quali l'angioedema localizzato alla laringe, quello generalizzato, l'asma grave e lo shock (in particolare quello anafilattoide) è invece principalmente basata sulla somministrazione di adrenalina e se del caso di importanti infusioni di cristalloidi.

Nei casi più gravi con immediata compromissione completa delle funzioni vitali, il subitaneo intervento del personale sanitario presente, con le apposite manovre di prima assistenza, può ripristinare una situazione che, se corretta tardivamente, diventerebbe presto non recuperabile.

Le reazioni **anafilattoidi** ai mezzi di contrasto sono simili a quelle anafilattiche, ma non dipendono dall'ipersensibilità. Le loro manifestazioni e il loro trattamento sono talmente simili che la loro distinzione è poco importante in relazione al trattamento di un attacco acuto.

Entrambe possono presentarsi clinicamente con angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock. Alcuni pazienti possono morire per un attacco acuto irreversibile di asma o per edema laringeo senza avere altre manifestazioni generalizzate. Altri sintomi minori includono l'orticaria, la rinite, la congiuntivite, il dolore addominale, il vomito, la diarrea e la sensazione di morte imminente. Il paziente può apparire fortemente arrossato o molto pallido. Il collasso cardiovascolare è la manifestazione più comune ed è causato dalla vasodilatazione del circolo e dalla perdita di plasma. Ogni anomalia cardiaca è dovuta principalmente all'ipotensione come problema di fondo all'adrenalina somministrata terapeutica-mente.

Non esiste nessun trattamento standard in quanto vi sono meccanismi diversi, situazioni variabili, differenti coinvolgimenti di or-

gani e la manifestazione clinica può presentarsi sia in forma leggera che fatale. Pur non esistendo studi clinici randomizzati, è consigliabile:

- porre i pazienti in posizione supina somministrando ossigeno ad alto flusso (10-15 l/min);
- somministrare adrenalina intramuscolare a tutti i pazienti con segni clinici di shock, edema delle vie aeree o evidenti difficoltà respiratorie. La dose di 500 µg può essere ripetuta dopo 5-10 minuti in assenza di miglioramento clinico. L'uso di adrenalina endovenosa dovrebbe però essere riservato a personale medico qualificato consapevole delle indicazioni e dei rischi;
- somministrare antistaminici per via venosa;
- somministrare salbutamolo per via inalatoria se l'ostruzione delle vie aeree è il problema principale;
- somministrare cristalloidi se l'ipotensione risulta grave e non risponde rapidamente all'adrenalina: può essere necessaria la rapida infusione di liquidi fino a 2 litri. Può risultare utile la posizione anti-shock con il sollevamento degli arti inferiori;
- somministrare per via venosa alte dosi di corticosteroidi per prevenire ulteriori complicanze;
- anche se il problema si risolve tenere il paziente sotto osservazione per almeno 24 ore.

Modificazione del comportamento in caso di arresto cardiaco per BLS e ALS

- La morte come risultato di reazione anafilattica avviene usualmente in asistolia con grave ipossia con grave deplezione circolatoria.
- Non ci sono dati per modificare le procedure rianimatorie ma sono prevedibili notevoli difficoltà respiratorie.
- È necessaria l'espansione rapida del

volume ematico ed un uso tempestivo e deciso di adrenalina in concomitanza ad anti-staminici e terapia steroidea come raccomandato in base all'esperienza dei casi non fatali.

- Con queste riserve deve essere seguito l'usuale algoritmo per il trattamento dell'astolia.

Le forme gravi di **asma** a seguito di somministrazione di mezzi di contrasto possono causare forme diverse di morte improvvisa. L'eccesso di catecolamine associate all'ipossia portano ad alcuni eventi fatali. L'arresto cardiaco nei pazienti affetti da asma bronchiale è stato associato a:

- grave broncospasmo che conduce all'asfissia;
- pneumotorace iperteso, spesso bilaterale;
- aritmie cardiache associate all'uso terapeutico di agonisti β -adrenergici;
- ipotensione e bradicardia mediate da riflessi vasovagali;
- malattia di conduzione cardiaca, probabilmente mediata da una reazione immunologica alterata in alcuni pazienti.

L'intervento clinico principale deve essere il trattamento aggressivo delle crisi asmatiche gravi ed acute prima che deteriorino in un arresto completo. Gli agenti precisi e la sequenza degli interventi possono variare secondo il protocollo locale, ma generalmente comprendono una combinazione degli agenti farmacologici successivamente indicati.

Per il rianimatore, la preoccupazione principale è il paziente che peggiora progressivamente e non risponde ai diversi approcci terapeutici. In questa situazione, il clinico necessita di una check-list di interventi da considerare, consapevole che in alcuni rapporti e studi, il successo è stato raggiunto in modi diversi.

DOTAZIONE FARMACOLOGICA

Farmaci iniettabili per via e.v.

Adrenalina
Amiodarone
Atropina
Clorfenamina
Diazepam
Dobutamina
Dopamina
Etilefrina
Furosemide
Idrossizina
Idrocortisone
Lidocaina
Midazolam
Noradrenalina
Nitroglicerina
Propofol
Salbutamolo
Succinilcolina
Teofillina
Tiopentone
Vecuronio

Farmaci spray

Salbutamolo
Beclometasone
Ipratropio bromuro

PRESIDI INFUSIONALI PER VIA VENOSA IN SACCA O CONTENITORE COMPRIMIBILE

Soluzione fisiologica
Soluzione di Ringer
Soluzione colloidale

ALTRI PRESIDI INFUSIONALI

Bicarbonato di sodio
Trometamolo

Interventi chiave per impedire l'arresto:

- Ossigeno.

Usare concentrazioni di ossigeno inspirato sufficienti per raggiungere una PaO₂ di 90 mm Hg o più. Usare ossigeno a flusso elevato in maschera, ma tenersi pronti per passare ad una rapida intubazione tracheale.

- β_2 agonisti nebulizzati.

Il metaproterenolo è divenuto la terapia base in tutto il mondo, ma anche altre molecole simili possono essere usate con notevole efficacia. Normalmente, in caso di emergenza, il trattamento è aggressivo, con dosi di 5 mg ogni 15-20 minuti aumentabili, fino a tre volte (15-30 mg/h). È da considerare che l'overdose di tale farmaco può provocare tachicardia che può deteriorare in FV/TV.

- Terapia con nebulizzazioni a base di anticolinergici.

Con la disponibilità di inalatori dosati di ipratropio bromuro, questa modalità viene utilizzata sempre più spesso. L'ipratropio può anche essere utilizzato come nebulizzazione umida ad una dose di 0,5 mg con β_2 agonisti.

- Corticosteroidi per via endovenosa.

Nei casi di emergenza, il trattamento standard prevede la somministrazione immediata di corticosteroidi per i pazienti con asma grave e in pericolo di vita. Questi agenti devono essere somministrati contemporaneamente all'ossigeno e ai β agonisti, senza attendere per determinare l'effetto dei β agonisti. Usare metilprednisolone, 2 mg/kg come dose iniziale, da ripetere ogni 6 ore; o idrocortisone, 10 mg/kg, ripetuti ogni 6 ore.

- Adrenalina endovenosa.

Questo farmaco è un trattamento aggressivo che può evitare una ventilazione artificiale nell'asma grave. Il dosaggio per l'adulto risulta di 200-1000 μ g di adrenalina somministrata in 5 minuti e ripetibile nei 5 successivi. Un'infusione di 1-20 mg/min. può essere in-

trapresa successivamente per mantenere la broncodilatazione nei pazienti con buona risposta al farmaco.

- β agonisti endovenosi.

L'isoproterenolo o il salbutamolo possono essere dati per infusione venosa e possono essere efficaci in diversi pazienti che non tollerano gli stessi farmaci per via inalatoria. Si inizia con una dose di 0,1 μ g/kg/min. aumentandola fino a un massimo di 6,0 μ g/kg/min. e controllando una possibile importante tachicardia. L'isoproterenolo risulta un farmaco da somministrarsi come "ultima spiaggia" nell'arresto cardiaco secondario all'asma.

- Bicarbonato di sodio endovenoso.

Gli effetti benefici delle amine simpaticomimetiche possono essere contrastati dallo stato di acidosi, perciò la normalizzazione del pH arterioso è stata nei pazienti con gravissimi attacchi di asma, una delle terapie corollarie del trattamento dei gravi attacchi di asma. Normalmente dovrebbe però essere riservato ai pazienti con un'assistenza ventilatoria.

- Aminofillina endovenosa.

Questo prodotto è diventato secondario ai β_2 agonisti e ai corticosteroidi ma può talvolta potenziare i loro effetti. I clinici usano aminofillina molto più frequentemente nei bambini che negli adulti. Una dose iniziale di 5 mg/kg viene data in 30-45 minuti, seguita da un'infusione di 0,5-0,7 mg/kg/ora.

- Magnesio solfato endovenoso.

Numerosi autori hanno riportato successo nel trattamento delle crisi asmatiche somministrando magnesio solfato nei pazienti refrattari al trattamento inalatorio con agenti adrenergici e corticosteroidi. Pur non essendo sempre efficace, il magnesio è facilmente disponibile e può essere somministrato con pochi effetti collaterali a una dose di 2-3 g endovenosi e a una velocità di 1 g/min. (1 g di magnesio solfato = 98 mg di magnesio elementare).

- Intubazione tracheale e ventilazione artificiale.

Ci sono pazienti la cui ossigenazione e ventilazione può essere raggiunta solo con la sedazione, la miolisi e l'intubazione tracheale.

Modificazione del BLS e dell'ALS dopo arresto cardiaco da asma grave:

Innanzitutto il sistema migliore per curare l'arresto cardiaco è quello di prevenirlo. In caso di arresto cardiocircolatorio secondario ad asma grave, l'algoritmo di comportamento dovrebbe essere il seguente e basato sul presupposto del passaggio allo step successivo solo in caso di fallimento del precedente.

1. Iniziare la rianimazione cardiorespiratoria, con particolare attenzione alla compliance polmonare, considerando lunghi periodi sia per l'inspirazione che per l'espiazione notoriamente difficoltosa.
2. Applicare le piastre del monitor defibrillatore.
3. Defibrillare fino a 3 volte se VF/TV.
4. Posizionare un tubo endotracheale il prima possibile, se non già eseguito.
5. Ottenere un accesso venoso il prima possibile.
6. Somministrare adrenalina 1 mg per via e.v. ogni 2-5 minuti.
7. Somministrare isoproterenolo 2-10 µg/min. per via e.v.
8. Somministrare aminofillina 5 mg/kg in 15-30 minuti.
9. Somministrare magnesio solfato 2 g per via e.v. in 1-2 minuti.
10. Curarizzare il paziente.
11. Provvedere ad un'adeguata sedazione con benzodiazepine o barbiturici o ketamina.
12. Somministrare broncodilatatori adre-

nergici per via inalatoria tramite tubo endotracheale.

13. Decomprimere con un ago-cannula 14 g (seguito da posizionamento di tubo toracostomico) uno pneumotorace iperteso quando diagnosticato.

RIANIMAZIONE CARDIO-POLMONARE (RCP) E BASIC LIFE SUPPORT (BLS)

Arresto cardiaco

Con il termine arresto cardiaco o arresto cardiocircolatorio si intende la incapacità del cuore di mantenere una circolazione sanguigna sufficiente a proteggere il cervello da un danno ischemico. A scopo didattico l'arresto cardiaco può essere considerato come un'improvvisa cessazione dell'attività del muscolo cardiaco con conseguente arresto della circolazione sanguigna. Il termine spesso utilizzato "improvviso" cerca di differenziare, senza tuttavia riuscirci completamente, l'arresto cardiaco che giunge inaspettato in un soggetto che non ci si attendeva dovesse morire, dall'arresto cardiaco che rappresenta invece l'epilogo di una malattia in fase terminale, di per se stessa irreversibile e quindi non proponibile per un trattamento rianimatorio.

Le cause più frequenti di arresto cardiaco di interesse del primo soccorritore sono: l'infarto del miocardio, i disturbi del ritmo (aritmie), lo scompenso cardiaco con edema polmonare, lo shock di qualsivoglia origine (emorragico, anafilattico, ecc.), l'embolia polmonare massiva, i traumi toracici, la folgorazione, l'asfissia e l'arresto respiratorio. Va ricordato che ad un arresto primitivamente cardiocircolatorio segue sempre nell'arco di uno o due minuti un arresto del respiro e viceversa; che un arresto respiratorio (per esem-

pio da overdose di oppiacei) comporta sempre, se non trattato, un successivo arresto cardiocircolatorio. I termini arresto cardiaco, arresto cardiocircolatorio, arresto respiratorio o cardiorespiratorio sono quindi da considerarsi sinonimi da un punto di vista pratico anche se ciascuno di essi sottintende una diversa causa.

Dal punto di vista elettrocardiografico, indipendentemente dalla causa che lo ha generato, si parla di arresto cardiaco nelle seguenti tre condizioni patologiche: 1- asistolia, 2- fibrillazione ventricolare, 3- dissociazione elettro-meccanica.

La asistolia rappresenta l'assenza completa di attività elettrica, e quindi meccanica, del cuore. L'ECG mostra una linea piatta.

La fibrillazione ventricolare consiste in una attività elettrica scomposta, disordinata delle cellule cardiache che non si contraggono simultaneamente e danno quindi origine ad una attività meccanica cardiaca assolutamente inefficace con grave insufficienza circolatoria. Dal punto di vista ECG la fibrillazione ventricolare mostra un caratteristico tracciato oscillante.

La dissociazione elettro-meccanica definisce efficacemente una condizione caratterizzata da una normale attività elettrica del cuore non accompagnata però da un'efficace attività contrattile. Questa condizione è più difficile da diagnosticare in quanto l'ECG può risultare simile a quello normale; solo il rilievo dei segni clinici (assenza dei polsi, apnea, ecc.) consentirà la corretta interpretazione del quadro clinico.

L'evento comune alle tre situazioni descritte è rappresentato dalla assenza della gittata cardiaca, ossia dalla mancanza di flusso di sangue nel circolo. La mancata vascolarizzazione comporta sofferenza dei tessuti tanto più pronunciata quanto maggiore è il tempo di ischemia. Ogni organo ha una resistenza di-

versa: le cellule cerebrali sono le più sensibili e presentano danni irreversibili dopo solo 3-4 minuti di ischemia. È per questo motivo che i tempi di intervento del soccorritore sono estremamente ristretti. Un minimo ritardo nell'inizio delle manovre rianimatorie può comportare gravi danni neurologici irreversibili.

Il riconoscimento di un arresto cardiocircolatorio, indipendentemente dal corrispettivo elettrocardiografico, si basa sul riscontro dei seguenti sintomi e segni.

-Stato di incoscienza: la mancata vascolarizzazione cerebrale comporta la pressoché immediata perdita di coscienza (il soggetto non apre gli occhi spontaneamente e non risponde alla chiamata verbale e tattile).

-Assenza del respiro (apnea): non si osserva escursione della gabbia toracica e non si rileva aria in uscita dalla bocca e dal naso. Se l'arresto è primitivamente cardiaco la respirazione può essere inizialmente presente, ma tenderà rapidamente ad arrestarsi attraversando una fase di "gasping" in cui il respiro è caratterizzato da tentativi inefficaci di inspirazione (boccheggiamenti) con la sola apertura della bocca. La apnea si può presentare anche in assenza di arresto di circolo (per esempio nella overdose da oppiacei o nelle gravissime crisi asmatiche), per cui l'evidenza della sola mancanza di respiro non può motivare la diagnosi di arresto cardiaco.

-Assenza dei polsi: non sono rilevabili alla palpazione né i polsi periferici (radiale e femorale) né quelli centrali (carotidei). La ricerca del polso carotideo si effettua posizionando le dita subito al di sotto dell'arco della mandibola, nell'angolo tra trachea e muscolo sternocleidosternoideo. L'assenza dei soli polsi periferici non è specifica per l'arresto cardiocircolatorio, mentre lo è quella dei polsi centrali.

È quindi solo l'assenza contemporanea del polso centrale e del respiro che consente il riconoscimento dell'arresto cardiorespiratorio ed impone l'inizio immediato delle manovre rianimatorie. La misura della pressione arteriosa, l'auscultazione dei battiti cardiaci con il fonendoscopio e qualsiasi altra indagine diagnostica rappresentano soltanto inutili perdite di tempo.

Altri sintomi complementari che possono essere comunque ricercati sono:

-colorazione pallida della cute con estremità cianotiche (violacee): quest'ultimo reperto non è però costante;

-pupille midriatiche, fisse, non reagenti allo stimolo luminoso: si tratta di un segno non attendibile (anche alcuni farmaci possono indurre la midriasi) e comunque tardivo, espressione del danno ischemico-ipossico cerebrale che non può quindi comparire nelle primissime fasi dell'arresto. Non si deve perciò attendere la comparsa della midriasi per iniziare le manovre rianimatorie.

Tecniche di rianimazione cardiopolmonare

Tentativi di rianimare vittime di arresto cardiorespiratorio datano circa 6000 anni. Già nella Bibbia veniva descritto un intervento di rianimazione respiratoria con la tecnica del "bocca a bocca". Nel 1892, Maas descriveva l'uso della compressione sternale esterna per il trattamento di un arresto cardiaco indotto dal cloroformio. È però solo dal 1960 che viene proposta l'associazione delle due tecniche di assistenza ventilatoria (bocca a bocca o similari) e circolatoria (massaggio cardiaco esterno) con un'ampia documentazione che ne comprova l'efficacia. Da allora tutto il personale sanitario viene preparato a fronteggiare situazioni di emergenza e più recentemente i corsi di preparazione sono stati estesi anche a personale non qualificato.

La percentuale di sopravvivenza dei soggetti colpiti da arresto cardiaco improvviso dipende primariamente dal tempo che intercorre tra l'evento e la messa in atto delle manovre rianimatorie. Altri importanti fattori che incidono sul risultato sono: lo stato di salute precedente del soggetto, l'età e il tipo di arresto (fibrillazione ventricolare asistolia, ecc.).

Lo scopo delle manovre rianimatorie è di garantire una sufficiente ossigenazione e circolazione del sangue per preservare gli organi nobili (cervello e cuore in particolare) dal danno derivante dal mancato arrivo di ossigeno. Affinchè l'intervento del soccorritore risulti efficace è indispensabile che primariamente il soggetto sia sempre posizionato supino su una superficie rigida che faciliterà la compressione del torace, che le manovre siano attuate non appena sia accertato l'arresto cardiocircolatorio e che tali manovre non siano mai interrotte se non per pochi secondi.

Per facilitarne la memorizzazione, le manovre di rianimazione cardiopolmonare vengono indicate dalle lettere A, B, e C che derivano dalle parole inglesi Airway (vie aeree), Breathing (respirazione) e Circulation (circolazione).

A (Airway). Disostruzione delle vie aeree: affinché la respirazione artificiale risulti efficace è assolutamente indispensabile che le vie aeree siano pervie. La tripla manovra di pervietà delle vie aeree consiste nella:

- iperestensione del capo;
- apertura della bocca;
- sublussazione della mandibola con sollevamento del mento.

Questa triplice manovra evita l'ostruzione delle vie aeree causata dalla caduta della lingua che si verifica in tutti gli individui privi di coscienza per riduzione del tono dei

muscoli faringei. Particolare cautela nell'esecuzione della manovra di iperestensione del capo deve essere prestata nei soggetti con problemi alla colonna cervicale per la possibilità di provocare lesioni del midollo spinale o danni alle strutture vascolari del collo. In alcune situazioni le vie aeree possono essere ostruite da protesi dentarie, sangue, vomito, ecc. che bisogna rimuovere manualmente (si raccomanda l'uso di guanti protettivi) o con l'ausilio di un aspiratore per garantire una completa pervietà delle stesse.

B (*Breathing*). *La ventilazione artificiale:* il metodo più semplice ed immediato di ventilazione ed ossigenazione del soggetto in arresto è la ventilazione bocca a bocca. Dopo essersi assicurati della pervietà delle vie aeree il soccorritore deve procedere nel seguente modo:

- effettua una profonda inspirazione;
- appoggia le proprie labbra a quelle del soggetto in modo da garantire una buona tenuta (l'interposizione di un fazzoletto o di una garza è fortemente raccomandata);
- espira energicamente e controlla l'espansione del torace dell'individuo dopo averne tappato il naso con una mano;
- si allontana il volto per facilitare l'inspirazione passiva dalle vie aeree.

L'aria espirata dal soccorritore contiene una percentuale di ossigeno inferiore a quella atmosferica (18 vs 21%), ma comunque sufficiente per prevenire i danni ipossici cerebrali.

La frequenza di insufflazione deve essere prossima a quella fisiologica (14-16 atti per minuto nell'adulto). Nel bambino andrà ovviamente ridotta la quantità di aria insufflata e la frequenza di ventilazione sarà aumentata in funzione dell'età (sino a 40 atti al minuto nel

neonato).

Se la bocca dell'infortunato non è agibile per lesioni da traumi si deve effettuare una ventilazione bocca (del soccorritore)-naso (del soggetto).

Nei neonati spesso si opta per una ventilazione bocca a bocca-naso.

Oggi la respirazione bocca a bocca effettuata dai soccorritori è sostituita da presidi che si interpongono tra il paziente e il soccorritore: la cannula orofaringea doppia di Safar che elimina il problema della caduta della lingua ed evita il contatto con le labbra del soggetto; la maschera facciale semplice con un sistema insufflativo e una valvola espiratoria protettiva per il soccorritore; in ambiente ospedaliero il pallone autoespansibile con maschera e cannula orofaringea singola di Guedel o Berman rappresenta l'equipaggiamento ideale per la rianimazione cardiopolmonare. La maschera viene applicata al volto del soggetto e trattenuta da una mano del soccorritore che nel contempo mantiene iperestesa la testa dell'infortunato; con l'altra mano il soccorritore procede alla insufflazione di aria mediante compressione ritmica del pallone. Non è necessario rimuovere il pallone durante la espirazione in quanto il sistema di ventilazione è munito di apposita valvola espiratoria. L'arricchimento della miscela di gas insufflati con ossigeno tramite la connessione ad una fonte di erogazione di questo gas medicale è fortemente raccomandata per il miglioramento delle performances dell'assistenza vitale di base.

C (*Circulation*). *Il massaggio cardiaco esterno (MCE):* il massaggio cardiaco esterno o compressione del torace, deve essere praticato contemporaneamente alle tecniche di ventilazione artificiale; la ventilazione artificiale permette all'ossigeno di raggiunge-

re il sangue a livello polmonare, il MCE spinge il sangue ossigenato verso gli altri organi, in particolare verso il cervello. Si ricorda che per eseguire tale manovra, il paziente deve essere già stato posizionato supino, su una superficie rigida. La posizione supina, con gli arti inferiori sollevati (per esempio sostenuti da una sedia o da un secondo soccorritore) per evitarne l'inutile perfusione, non risulta più strettamente raccomandata. Questa posizione (definita anti-shock) dovrebbe invece essere impiegata in tutte le condizioni di marcata ipotensione a cuore battente.

Anatomicamente il cuore si trova tra due strutture rigide: la colonna vertebrale posteriormente e lo sterno anteriormente. Il flusso ematico prodotto dal massaggio cardiaco esterno risulterebbe come conseguenza sia della diretta compressione del cuore, schiacciato tra le due strutture rigide, sia dalle variazioni di pressione intratoracica causate dai movimenti della gabbia: in tal modo si ottiene l'eiezione di una certa quantità di sangue che, pur essendo nel migliore dei casi solo 1/3 di quella normalmente espulsa da un cuore battente sano, è sufficiente per garantire una minima perfusione degli organi nobili. L'elasticità della gabbia toracica infatti assicura la riespansione del torace ed il ritorno venoso con un efficace riempimento del cuore per la successiva eiezione.

La tecnica del massaggio cardiaco può essere descritta come segue: normalmente il soccorritore si pone in ginocchio al lato del soggetto sdraiato per terra, appoggiando il palmo delle mani sovrapposte sulla metà inferiore dello sterno-2 dita sopra il suo margine inferiore premendo con una certa forza in modo deciso così da abbassare lo sterno di almeno 3-5 cm. Si raccomanda di esercitare la pressione il più possibile verticalmente,

scaricando sulle braccia diritte il peso del proprio tronco eseguendo il movimento con le anche. Nei pazienti adagiati su letti, barelle o lettini radiologici la tecnica di massaggio rimane quella usuale posizionandosi inginocchiati sul letto o in posizione laterale più elevata con un gradino di rialzo, in modo da poter mantenere le braccia estese e verticali sullo sterno durante la manovra di compressione toracica.

La frequenza di compressione deve essere vicina alla frequenza cardiaca fisiologica e cioè tra 80 e 100 cicli al minuto. Se il soccorritore è unico, dovrà effettuare 2 insufflazioni seguite da 15 compressioni sternali; se i soccorritori sono due, ad una insufflazione seguiranno 5 compressioni. Il massaggio cardiaco esterno è molto faticoso per cui è consigliabile l'alternanza tra i due soccorritori circa ogni 2 minuti. Le manovre rianimatorie andranno continuate ad oltranza sino a quando l'infortunato non avrà ripreso un'attività cardiaca e respiratoria spontanea oppure sarà intervenuto personale sanitario specialistico per continuare il trattamento con le manovre di ALS (Advanced Life Support).

Una manovra che qualche volta permette di convertire una aritmia (per esempio una tachicardia ventricolare o una bradicardia spiccata) in un ritmo sinusale normale è rappresentata dal pugno sul torace. Prima ancora di iniziare qualsiasi manovra rianimatoria si può provare a colpire il terzo inferiore dello sterno con un colpo secco della mano a pugno. La percussione del precordio è in grado, talvolta, di generare un impulso elettrico che può interrompere il fenomeno patologico, favorendo la ripresa dell'attività cardiaca spontanea. Se non ricompare il polso carotideo, è opportuno iniziare immediatamente le classiche manovre di rianimazione cardiopolmonare (RCP).

Nella RCP la valutazione della ripresa del ritmo va eseguita dopo il primo minuto e successivamente circa ogni minuto per un tempo non superiore ai 10 secondi, mentre la

chiamata del personale specialistico (Anestesta-Rianimatore), per iniziare il trattamento ALS, andrà fatta appena possibile, quando è stata rilevata l'assenza dei segni vitali.

MATERIALE PER ASSISTENZA PUNTO "A" (Airway)

- Cannula orofaringea (tipo Mayo) 3 misure
- Sonda di aspirazione 3 misure
- Raccordo biconico di connessione con tubo aspiratore
- Laringoscopio 3 lame
- Tubi endotracheali 4 misure (2 adulti – 2 bambini)
- Lubrificante per tubi endotracheali
- Mandrino flessibile per tubo tracheale 3 misure
- Pinza di Magyll
- Siringa per cuffiaggio tubo tracheale
- Set per cricotiroidotomia o minitracheotomia d'urgenza.

MATERIALE PER ASSISTENZA PUNTO "B" (Breathing)

- Cavo di connessione con flussimetro O₂
- Mascherina O₂ con *reservoir bag*
- Pallone manuale autoespansibile di rianimazione con sacca di riserva (tipo Ambu)
- Maschera per pallone 3 misure
- Corrugato di connessione con tubo (*catheter Mouth*).

MATERIALE ASSISTENZA PUNTO "C" (Circulation)

- Laccio emostatico
 - Agocannula 3 misure (20 – 18 – 16)
 - Otturatore agocannula 3 misure
 - Rubinetto 3 vie
 - Deflussore per fleboclisi
 - Aghi sterili 3 misure
 - Spremisacca a pressione
 - Siringhe 2 ml
 - Siringhe 5 ml
 - Siringhe 10 ml
 - Siringhe 50 ml.
-

Lipotimia

Una perdita di conoscenza di breve durata causata dalla temporanea diminuzione dell'afflusso di sangue, e quindi di ossigeno, al cervello è definita lipotimia.

Tale evento è spesso preceduto da un corollario di sintomi definito genericamente come "malore", costituito da instabilità e perdita di equilibrio, pallore del viso, cute fredda e improvvisa sudorazione. Il soggetto deve essere posizionato supino in modo da favorire la perfusione cerebrale e può risultare utile anche sollevare le gambe e allentare gli indumenti troppo stretti. In caso di perdita di coscienza, con respirazione e circolazione conservate, è consigliato sistemare il soggetto in posizione di sicurezza. Se entro pochi minuti la persona non riprende coscienza, è necessario chiamare il sistema di soccorso specialistico preposto, potendosi anche trattare di un grave problema dell'encefalo dovuto ad un'ischemia o ad un'emorragia cerebrale.

La posizione di sicurezza serve ad evitare che un soggetto in stato di incoscienza possa inalare materiale gastrico. Infatti quando si ha una perdita di coscienza i riflessi di protezione delle vie aeree (tosse e deglutizione) sono inadeguati e pertanto si verifica frequentemente penetrazione di materiale acido rigurgitato dallo stomaco nelle vie aeree con conseguenti gravi polmoniti "da ingestione". È pertanto precauzione indispensabile porre un soggetto incosciente in posizione di sicurezza per favorire la fuoriuscita dalla bocca di un eventuale vomito o rigurgito, dopo essersi assicurati della presenza del polso e del respiro. In caso contrario andranno iniziate le manovre rianimatorie secondo lo schema A, B e C precedentemente trattato. Per porre l'infortunato in posizione di sicurezza bisogna:

- inclinare la testa del paziente verso il lato destro iperestendendola in modo che le vie respiratorie restino libere;

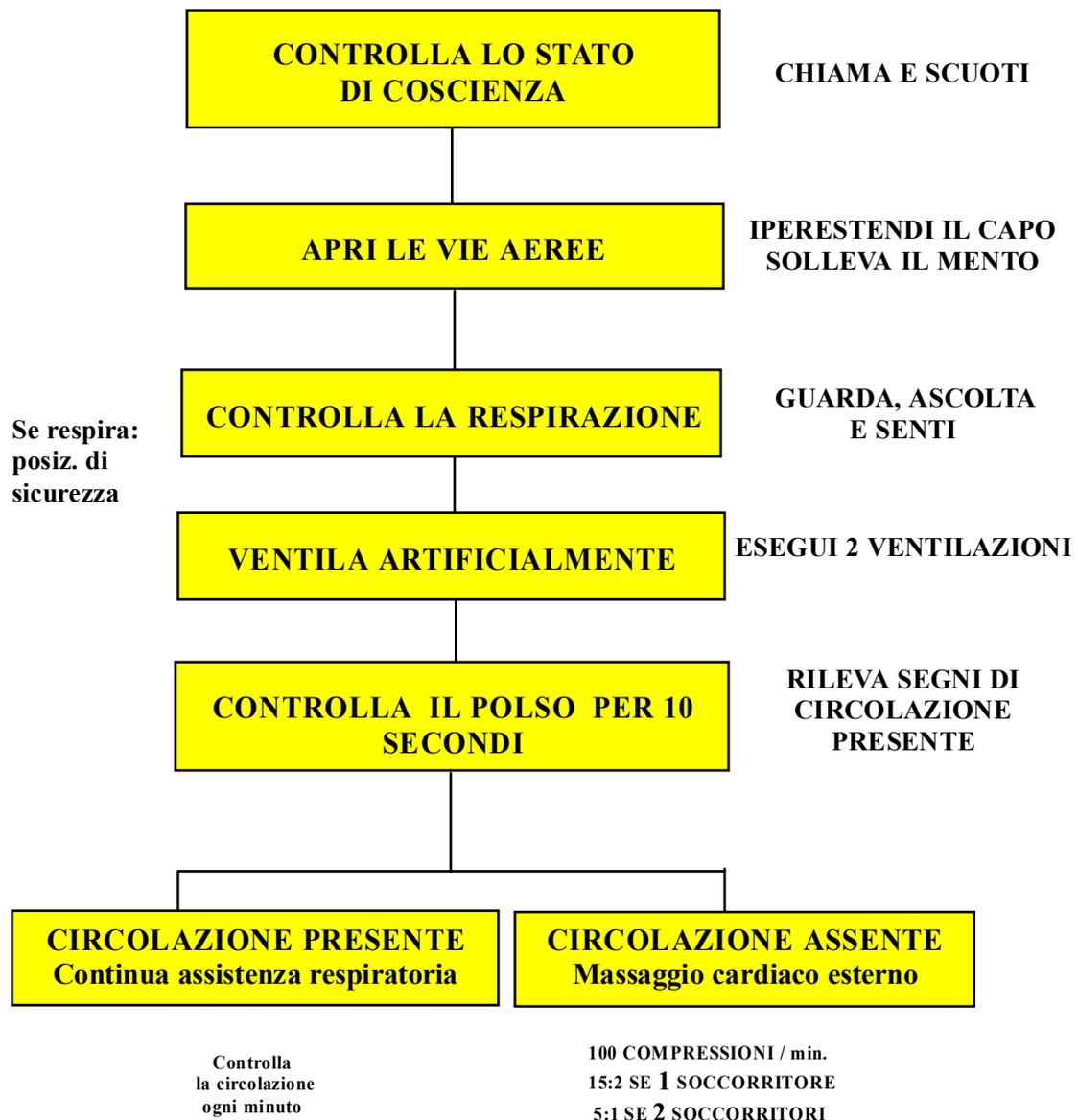
- allentare gli indumenti per favorire la respirazione;
- inserire la mano sinistra della persona sotto le natiche con il palmo rivolto verso l'alto, con gamba e braccio omolaterali estesi;
- appoggiare il braccio destro sul torace e flettere l'arto inferiore destro appoggiandolo sul sinistro;
- sorreggere la testa con una mano, afferrare gli abiti a livello dell'anca destra e fare ruotare dolcemente il paziente verso il soccorritore;
- posizionare le braccia piegate e le gambe con le caviglie sovrapposte;
- mantenere la testa iperestesa per la pervietà delle vie aeree.

Crisi epilettiche

La crisi epilettica è dovuta ad una irritazione della corteccia cerebrale prodotta da diverse cause e si manifesta con perdita improvvisa della coscienza, crisi convulsive, mascella serrata, bava alla bocca, rotazione degli occhi verso l'alto e cianosi da anossia per spasmo dei muscoli respiratori. In questi casi il principale compito del soccorritore è teso ad impedire che il soggetto con le convulsioni arrechi del male a se stesso e a salvaguardare le sue funzioni vitali secondo il noto protocollo A, B e C. Importante è anche evitare lesioni della lingua da morso per spasmo inserendo tra i molari un oggetto di plastica dura, quale una cannula di Guduel (non utilizzare oggetti metallici che possono danneggiare i denti), e prevenire lesioni alla testa, mantenendo il capo appoggiato sopra un panno morbido.

Alla fine della crisi convulsiva il soggetto, ancora incosciente, si troverà in un profondo stato di prostrazione. Sarà quindi opportuno girarlo in posizione di sicurezza e attendere l'arrivo dei soccorsi specialistici preposti per il suo successivo trattamento specifico.

BASIC LIFE SUPPORT (BLS) PER ADULTI



Attiva i soccorsi specialistici appena possibile per iniziare ACLS!

Algoritmo per: DISSOCIAZIONE ELETTROMECCANICA

SEQUENZE RCP (5:1)

CONSIDERA ed eventualmente tratta:

Ipossia grave da ostruzione vie aeree
 Pneumotorace iperteso
 Ipovolemia marcata
 Infarto miocardico massivo
 Embolia polmonare massiva
 Tamponamento cardiaco
 Acidosi grave
 Overdose/intossicazioni
 Ipotermia severa
 Diselettrolitemia importante

C
O
N
S
I
D
E
R
A

- INTUBAZIONE
- ACCESSO VENOSO: Fisiologica 100 ml
(compresa giugulare esterna)
(non sospendere manovra di RCP per più di 15 / 30 sec.)

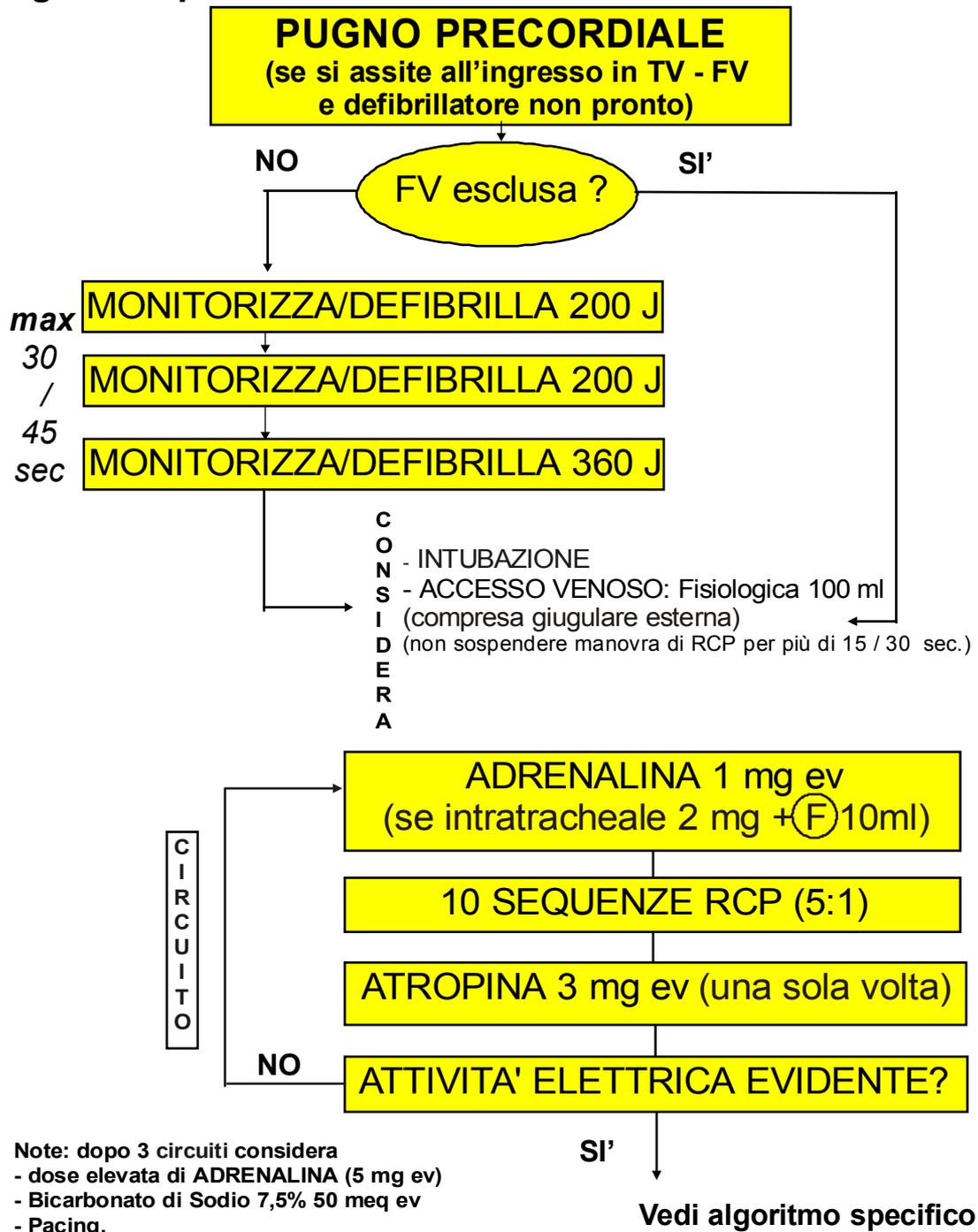
ADRENALINA 1 mg ev
 (se intratracheale 2 mg + (F)10ml)

10 SEQUENZE RCP (5:1)

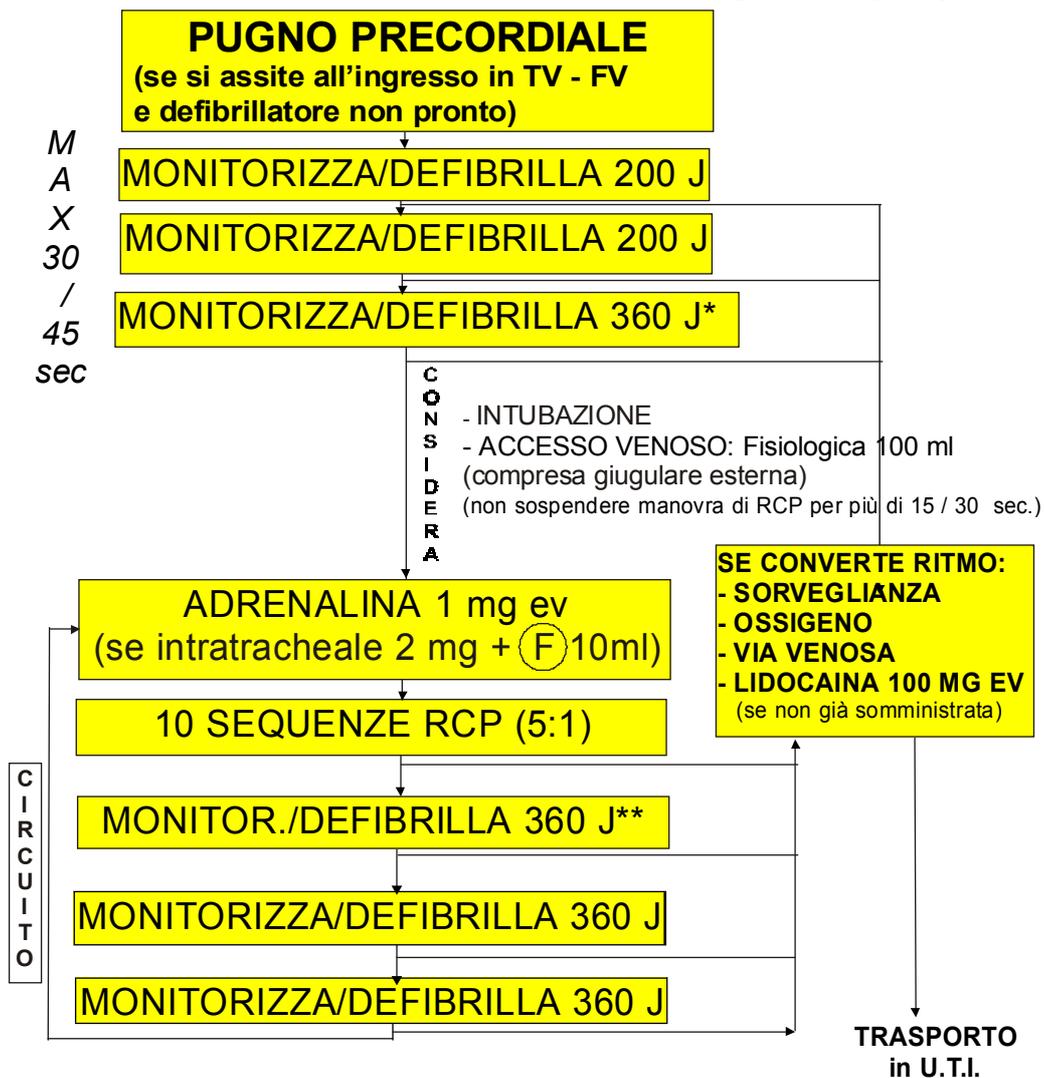
C
I
R
C
U
I
T
O

Note: dopo 3 circuiti considera
 - dose elevata di ADRENALINA (5 mg ev)
 - Bicarbonato di Sodio 7,5% 50 meq ev.

Algoritmo per: ASISTOLIA



Algoritmo per: Fibrillazione Ventricolare (FV) o Tachicardia Ventricolare senza polso (TV)



Note: dopo 3 circuiti considera

- dose elevata di ADRENALINA (5 mg ev)
- Bicarbonato di Sodio 7,5% 50 meq ev
- Pacing.

Bibliografia

The diagnosis and management of anaphylaxis. American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology/Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. 1998 Jun. 63 pages.

Cohan RH, et al. Treatment of adverse reactions to radiographic contrast media in adults. *Radiol Clin North Am.* 1996 Sep; 34(5):1055-76. Review. PMID: 8784396; UI: 96378833.

Halpern JD, et al. Patient allergies: role in selective use of nonionic contrast material. *Radiology.* 1996 May; 199(2):359-62. PMID: 8668778; UI: 96202769.

Siegle RL, et al. The use of iohexol in patients with previous reactions to ionic contrast material. A multicenter clinical trial. *Invest Radiol.* 1991 May; 26(5):411-6. PMID: 2055737; UI: 91276726.

Thomsen HS, et al. Adverse effects of contrast media: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1998 Oct; 19(4):313-24. Review. PMID: 9804445; UI: 99019590.

Thomsen HS, et al. Treatment of the adverse effects of contrast media. *Acta Radiol.* 1998 May; 39(3):212-8. Review. PMID: 9571931; UI: 98233424.



SIRM
SEZIONE DI STUDIO DI ETICA
DEONTOLOGIA E RADIOLOGIA FORENSE

Presidente: O. TAMBURRINI

Consiglieri: A. CAZZULANI
F. DE FERRARI
D. FIERRO
P. TERROSI VAGNOLI

La normativa vigente per l'uso dei mezzi di contrasto organo-iodati e paramagnetici per via iniettiva: considerazioni etiche, deontologiche e medico-legali.

O. Tamburrini*

F. De Ferrari**

* Ordinario di Radiologia, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro

** Ordinario di Medicina Legale, Università degli Studi di Brescia.

I mezzi di contrasto (m.d.c.) sono i prodotti farmaceutici di più largo impiego a livello mondiale: tale considerazione lascia chiaramente intendere il perché particolare attenzione al problema sia rivolta tanto dall'Industria, per la ricerca nel settore e per i costi, che dai Medici Radiologi, per le possibili reazioni avverse al farmaco e per l'identificazione e la definizione di una prassi operativa idonea ed omogenea.

Gli ultimi venti anni rappresentano l'epoca d'oro dello sviluppo della diagnostica per immagini non solo dal punto di vista tecnologico ma anche dal punto di vista dell'evoluzione dei "materiali" (= mezzi di contrasto) impiegati. E' d'altro canto indubbio che i flussi diagnostici in ogni settore clinico sono stati modificati e semplificati con obiettivo di diagnosi precoce ed accurata e con significativa riduzione dell'invasività delle metodiche e dei rischi per il paziente.

Nel sottolineare che la conoscenza della normativa vigente è un fondamentale presupposto per un giusto, sereno ed equilibrato inquadramento della problematica, in pieno accordo con quanto affermato, nel 1995, dal Royal College of Radiologists si precisa che "...*the practice of medicine is inseparable from risk...*" e che "...*risk will differ between medical specialities...*".

L'esercizio della professione di Medico Radiologo costituisce attività sanitaria ad alto rischio tenuto conto di alcuni interventi di tipo diagnostico-terapeutico e del frequente impiego di m.d.c., impiego che va considerato come pratica invasiva, tra l'altro giuridicamente lecito solo se giustificato ed eseguito previa acquisizione di valido consenso informato.

Va precisato e sottolineato che il settore dei m.d.c. uro-angiografici e per risonanza magnetica ha conosciuto un enorme sviluppo sia quantitativo che qualitativo. L'esplosione numerica delle indagini di diagnostica per immagini (es., Tomografia Computerizzata e Risonanza Magnetica), la disponibilità di materiali e prodotti innovativi per indagini cardio-angiografiche, la diffusione crescente della Radiologia Interventistica sono i fattori determinanti il significativo incremento nell'uso dei mezzi di contrasto. Lo scenario è stato comunque modificato anche in virtù dell'introduzione e della diffusione, grazie all'impegno dell'Industria, dei mezzi di contrasto uro-angiografici a bassa osmolarità. Il mercato italiano si sta evolvendo verso l'utilizzo pressochè sistematico dei m.d.c. a bassa osmolarità per uso uro-angiografico: scelta questa vantaggiosa dal punto di vista della "sicurezza" farmaco-

logica, ma che comporta comunque elevata spesa sanitaria.

La scelta del mezzo di contrasto più idoneo, per il singolo caso clinico, è inequivocabilmente demandata allo Specialista Radiologo: solo questi, infatti, sulla base della personale esperienza, delle conoscenze scientifiche e dopo valutazione del rapporto costo/beneficio, è in grado di scegliere il m.d.c. da impiegare nello svolgimento dell'*atto medico radiologico*. Il Medico Radiologo che deve ricorrere all'uso di un m.d.c. organo-iodato per formulare una diagnosi e/o per una procedura interventistica ha il diritto/dovere di utilizzare il farmaco che ritiene meglio indicato, per il singolo caso clinico, sulla base di una scelta fondata sulla valutazione comparativa dei vari prodotti che tenga conto della sicurezza d'impiego, dell'efficacia diagnostica e dei vantaggi economici. È ovvio che nessun problema di natura puramente economica potrebbe mai giustificare e condizionare la scelta di un prodotto, solo perchè meno costoso, ma gravato da più elevati e documentati rischi di complicanze. Resta logicamente doveroso, dal punto di vista etico, deontologico e medico-legale, il rispetto assoluto della tutela della vita e dell'integrità del paziente, che non può tollerare alcuna incertezza o deflessione di fronte a qualunque suggestione di ordine economico. Quindi, anche laddove non ricorrano condizioni note che possono far temere maggiori probabilità di reazioni avverse, appare giustificato ed opportuno dare informazione al paziente sulla possibilità di scelta tra mezzo ionico e non ionico nell'ottica di una generale minore ricorrenza di incidenti nell'impiego di quest'ultimi, per permettergli di scegliere - sopportandone eventualmente il maggior onere economico - un mezzo che gli studi sinora condotti consentono di ritenere più affidabile sotto tale aspetto.

La maggiore, sempre crescente, attenzione alle problematiche medico-legali, unita alla mancanza di indicazioni operative chiare e definite con conseguente ampia possibilità interpretativa, ha determinato l'instaurarsi di una situazione confusa ed anarchica, variabile da ospedale ad ospedale, con il ricorso ingiustificato ad una pletera di accertamenti preliminari non collegati in alcun modo alla valutazione del singolo caso clinico, con altissimo onere economico a carico del S.S.N. e dei cittadini. In questo atteggiamento *difensivo*, la pletera di esami ematochimici preliminari è sentita come "liberatoria": in realtà, non "libera" nessuno, determinando, inoltre, come già detto, significativo incremento della spesa sanitaria globalmente considerata (costi diretti ed indiretti). In altre parole, l'attenzione è stata spostata da ciò che era realmente opportuno e necessario per il singolo caso clinico a ciò che poteva, in qualche modo, mettere al riparo il Medico Radiologo da eventuali coinvolgimenti giudiziari. Da un censimento eseguito nel Territorio Nazionale sono emersi dati significativi tra cui pare opportuno segnalare che solo una minima percentuale di centri discrimina, nella fase preliminare, tra i vari tipi di esami con m.d.c. e che la richiesta stessa di esami ematochimici e strumentali preliminari, molto eterogenea, non è in alcun modo influenzata dal tipo di m.d.c. utilizzato (uro-angiografico o per risonanza magnetica). L'esame laboratoristico richiesto con maggiore frequenza risulta essere la creatininemia (97%), mentre l'esame specialistico strumentale è risultato essere l'elettrocardiogramma (60%): solo il 33% dei Centri coinvolti nel censimento richiede la relazione clinica da parte del Medico Curante, e tanto nonostante che già la circolare n. 64 del 1979 ne segnalasse l'utilità.

Fatte queste brevi premesse tese a sottolineare le situazione operativa, dinnanzi al radicale mutamento della situazione scientifica – con la documentata superiore tollerabilità generale e locale dei m.d.c. non ionici nei confronti degli ionici, evidente in tutti gli studi comparativi preclinici e clinici - e le diffusione dei sistemi a Risonanza Magnetica, recentemente il Ministero della Sanità ha proposto un adeguamento della situazione normativa con la diffusione di una nota sul tema dell'impiego dei mezzi di contrasto, anche sulla base dei risultati prodotti da un Gruppo di Lavoro Intersezionale SIRM-AINR. Le circolari ministeriali n. 81 del 9/9/75 e n. 64 del 28/9/1979 prendevano, infatti, in considerazione le reazioni avverse da m.d.c. iodati considerandoli una classe omogenea. Già nel 1992, comunque, sul Bollettino di informazione sui Farmaci anno XVI n. 8, veniva ribadito che la frequenza sia dell'insieme delle reazioni avverse che di quelle gravi erano minori per i m.d.c. non ionici.

La **nota del Ministero della Sanità del 17.9.1997**, con oggetto *“Mezzi di contrasto organoiodati e paramagnetici per via iniettiva”*, viene di seguito riportata.

“Le problematiche sulle controindicazioni e precauzioni precedenti e concomitanti all'utilizzo di mezzi di contrasto organoiodati e paramagnetici sono state oggetto di approfondita analisi, anche da parte del Consiglio Superiore di Sanità, in relazione ai più recenti sviluppi scientifici del settore e con riferimento all'esigenza di contenimento della spesa sanitaria, obiettivo raggiungibile attraverso l'eliminazione di procedure e test diagnostici che non hanno più ragione di essere mantenuti.

Si è rilevato infatti che, nel corso degli ultimi 15 anni, sono progressivamente entrati in commercio e nella pratica clinica i

mezzi di contrasto organoiodati non ionici che risultano meglio tollerati a livello del sistema cardiovascolare, nervoso centrale e renale.

L'incidenza della comparsa di reazioni anafilattoidi, per le quali è stato proposto tra i fattori scatenanti la formazione di legami “macrocomplessi m.d.c. e proteine plasmatiche”, appare meno probabile con mezzi di contrasto non ionici per la trascurabile capacità degli stessi di legarsi alle proteine plasmatiche (nota degli AA.: i m.d.c. non ionici non contraggono significativo legame con le proteine plasmatiche come risulta dai test effettuati con il metodo della dialisi all'equilibrio, sia sul plasma di animali di laboratorio, sia su plasma e sieroalbumina umani).

I mezzi di contrasto non ionici sono oggi utilizzati in oltre il 95% delle indagini urografiche, angiografiche e di tomografia computerizzata.

I prodotti esa-iodati per uso colangiografico, per i quali si aveva maggiore incidenza di reazioni collaterali di tipo medio-grave, non solo più commercializzati a partire dall'anno 1995.

A seguito di questo radicale mutamento del settore è possibile configurare tre situazioni meritevoli di considerazione:

1. impiego di mezzi di contrasto di tipo ionico. Nell'utilizzo di tali mezzi di contrasto vanno adottate norme prudenziali, data la minore tollerabilità che caratterizza questi prodotti. Le norme prudenziali non vanno intese come ricorso acritico a vaste batterie di esami di laboratorio, ma come attenta analisi delle condizioni dei pazienti su base clinica ed anamnestica (pazienti a comprovato rischio allergico, pazienti portatori di gravi forme di insufficienza epatica o renale o cardio-vascolare o di paraproteinemia di Waldenström o di mieloma multiplo);

2. impiego di mezzi di contrasto di tipo non ionico. Tali mezzi di contrasto presentano una tollerabilità molto elevata, dimostrata da una larghissima esperienza internazionale. Anche in questo caso, tuttavia, sono da considerare a rischio potenziale i pazienti con gravi forme di insufficienza epatica o renale o cardiovascolare e con paraproteinemia di Waldenström o con mieloma multiplo. Tali casi sono da valutare di concerto da radiologo e medico curante;

3. impiego di mezzi di contrasto paramagnetici. Tali mezzi di contrasto sono una categoria di farmaci totalmente differente rispetto alle precedenti. I piccoli volumi iniettati e le diverse caratteristiche farmacologiche permettono tranquillità di impiego, pur tenendo in considerazione i rischi generici di ipersensibilità, caratteristici di ogni formulazione iniettabile.

Tenuto conto delle suesposte situazioni si ritiene:

- che la valutazione clinico-anamnestica di ciascun paziente da sottoporre ad indagine con mezzi di contrasto da parte del medico curante, che richiede l'esame, e da parte del radiologo, che esegue l'esame, rappresenti per la prevenzione il momento più importante;

- che il ricorso abituale, in ogni paziente, a batterie di esami/procedure diagnostiche predefinite, non abbia indicazione ai fini di prevenire incidenti da mezzi di contrasto. Test laboratoristici e procedure diagnostiche sono indicati per definire nei pazienti a rischio il grado delle condizioni patologiche di cui ai punti 1) e 2).

Sulla base anche di quanto ritenuto dal Consiglio Superiore di Sanità si fa presente inoltre:

- che non è di per sé necessaria la presenza fisica dell'anestesista rianimatore per l'esecuzione di esami contrastografici organo-

iodati idrosolubili o paramagnetici;

- che tuttavia è opportuna la consultazione preventiva con l'anestesista e la sua disponibilità in caso di pazienti a rischio, come precedentemente definiti;

- che per l'esecuzione di esami cardiografici deve essere garantita l'immediatezza e la tempestività dell'intervento dell'anestesista rianimatore in caso di necessità;

- che è indispensabile la disponibilità immediata dei presidi e dei medicinali idonei, già precedentemente indicati nell'allegato alla circolare n. 64 del 28.9.1979, in tutti i servizi radiologici ove siano praticati esami con mezzi di contrasto iodati per via endovasale.

Si rappresenta, infine, l'esigenza che le unità sanitarie locali e le aziende ospedaliere e gli istituti ed enti di cui all'art. 4 del D. Leg.vo 502/92 e successive modificazioni promuovano, nell'ambito dei programmi di aggiornamento professionale del personale medico che svolge attività specialistica di radiodiagnostica, nonché attività di radiodiagnostica complementare all'esercizio clinico (nota degli AA.: ai sensi dell'art. 4 del D. del 21.2.1997 G.U. 29.3.1997) e che operi in servizi ove si eseguono o possono eseguirsi indagini con impiego di mezzi di contrasto organo-iodati per via endovasale, specifiche iniziative per l'aggiornamento obbligatorio sulle tecniche rianimatorie di emergenza (Life Support).

Si pregano le SS.LL., per quanto di competenza, di portare a conoscenza dei responsabili delle strutture sanitarie pubbliche e private e dei medici radiologi il contenuto della presente informativa".

Quindi, viene anche ufficialmente dal Ministero della Sanità preso atto che i mezzi di contrasto non ionici non rappresentano più significativa insidia farmacologica per le

proteine del plasma e si sottolinea che un **atteggiamento** più *paziente-orientato* sia da preferire a quello *esami-orientato* erroneamente determinato dalle abitudini precedenti.

Va comunque precisato che una circolare non ha il valore effettuale di una legge, di un ordine, di un regolamento, o di una disciplina, dalla cui sola inosservanza può scaturire un comportamento penalisticamente censurabile. Pur tuttavia, sebbene una circolare non abbia poteri vincolanti in assoluto per il giudice, tanto che la sua contraddizione non possa costituire automatica prova dell'allegata responsabilità professionale, sussistono pur sempre la possibilità ed il timore che la stessa possa essere interpretata e considerata come una norma codificata, o comunque un modello comportamentale da cui non potersi discostare.

Viene ulteriormente confermato che **non esistono controindicazioni assolute all'uso dei mezzi di contrasto organiodati**. Per quanto riguarda il morbo di Waldenström, caratterizzato dalla presenza in circolo di una componente monoclonale IgM, è riportato un unico caso di morte improvvisa, peraltro con m.d.c. colangiografico, dovuta al fatto che la specificità anticorpale dell'immunoglobulina monoclonale era diretta verso un determinante antigenico del m.d.c.

A proposito del mieloma, nel precisare che la diagnosi di mieloma è prevalentemente clinica, si segnala che gli incidenti da m.d.c. riportati in Letteratura sono particolarmente scarsi e che la gammopatie monoclonali sono abbastanza comuni e nel 97% dei casi benigne. Il rilievo all'elettroforesi di una componente monoclonale (CM) non è da considerare come sinonimo di mieloma. Infatti, l'elettroforesi del siero isolatamente considerata è un test poco specifico e poco sensibile nella diagnostica di laboratorio dei

mielomi. Il rapporto kappa/lambda è un test meno sensibile ma più specifico dell'elettroforesi nelle sieropatie per una componente monoclonale tranne che nei pazienti in trattamento chemioterapico.

Di particolare rilievo è, secondo quanto riportato nella circolare del 1997, l'esplicita affermazione che **il momento più importante per la prevenzione è la preliminare valutazione clinico-anamnestica di ciascun paziente**, di concerto tra medico curante e medico radiologo. Tale valutazione concertata può essere di non semplice attuazione in particolare negli esami eseguiti in via ambulatoriale: si ritiene a tale proposito che una apposita modulistica - come di seguito riportata - possa in qualche modo semplificare, ed anche garantire, lo svolgimento dell'atto medico radiologico. E tanto in considerazione del fatto che lo stato clinico del paziente e la sua anamnesi, anche farmacologica (farmaci beta-bloccanti, biguanidi, interleukine II), debbano essere ben conosciuti dal medico curante. Questi, a sua volta, profondo conoscitore dello stato clinico-anamnestico del paziente *deve* - e quindi, non può rifiutarsi !! - fornire al medico radiologo tutte le informazioni necessarie, non solo al fine della giustificazione dell'esame contrastografico proposto, ma anche della scelta del mezzo di contrasto più idoneo per il singolo caso clinico.

Solo nelle condizioni di urgenza indifferibile, che realizza quindi un vero e proprio stato di necessità, il predetto filtro valutativo può essere superato e tanto sempre che trattasi di effettivo stato di necessità non di diverse situazioni artificialmente rappresentate come tali.

È questo un aspetto di particolare importanza poichè sono tuttora disponibili ed in uso corrente i mezzi di contrasto di tipo ionico. Fermo restando la minore tollerabilità che ca-

ratterizza in assoluto questa categoria chimica di prodotti, anche in questo caso una norma prudenziale non va intesa come ricorso acritico alla vasta batteria di esami strumentali e di laboratorio, ma piuttosto come una più attenta analisi delle condizioni cliniche del paziente, da effettuarsi ad opera del medico curante e del medico radiologo. L'obiettivo deve essere quello di individuare le categorie di pazienti a rischio, come specificato nella circolare del 1997 e, con opportuni e mirati accertamenti laboratoristici ed eventualmente strumentali, definire l'entità della patologia.

Per quanto riguarda i mezzi di contrasto uro-angiografico di tipo non ionico, una larghissima esperienza internazionale ha documentato una tollerabilità molto elevata per una più spiccata neutralità della molecola. Anche in questo caso, pur considerando sempre i rischi generici di ipersensibilità che comunque possono essere determinati da qualsiasi formulazione iniettabile.

Si riafferma la difficoltà di previsione di incidenti da m.d.c. e si sottolinea il ruolo determinante che, a giusta ragione, assume il medico radiologo nella gestione del problema "mezzi di contrasto". Il medico radiologo, per la sua preparazione culturale e professionale, resta l'unico attore, con i conseguenti onori ed oneri, dell'atto medico proprio della sua specialità. Nel precisare, ai fini operativi, che i mezzi di contrasto non devono essere miscelati con altri farmaci, si sottolinea che la somministrazione di mezzo di contrasto deve e può essere effettuata solo da personale medico specializzato ai sensi del D. Lgs. 230/95, fatte salve le considerazioni riportate nel D. M.d.S. - MURST del 21.2.1997 G.U.29.3.1997, in tema di "Titoli e qualificazioni professionali richieste per l'esercizio professionale della radiodiagnostica, ...".

La nota ministeriale del 1997 contribuisce significativamente a ribadire il concetto dell'attività clinica del medico radiologo laddove, giustamente, coinvolge questo specialista, unitamente al medico curante, non solo nella valutazione clinico-anamnestica preliminare all'impiego di mezzo di contrasto, ma anche, per quanto di sua competenza, nell'eventuale impiego di tecniche rianimatorie di emergenza. È questo un aspetto di particolare delicatezza e complessità che vede, quindi, il medico radiologo posto in prima linea: d'altro canto, pare conseguenza scontata, logica poichè solo il medico radiologo, per la sua preparazione e per la sua esperienza professionale, è profondo conoscitore dei mezzi di contrasto. Già nel 1991, negli USA, è stato precisato che *"Il Medico Radiologo deve essere capace di riconoscere e differenziare i vari tipi di reazioni da mezzo di contrasto – possibili anche con i mezzi di contrasto a bassa osmolalità – per attuare rapidamente il trattamento più idoneo e specifico. Con questa conoscenza e con l'impiego di un limitato trattamento farmacologico, la gran parte delle reazioni avverse possono regredire del tutto e comunque viene nettamente ridotto il numero di quelle che da lievi possono divenire medie e poi gravi, fino alla morte del paziente"*. Il Royal College of Radiologist, nel 1995, nel precisare che **"alcuna sostanza deve essere iniettata senza che se ne conosca a fondo ogni aspetto"**, sottolinea anche la necessità per il Medico Radiologo, ma anche per tutto il Personale delle UU.OO. di Radiologia, di periodico addestramento nelle tecniche rianimatorie di base. E l'art. 12 del Capo IV del Codice di Deontologia Medica del 1998 in tema di Accertamenti diagnostici e trattamenti terapeutici cita che *"Prescrizione e trattamento terapeutico. Il medico è tenuto a una adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei*

farmaci, delle loro indicazioni, controindicazioni, interazioni e delle prevedibili reazioni individuali, nonché delle caratteristiche di impiego dei mezzi diagnostici e terapeutici e deve adeguare, nell'interesse del paziente, le sue decisioni ai dati scientifici accreditati e alle evidenze metodologicamente fondate”.

La circolare del MdS del 1997, sentito anche il parere del Consiglio Superiore di Sanità, sottolinea che tutti i radiologi e comunque tutti i medici che eseguono indagini con mezzo di contrasto iodato per via endovasale vengano esercitati nelle tecniche rianimatorie per far fronte sin dall'esordio ad eventuali reazioni avverse, anche gravi, con l'obiettivo di assicurare, con le opportune manovre di rianimazione e con i farmaci idonei, il mantenimento in vita del paziente fino all'arrivo del rianimatore. L'obiettivo quindi non è quello di sostituire il rianimatore ma di fare in modo che il radiologo sappia cogliere subito la comparsa e la gravità di una eventuale reazione avversa e sappia anche prestare il soccorso immediato per quanto di sua competenza – sappia cioè attuare le prime, essenziali, determinanti manovre di assistenza - e non resti pertanto inerte in attesa “passiva” che giunga il rianimatore che in molte realtà operative può impiegare anche alcuni minuti per sopravvivere in sala diagnostica.

La circolare stessa ribadisce che “non è di per sé necessaria la presenza fisica dell'anestesista rianimatore per l'esecuzione di esami contrastografici organo-iodati idrosolubili o paramagnetici”, chiarendo quindi che disponibilità dell'anestesista non significa presenza fisica dello stesso, ma lasciando comunque ad una “libera interpretazione” i concetti di “immediatezza e tempestività” in caso di necessità per l'esecuzione di esami cardio-angiografici. Resta logicamente inteso che l'impiego dei mezzi di contrasto organo-iodati per

indagini cardio-angiografiche può aver luogo esclusivamente laddove sia assicurata, se necessaria, l'immediata disponibilità delle necessarie attrezzature di rianimazione e del personale competente ad utilizzarle. In tutti i servizi radiologici ove siano praticati esami con mezzi di contrasto iodati per via endovasale devono essere presenti e disponibili immediatamente quei presidi e medicinali che l'esperienza ha dimostrati idonei (pallone Ambu, ossigeno, antistaminici, vasocostrittori, cortisonici...).

Per quanto riguarda l'**aggiornamento obbligatorio sulle tecniche rianimatorie di emergenza (Life Support)**, sulla base dei risultati prodotti dal Gruppo di Lavoro Intersezionale SIRM-AINR, è stato concordato e formalizzato un protocollo d'intesa **SIRM** (Società Italiana di Radiologia Medica) – **SIAARTI** (Società Italiana di Anestesia Analgesia e Terapia Intensiva), per la definizione e dei contenuti dei Corsi, considerando l'obiettivo degli stessi, e delle modalità di svolgimento. Il protocollo d'intesa è stato formulato con l'obiettivo primario, sulla base della circolare del 1997, di uniformare ed omogeneizzare in tutto il territorio nazionale i contenuti dei corsi stessi, e tanto al fine di assicurare a tutti i medici che adoperano i m.d.c. organo-iodati e paramagnetici un livello di preparazione uniforme, una sorta di “minimo comune denominatore” che possa assicurare il sereno svolgimento dell'atto medico radiologico alla luce delle normative vigenti.

Il contenuto dei corsi è di seguito riportato: per quanto essenzialmente pratico, non prescinde da una parte teorica indispensabile e preliminare al fine di analizzare ed illustrare la problematica in tutti i suoi aspetti, logicamente anche di quelli medico-legali, grazie alla partecipazione di qualificati esperti del settore scientifico-disciplinare.

Il contenuto del Corso di Aggiornamento

Life Support sulle “Tecniche rianimatorie di emergenza nelle reazioni avverse da mezzo di contrasto” ai sensi della Circ. del M.d.S. del 17.9.1997, concordato e definito nel protocollo d’intesa SIRM-SIAARTI è:

- 1) Test di autovalutazione.
- 2) Illustrazione ed obiettivi del Corso.
- 3) La normativa vigente: Circolare del M.d.S. del 17.9.1997.
- 4) Il Radiologo ed il D.Lgs. 230/95 (con particolare riguardo all’art. 111 Giustificazione delle prestazioni).
- 5) Il Consenso Informato.
- 6) La responsabilità del Medico Radiologo.
- 7) I mezzi di contrasto organo-iodati e paramagnetici per via iniettiva: stato dell’arte, fisiologia e farmacocinetica dei mezzi di contrasto.
- 8) Valutazione preliminare clinico-anamnestica.
- 9) La modulistica per le richieste di esame.
- 10) Le reazioni da mezzo di contrasto, incidenza, fattori di rischio, fisiopatologia, segni, trattamento.
- 11) Tecniche elementari di rianimazione, vie aeree e ventilazione artificiale, controllo polsi, massaggio cardiaco esterno, tecniche elementari nel bambino.
- 12) Esercitazioni pratiche.
- 13) Discussione.
- 14) Test di valutazione finale.

Corsi di apprendimento e di aggiornamento vengono svolti per tutti coloro che sono o che possono essere coinvolti nei soccorsi, e quindi non solo per i Medici. È parso quindi logico e scontato, se non pleonastico (Codice di Deontologia Medica 1998 Capo IV Art. 12 “Il medico è tenuto a una adeguata conoscenza della natura e degli effetti dei farmaci, delle loro indicazioni, controindicazioni, intera-

zioni e delle prevedibili reazioni individuali, nonché delle caratteristiche di impiego dei mezzi diagnostici e terapeutici e deve adeguare, nell’interesse del paziente, le sue decisioni ai dati scientifici accreditati e alle evidenze metodologicamente fondate”) precisare che il Medico Radiologo debba essere preparato ad una eventuale emergenza derivante dall’uso del m.d.c.

Nel sottolineare che, al fine della responsabilità medico-legale, tanto negli ospedali nordamericani che in Europa (Royal College of Radiologists e French Radiology and Medical Imagery Society) viene espressamente proposto che “*radiologist should regularly update their resuscitation techniques*”, i contenuti dei corsi sono limitati all’essenziale anche perché, come già detto, *lo spirito non è quello di sostituire il rianimatore, ma quello di mettere in condizione tutti i medici che adoperano i mezzi di contrasto di saper riconoscere, definire e quantizzare l’eventuale emergenza da reazione da m.d.c. per sapere correttamente eseguire le prime, ma essenziali e spesso determinanti, manovre, nell’attesa che giunga sul luogo di chiamata il rianimatore*. Si ribadisce quindi il concetto dell’assoluta necessità di un immediato trattamento di eventuali reazioni che presuppone specifica preparazione di base, assicurata dai corsi programmati. E tanto anche in considerazione dell’art. 7 del Capo II del Codice di Deontologia Medica del 1998 che in tema di Prestazioni di urgenza cita “*Obbligo di intervento. Il medico, indipendentemente dalla sua abituale attività, non può mai rifiutarsi di prestare soccorso o cure d’urgenza e deve tempestivamente attivarsi per assicurare ogni specifica ed adeguata assistenza*”.

La modulistica proposta per la richiesta di esame contrastografico con m.d.c. organo-io-

dato per via endovasale tiene conto di una serie di considerazioni che di seguito saranno analizzate e sono rappresentate da:

- valutazione preliminare clinico-anamnestica da parte del medico curante/prescrivente e del medico radiologo,
- informazione per il consenso e consenso,
- consultazione preventiva con l'anestesista nei pazienti a rischio,
- giustificazione all'indagine,
- programmazione ed esecuzione dell'esame.

Preliminarmente, va assicurata, ai sensi della normativa vigente, nei reparti radiologici, siano essi pubblici o privati, la presenza e la disponibilità immediata di quei presidi e medicinali che l'esperienza ha dimostrato idonei (pallone Ambu, ossigeno, antistaminici, vasocostrittori, cortisonici,...) per il trattamento immediato, da parte del medico radiologo, di eventuale reazione da m.d.c. Si precisa che è compito specifico del responsabile del servizio assicurare la disponibilità immediata del materiale in oggetto, così come la verifica periodica (quantità, scadenza...) dei farmaci e comunque che è buona regola per il medico radiologo operatore verificarne la presenza. Ancora, per quanto sia espressamente precisato che **“non è di per sé necessaria la presenza fisica dell'anestesista rianimatore per l'esecuzione di esami contrastografici organo-iodati idrosolubili o paramagnetici”**, è buona regola assicurare della disponibilità dello stesso laddove se ne presenti la necessità.

Per quanto riguarda gli esami cardio-angiografici **“l'immediatezza e la tempestività dell'intervento dell'anestesista rianimatore”** può essere assicurata solo dallo stesso, con ogni probabilità con la sua presenza fisica nel servizio radiologico.

Comunque, in linea generale, si ritiene che l'uso di mezzi di contrasto organo-ioda-

ti per vie endovasale possa aver luogo esclusivamente laddove sia assicurata l'immediata disponibilità delle necessarie attrezzature di rianimazione e del personale competente ad utilizzarle. E tanto perché lo spirito della circolare e dei corsi programmati non è quello teso a che il medico radiologo possa sostituire il rianimatore bensì, come ripetutamente precisato, che egli, cioè il medico radiologo, sappia riconoscere e trattare correttamente la reazione sin dal suo esordio, in attesa che, se necessario, nel luogo di chiamata sopraggiunga l'anestesista rianimatore.

Per quanto riguarda il problema della **giustificazione**, si precisa che è necessaria la giustificazione nel caso singolo cioè la valutazione comparata del beneficio che quell'individuo, con quella particolare sintomatologia e con quel circostanziato quesito clinico, può trarre dall'impiego della metodica contrastografica con r.i. a fronte del detrimento che potrebbe derivargli. Rientra questo problema nel vasto capitolo dell'*atto medico radiologico*: l'obbligo di ottimizzare la scelta metodologica, impiegando la tecnica che offre il massimo beneficio clinico con il minimo detrimento sanitario ed il minor costo economico, impone al medico radiologo non solo quindi la conoscenza del costo economico delle varie alternative ma anche e soprattutto una significativa crescita culturale ed un continuo aggiornamento che gli consentano, sulla base del quesito clinico, dell'anamnesi e dello “stato dell'arte” la scelta tecnico-metodologica più opportuna per il singolo caso clinico. Per quanto è ipotizzabile che continuerà l'abitudine del medico curante/prescrivente di aggiungere al quesito clinico l'indicazione della tecnica e delle metodologie e per quanto le disposizioni dettate anche dall'art. 111 del D.Lgs. 230/95 trovino difficoltà ad essere inserite nella pratica per rapporti deontologici e per vin-

coli amministrativi e/o economici, si precisa che la Direttiva EURATOM 97/43 cui l'Italia dovrà adeguarsi entro il 13.05.2000, in tema di giustificazione e di responsabilità, all'art. 5, valorizza ed accresce il ruolo del medico prescrivente.

La **valutazione preliminare clinico-anamnestica**, ai sensi della circolare del M.d.S. del 17.9.97, va effettuata di concerto dal medico curante/prescrivente, che richiede l'esame, e dal medico radiologo, che l'esegue: tale aspetto di concertazione risulta di non semplice attuazione in particolare nei pazienti ambulatoriali, ma comunque anche nei pazienti degenti negli ospedali e nelle case di cura. Si ritiene pertanto opportuna la raccolta dei dati anche in momenti cronologicamente separati, dapprima cioè dal medico curante/prescrivente e poi, anche alla luce dei dati da questi comunicati, dal medico radiologo nel pieno svolgimento del suo *atto medico*. È questo un momento di particolare importanza poiché si articola pienamente con la giustificazione all'esame ai sensi dell'art. 111 del D.Lgs. 230/95. Spetta infatti al medico radiologo, preso atto delle informazioni assunte direttamente dal paziente – per quanto il paziente stesso può specificatamente conoscere e comunicare –, dei dati clinico-anamnestici raccolti dal radiologo stesso direttamente dal paziente e già trasmessi dal medico curante, del quesito clinico e dell'indagine proposta, la scelta della metodica più idonea da impiegare, per il singolo caso clinico.

La **consultazione preventiva con l'anestesista** può essere eseguita, e documentata, nei pazienti definiti a rischio, anche sulla base delle considerazioni precedentemente esposte.

La scelta del mezzo di contrasto più idoneo al singolo caso clinico è inequivocabilmente demandata al singolo Specia-

lista Radiologo che resta l'attore unico ed ultimo di questo fondamentale processo. Negli USA, questo problema è stato definito come *an ethical dilemma*: la decisione del medico radiologo di usare sempre e comunque i mezzi di contrasto a bassa osmolalità deve tenere presenti aspetti multifattoriali (condizioni cliniche del paziente – “rischio” –, dati anamnestici, quesito clinico, costo economico). Considerando che i mezzi di contrasto a bassa osmolalità presentano significativi vantaggi in termini complessivi di “rischio”, pare ragionevole concludere, seppure in linea generale, che nei pazienti considerati “a rischio”, secondo la normativa vigente, i mezzi di contrasto a bassa osmolalità siano da preferirsi, così come per gli studi angiografici e cardiaci in particolare, laddove si prospettino procedure interventistiche. Per tutti gli altri pazienti, non “a rischio”, la scelta del m.d.c. resta individuale sempre tenendo presenti i *rischi generici di ipersensibilità possibili per ogni formulazione iniettabile*.

Prima di procedere all'indagine, in stretta connessione cronologica con il trattamento diagnostico e/o terapeutico, va raccolto il consenso previa opportuna, serena e veritiera informazione al paziente o al titolare del consenso stesso. Gli esami con m.d.c. sono da ritenersi esami invasivi, “a rischio”: rientrano quindi fra quelle attività medico-chirurgiche per le quali è necessario il **consenso informato**, ai sensi dell'art. 32 della Costituzione e dell'art. 32 del Codice Deontologico del 1998. Tralasciando in questa sede le modalità dell'informazione e sottolineando che questa resta indispensabile (esiste una sostanziale differenza tra un consenso “informato” e un consenso semplicemente “firmato”, che finirebbe per costituire mera dichiarazione liberatoria, priva di qualunque efficacia giuridica !!), lo stato di necessità

(art. 54 c.p.) costituisce l'unica deroga al principio della tassatività dell'acquisizione del consenso all'atto medico e legittima l'atto medico radiologico pur in assenza del consenso.

La modulistica proposta ribadisce il concetto che un atteggiamento clinico paziente-orientato per il medico radiologo sia da preferire a quello esami-orientato determinato dalle abitudini e dalla errate convinzioni precedenti (batterie di indagini di laboratorio e strumentali pre-esami con m.d.c. organo iodato endovasale senza alcuna correlazione con il singolo caso clinico, intese ed eseguite ai fini "liberatori" in tema di eventuale responsabilità professionale). L'attuale orientamento non esclude l'effettuazione di esami pre-contrasto: è logico e scontato che ai fini di un corretto inquadramento preliminare, da parte e del medico curante e del medico radiologo, e nella definizione del grading della patologia nei pazienti considerati "a rischio", alcuni esami mirati siano ampiamente indicati e giustificati.

La significativa riduzione della spesa sanitaria, unitamente alla netta riduzione dei disagi e dei costi complessivi per i pazienti, non determina alcuna rinuncia alla migliore prestazione sanitaria.

I mezzi di contrasto in risonanza magnetica si suddividono in tre grandi categorie in relazione al loro impiego nella pratica clinica: generali, orali, organospecifici. Al di là del rischio generico di ipersensibilità al farmaco, proprio di ogni formulazione iniettabile - come precisato nella circolare stessa - i piccoli volumi iniettati e le caratteristiche farmacologiche permettono tranquillità di impiego tanto che, anche nei foglietti illustrativi, non è indicata alcuna controindicazione assoluta né è espressamente richiesto alcune esame ematochimico preliminare.

Anche per l'uso dei mdc generali, l'in-

quadramento anamnestico preliminare è importante in particolare per quanto riguarda la predisposizione allergica (in tali soggetti l'incidenza di reazioni di ipersensibilità è maggiore).

Si ritiene, infine, che il medico radiologo, nell'impiego dei m.d.c. organo-iodati per via endovasale, possa e debba operare in modo giuridicamente regolamentato in modo chiaro ed aggiornato ai sensi delle normative vigenti e dell'evoluzione dei "prodotti" disponibili: egli potrà operare in modo sereno ed equilibrato, in piena armonia e con il medico curante/prescrivente che richiede l'esame e con l'anestesista-rianimatore, evitando ingiustificati addebiti e di incremento della spesa sanitaria senza alcun beneficio scientificamente documentabile per il paziente e di responsabilità civile e penale. Il medico radiologo deve, logicamente, acquisire ogni competenza necessaria nell'uso dei mezzi di contrasto ed aggiornarsi sull'evoluzione degli stessi: tale specifica competenza deve riguardare la giustificazione e l'indicazione all'esame contrastografico, la scelta più opportuna del m.d.c. per il singolo caso clinico ed il trattamento delle reazioni avverse da m.d.c., logicamente nei limiti della propria specialità, nel corretto svolgimento dell' **atto medico radiologico**.

In linea generale, quindi, poiché è **buona regola anticipare e non inseguire i problemi**, le **sequenze dell'utilizzo dei m.d.c. organo-iodati per via iniettiva** sono come di seguito sintetizzate:

- Corso di aggiornamento obbligatorio sulle tecniche rianimatorie di emergenza (Basic Life Support, come da protocollo d'intesa SIRM/SIAARTI).
- Giustificazione all'indagine proposta.
- Valutazione preliminare clinico-anamnestica.
- Test laboratoristici e consultazione pre-

ventiva con l'anestesista nei pazienti definiti a rischio.

- Informazione al paziente e consenso.
- Disponibilità immediata di presidi e medicinali per il trattamento di eventuale reazione da m.d.c.
- Disponibilità immediata delle risorse di rianimazione e del Personale competente.
- Esecuzione dell'indagine (osservazione costante del paziente durante l'iniezione del m.d.c. con accesso venoso mantenuto per almeno 30-45').

Modulo per richiesta di esame con m.d.c. organo-iodato per via iniettiva

(ai sensi della nota del M.d.S. del 17.9.1997)

Cognome.....Nome.....Nato/a il.....

Ricoverato/a c/o U.O.Cartella numero.....Ambulatoriale.....

Medico curante.....Recapito telefonico.....

Quesito clinico.....

Indagine proposta.....

Per la corretta valutazione clinico-anamnestica è indispensabile conoscere dati relativi a:

Comprovato rischio allergico a contrasti organo-iodati o ad altre sostanze	SI'	NO
Insufficienza epatica grave	SI'	NO
Insufficienza renale grave	SI'	NO
Insufficienza cardio-vascolare grave	SI'	NO
Anamnesi per mieloma	SI'	NO

Note

Trattamento in atto con farmaci (beta-bloccanti, biguanidi, interleukina)	SI'	NO
Assunzione di alcool, droghe	SI'	NO

.....
(Firma del Medico Curante)

Preso atto delle informazioni assunte direttamente dal paziente, dei dati clinico-anamnestici raccolti dal Medico Curante, del quesito clinico e dell'indagine proposta, si ritiene/non si ritiene di procedere all'esame..... con il m.d.c. di procedere ad ulteriori accertamenti.....

N.B. La consultazione preventiva con l'Anestesista è opportuna nei pazienti a rischio (comprovato rischio allergico, gravi forme di insufficienza epatica o renale o cardiovascolare, paraproteinemia di Waldenström o mieloma multiplo).

Consultazione preventiva con l'Anestesista effettuata	SI'	NO
Prescrizioni eventuali dell'anestesista.....		

.....
(Firma dell'Anestesista)

CONSENSO INFORMATO

Informato dell'indicazione clinica, delle modalità di svolgimento e delle eventuali complicanze e rischi connessi con l'esecuzione dell'indagine..... il paziente, ampiamente soddisfatto delle informazioni e dei chiarimenti ricevuti dal Prof./ Dott..... dichiara di acconsentire allo svolgimento della stessa.

.....
(Firma del paziente o del titolare del consenso)

.....
(data)

.....
(Firma del Medico Radiologo)

Bibliografia

- Beyer-Enke S.A., Zeitler E. Late adverse reactions to non-ionic contrast media: a cohort analytic study *Europ Radiol* 3:337-341, 1993
- Beynon H.L.C., Walport M.J., Dawson P. Vascular endothelial injury by intrasclerous contrast agents *Invest Radiol* 29:159-197, 1994
- Bettmann M.A., Heeren T., Greenfield A. et al Adverse Events with Radiographic Contrast Agents: Results of the SCVIR Contrast Agent Registry *Radiology* 203:611-620, 1997
- Bonomo L. Best use of contrast media in cardiovascular imaging and intervention *ICR* 98, New Delhi, 1998
- Bourne M. Clinical and economical implication in the selection and use of iodinated contrast agent *ICR* 98, New Delhi 1998
- Buccelli C. Tamburrini O. De Ferrari F. Feltrin G., Niola M. Problemi medico-legali dell'attività radiologica con mezzi di contrasto. In *Manuale di Radiologia Forense*. Ed. Mediserve, Napoli, 2000.
- Bush W.H., Swanson D.P. Acute Reactions to Intravascular Contrast Media: Types, Risk Factors, Recognition, and Specific Treatment *AJR* 157:1153-1161, 1991
- Cattaneo A.D. Rianimazione cardiorespiratoria nella pratica radiologica in *Rivisitiamo la Radiologia Tradizionale L'Urgenza in Radiologia* Ed. Monduzzi, Bologna, 1983
- Chiesa A., Del Maschio A., Feltrin G.P., Leonardi M. Simonetti G., Tamburrini O. Nuove normative sull'utilizzazione dei mezzi di contrasto *Atti Convegno Nazionale Sezione di Studio SIRM Mezzi di Contrasto*, Porto Cervo, 1997
- Codice di Deontologia Medica 1998
- Cohan R.H., Ellis J.H., Dunnick N.R. Use of Low-Osmolar Agents and premedication to Reduce the Frequency of Adverse Reactions to Radiographic Contrast Media: A Survey of the Society of Uroradiology *Radiology* 194:357-364, 1995
- Duriex P., Dosquet P. Recommandations pour l'emploi et le choix des différentes classes de produits de contraste iodés hydrosolubles lors des examens tomographiques et urographiques *Rev Im Med* 6:183-184, 1994
- Fritzch T., Krause W., Weinmann H.J. Status of contrast media research in MRI, ultrasound and X-ray *Euro Radiol* 2:2-13, 1992
- Gomes A.S., Lois J.F., Baker J.D. et al Acute Renal Dysfunction in High-Risk Patients after Angiography: Comparison of Ionic and Nonionic Contrast Media *Radiology* 170: 65-68, 1989
- Halpern J.D., Hopper K.D., Arredondo M.G. et al Patient Allergies: Role in Selective Use of Nonionic Contrast material *Radiology* 199:359-362, 1996
- Hirshfield J.W. Low-osmolality contrast agents -who needs them *New Engl. J. Med.* 1992:482-484, 1992
- Katayama H. Yamaguchi K., Kozuka T. et al Adverse reaction to ionic and nonionic contrast media: a report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media *Radiology* 175:621-628, 1990
- Lasser E.C., Lyon S.G., Berry C.C. Reports on Contrast media Reactions: Analysis of Data from Reports to the U.S. Food and Drug Administration *Radiology* 203:605-610, 1997
- Leonardi M. Auxilia F. Cosmacini G. et al Impiego degli esami ematochimici preliminari all'iniezione di mezzo di contrasto: è possibile rinunciarvi ? *Radiol Med* 89:397-401, 1995
- Mallarini G., Piccoli N., Saitta S. Effetti collaterali e secondari da mdc organiodati idrosolubili in *Rivisitiamo la Radiologia Tradizionale L'Urgenza in Radiologia* Ed. Monduzzi, Bologna, 1983
- Marone G. Reazioni anafilattiche ed anafilattoidi Patogenesi, prevenzione, diagnosi e te-

rapia Ed. Springer-Verlag Italia, Milano, 1997

Mc Clennan B.L. Ionic and nonionic iodinated contrast media: evolution and strategies for use. *AJR* 155:225-233,1990

Ministero della Sanità Direzione Generale del Servizio Farmaceutico circolare n. 81 9.9.1975

Ministero della Sanità Direzione Generale del Servizio Farmaceutico circolare n. 64 28.9.1979

Ministero della Sanità Bollettino d'informazione sui Farmaci Mezzi di contrasto per somministrazione intravascolare anno XVI n. 8, agosto 1992

Ministero della Sanità Mezzi di contrasto

organoiodati e paramangetici per via iniettiva nota 900.VI/11.AG./648 17.9.1997

Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A.B. et al Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report *Eur Radiol* 9:1602-1613, 1999

Morris T.W. X-Rays contrast media: where are we now, and where are we going ? *Radiology* 188:11-16,1993

Palmer F.J. The R.A.C.R. survey of intravenous contrast media reactions: final report. *Australian Radiol* 32:787-790,1988

Simonetti G. Reazioni da mezzo di contrasto e loro trattamento. Sezione di Studio SIRM Mezzi di Contrasto, 1994

Note