

Le reazioni anafilattiche da Mdc: dubbi ed evidenze su premedicazione, diagnosi e trattamento.

Elio Carchietti

L'utilizzo dei Mezzi di contrasto iodati è associato al rischio di reazioni avverse la cui insorgenza può essere immediata o tardiva. In particolare le reazioni tardive, che di solito sono benigne, possono essere caratterizzate da febbre, nausea, vomito, cefalea, rush cutaneo, dolore muscolare ed articolare, e possono manifestarsi da 1 ora fino a 7 giorni dopo la somministrazione del Mdc. [1,2]

Le reazioni avverse da Mdc presentano caratteristiche cliniche simili alle reazioni anafilattiche dalle quali si differenziano per essere non-immuno-mediate e indipendenti da un precedente contatto con i Mdc.

La reazione anafilattica è una reazione di tipo multi sistemico. Oltre il 90% dei pazienti con anafilassi, presenta un quadro clinico caratterizzato dall'associazione di più sintomi e dal coinvolgimento di almeno due organi o apparati. L'evoluzione della gravità del quadro clinico è in relazione alla potenzialità di risposta delle cellule effettrici verso i mediatori dell'anafilassi [3] e più è rapida l'insorgenza della reazione, maggiore sarà la gravità del quadro clinico.

L'incremento della permeabilità vascolare che caratterizza queste reazioni, può comportare una riduzione di circa il 35% del volume circolante entro i primi 10 minuti con grave riduzione della pressione arteriosa. [4]

L'American College of Radiology classifica le reazioni in fisiologiche, lievi, moderate, gravi[5]

Reazioni fisiologiche Trattamento sintomatico	Reazioni lievi Terapia Antistaminica	Reazioni moderate Trattamento intensivo	Reazioni gravi Rianimazione
Nausea	Prurito	Dispnea	Insufficienza respiratoria
Vomito	Rash cutaneo	Broncospasmo	Alterazioni coscienza
Alterazioni gusto	Orticaria lieve	Lieve stridore laringeo	Convulsioni
Ansia	Tosse	Tachicardia sintomatica	Aritmie
Sudorazione	Starnuti	Bradicardia sintomatica	Arresto cardiaco
Calore	Naso chiuso	Ipotensione	Angioedema progressivo
Rossore	Lieve edema orbitario	ipertensione	Edema laringeo

LA PREMEDICAZIONE

Dal 1991, quando Greenberger e Patterson concludevano che tutti i pazienti con precedenti reazioni da Mdc dovevano essere trattati con prednisone e difenidramina per via orale, [6] si è progressivamente affermata la pratica della premedicazione con corticosteroidi e antistaminici per i pazienti con storia di allergie, asma, o precedenti reazioni da Mdc.

Nel 2001 la European Society of Urogenital Radiology ha raccomandato la somministrazione di 30 mg di prednisolone, o 32 mg di metilprednisolone per via orale, 12 ore e 2 ore prima della somministrazione del Mdc nei pazienti ad alto rischio di reazione acuta generalizzata. [7]

L'American College of Radiologist nel *Manual on Contrast Media* [8] sostiene che la premedicazione con corticosteroidi e antistaminici prima della somministrazione di Mdc può essere utile nei pazienti con storia di reazione anafilattoide di grado moderato o severo.

Tuttavia, l'introduzione di Mdc ipo-osmolari non ionici e la premedicazione, per quanto realizzata con procedure e modalità differenti, non hanno eliminato del tutto la probabilità di reazioni anafilattiche fino ad alimentare alcuni dubbi sulla reale efficacia della premedicazione [9] ed alcuni convincimenti circa il beneficio dei corticosteroidi sulla frequenza e gravità delle reazioni da Mdc, [10,11] ed in particolare sulla riduzione complessiva delle reazioni moderate e gravi.[12] Anche una recente review ha evidenziato che, per alcune manifestazioni cliniche, la premedicazione con cortisonici è risultata vantaggiosa.[13]

La premedicazione con antistaminici

Gli antistaminici sono efficaci nel limitare gli effetti istaminergici per competizione recettoriale, ma anche nell'inibire il rilascio di istamina, se assunti almeno **2 ore prima** della liberazione di istamina [14,15] e agirebbero stabilizzando la forma isomerica non attiva dei recettori H₁[16,17]

L'azione anti-H₂ della Ranitidina è dose-dipendente e la migliore risposta la si può ottenere alla dose di 300mg per via orale o di 150 mg per via venosa.

La premedicazione con cortisonici

I cortisonici producono effetti antinfiammatori e immunosoppressivi che dipendono dalle proprietà farmacocinetiche, (affinità con i recettori, volume di distribuzione, clearance plasmatica, effetti di primo passaggio metabolico epatico) dall'emivita plasmatica, e dalle proprietà farmacodinamiche (effetto dose/risposta, durata d'azione).

La *potenza relativa* glucogenetica è strettamente correlata alla potenza antinfiammatoria e per questo motivo i glucocorticoidi sono farmaci a più elevata potenza antinfiammatoria. [18]

Nella tabella seguente che riporta le potenze relative e l'emivita di alcuni corticosteroidi, si può osservare come ad una minore ritenzione di sodio (glucocorticoidi) corrisponda una maggiore potenza antinfiammatoria. [25]

composto	antinfiammatoria	Ritenzione Na ⁺	Emivita biologica	Dose mg equivalente
Cortisolo/idrocort.	1	1	8-12 h	20
Prednisone	4	0.8	12-35 h	5
Prednisolone	4	0.8	12-35 h	5
Metilprednisolone	5	0.5	12-35 h	4
Betametasone	25	0	36-72 h	0.75
Desametasone	25	0	36-72 h	0.75

In relazione alle caratteristiche immunosoppressive e antinfiammatorie, le azioni dei corticosteroidi possono essere:

- genomiche
- non-genomiche specifiche
- non-genomiche non specifiche

L'azione genomica

Le prime manifestazioni dell'attività genomica dei glucocorticoidi non sono rilevabili prima di **3 ore** dalla somministrazione del farmaco. Alla **72a ora** si registra la massima risposta farmacologica anche a carico di nuovi geni. [18,19] La latenza dell'azione genomica è determinata dagli effetti sull'RNAm che interessano la sintesi, il trasporto e le funzioni delle proteine dell'infiammazione. L'azione di inibizione genomica si realizza per mezzo della deacetilazione dell'istone (proteina componente della cromatina) dei geni pro-infiammatori.

Le *potenze relative per effetti genomici* dei differenti cortisonici vengono indicate in "dosi-equivalenti" riferite al Cortisolo.

Dosi efficaci e dosi equivalenti [20]

Sono considerate **basse** le dosi giornaliere di cortisonici ≤7.5 mg prednisone-equivalenti perché legano meno del 50% dei recettori citosolici; sono considerate **medie** le dosi giornaliere >7.5 mg e ≤30 mg di cortisonici prednisone-equivalenti perché legano più del 50% ma meno del 100% dei recettori citosolici; sono considerate **alte** le dosi giornaliere >30mg fino a 100 mg di cortisonici prednisone-equivalenti perché legano progressivamente la maggior parte dei recettori citosolici. Sono considerate **molto alte** le dosi giornaliere >100 mg

di cortisonici prednisone-equivalenti e sono necessarie per ottenere le azioni e gli effetti non-genomici di tipo specifico e non specifico.

La potenza relativa per effetti genomici del Prednisolone, del Metilprednisolone, del Desametasone e del Betametasone, riferita al Cortisolo è rappresentata nella fig.1

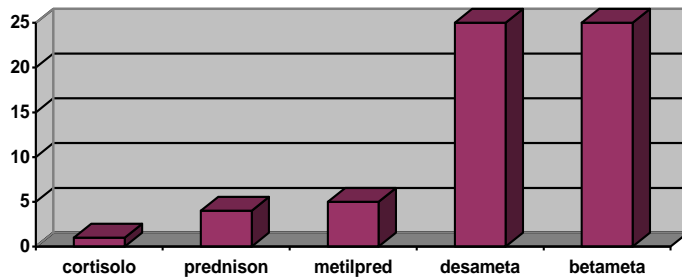


Fig.1 – Potenza genómica relativa al Cortisolo – Goodman and Gilman[21]

L'azione non-genómica non-specifica, il cui meccanismo è stato descritto da Frank Buttegerreit, è subordinata alla somministrazione di *elevati dosaggi* del farmaco, produce i suoi effetti in pochi secondi ed è determinata dall'interazione fisico-chimica non specifica dei cortisonici con la membrana cellulare. Tale interazione coinvolge il metabolismo energetico cellulare che regola il trasporto di Na^+ e Ca^{++} . [22,23,24]

L'azione non-genómica specifica è mediata da recettori citosolici specifici e gli effetti si manifestano entro pochi minuti dalla somministrazione di elevati dosaggi di glucocorticoidi.[25,26] Si tratta di effetti rapidi determinati dall'interazione del farmaco con recettori specifici che inibiscono il rilascio di citochine riducendo la permeabilità vascolare.

La diagnosi di anafilassi e la terapia di emergenza

Le cause più frequenti di mortalità nelle reazioni anafilattiche sono l'edema della laringe e lo shock. Il quadro clinico dell'edema laringeo è caratterizzato dai seguenti segni precoci:[27,28]

- stridore laringeo
- utilizzo dei muscoli accessori respiratori
- abbondante salivazione
- edema della lingua
- edema del pavimento della bocca

I pazienti che hanno presentato l'interessamento delle mucose orali, in particolare della lingua, del faringe, e del pavimento della bocca, devono essere tenuti in osservazione per almeno 12 ore mentre per i pazienti che hanno presentato un quadro clinico di orticaria o edema solamente cutaneo il periodo di osservazione raccomandato è di almeno 6 ore. [28]

La somministrazione di Adrenalina, catecolamina endogena agonista α - β adrenergica non selettiva è il primo intervento salvavita nell'anafilassi.

L'azione dell'adrenalina è caratterizzata da una marcata selettività nei confronti dei recettori β_2 rispetto ai β_1 che producono rispettivamente i primi bronco dilatazione, ed i secondi, vasocostrizione, incremento delle resistenze vascolari periferiche, riduzione dell'edema.[29]

La somministrazione del farmaco per via intramuscolare, in particolare nel muscolo della coscia (vasto laterale) permette di ottenere il picco di concentrazione plasmatica più rapidamente della somministrazione per via sottocutanea e una maggiore emivita plasmatica. [30]Un sufficiente livello plasmatico del farmaco concorre ad inibire il rilascio di istamina, triptasi, ed altri mediatori dai mastociti e dai basofili.[31]

Le dosi di adrenalina raccomandate per via intramuscolare sono 300-500 mcg (0,3-0,5 ml di una soluzione acquosa di adrenalina cloridrato 1:1000 ossia 1mg/ml) da ripetersi ad intervalli di 10-15 minuti fino a risoluzione dell'emergenza. L'azione dell'adrenalina inizia in modo rapido. Presenta una emivita breve di 1-2 minuti, una durata d'azione di 5-6 minuti.

Tabella relativa ai dosaggi di Adrenalina

<i>Volume iniezione adrenalina (1 mg/ml) im</i>		
<i>età</i>	<i>dose</i>	<i>volume</i>
<i>Meno di 6 anni</i>	<i>150 mcg</i>	<i>0,15 ml</i>
<i>6-12 anni</i>	<i>300 mcg</i>	<i>0,3 ml</i>
<i>Adulti e adolescenti</i>	<i>500 mcg</i>	<i>0,5 ml</i>

Nel bambino la dose i.m è di 0,01 ml/Kg della soluzione 1:1000 (in pratica 0,1 ml ogni 10 Kg). In presenza di shock è necessario somministrare l'Adrenalina per via venosa alla dose iniziale di 0.3 -0.5 mg seguita da una infusione continua, fino a risoluzione dell'emergenza, di una soluzione che assicuri la dose di 1-4 µg/min.[32]

Nei pazienti già in trattamento con betabloccanti, la somministrazione di adrenalina può determinare una risposta paradossa per il preesistente blocco dei recettori beta adrenergici.

In caso di shock persistente può risultare utile la somministrazione di Glucagone in soluzione glucosata al 5% alla dose di 50 mcg/kg/ora nelle persone adulte o di peso >25Kg. Nei bambini, e comunque in persone di peso <25 Kg, la dose è di 0.5mg.

La perdita del volume circolante richiede il reintegro con una prima infusione rapida di ml 1000 di soluzione salina normale, seguita da altra quantità equivalente se non si registra un miglioramento dei valori pressori. E' sconsigliato l'uso di soluzioni colloidali per la potenziale capacità delle stesse di indurre reazioni anafilattiche.

La somministrazione di antistaminici per via intramuscolare (Clorfenamina 10 mg), in presenza di circolo sufficiente, può concorrere al controllo del quadro clinico. Il blocco sia dei recettori H₁ che H₂ è più efficace rispetto al blocco dei soli H₁.

La somministrazione per via aerosolica di albuterolo (salbutamolo) 0.5% alla dose di 5-10 gocce pari a 0.25 - 0.5ml (1.250 - 2.500 mcg) in 2,5 ml di Sol.Fis. produce broncodilatazione in circa 15 minuti in presenza di volume corrente normale.

La somministrazione di corticosteroidi è utile a dosaggi elevati. Sono preferibili farmaci a spiccata azione non genomica.

Anafilassi bifasica o ricorrente

L'incidenza dell'anafilassi bifasica o ricorrente viene riportata con una frequenza compresa fra l'1 e il 23%. Il tempo di insorgenza della seconda fase si colloca fra la 1a e la 72a ora con una maggiore frequenza entro l'8a e la 10a ora. Le reazioni più gravi sono potenzialmente più esposte al rischio di ricorrenza. [33]

Appendice : Le alterazioni bioenergetiche renali da ipossia relativa e la nefropatia da MDC.[34]

In condizioni di ossigenazione normale, il 90% circa dell'ossigeno disponibile a livello cellulare è utilizzato dai mitocondri, in particolare dalla citocromo C ossidasi.[35]

Durante l'ipossia cellulare, in una prima fase, tutto l'ossigeno disponibile viene utilizzato dalla citocromo C ossidasi a scapito delle altre funzioni. In una seconda fase, la liberazione di Ossido nitrico determina una ridistribuzione dell'ossigeno disponibile riducendo la quota di ossigeno destinato al metabolismo ossidativo cellulare e, di conseguenza, la disponibilità di ATP. [36]

La maggior parte dell'energia fornita dall'ATP viene utilizzata a livello cellulare per la conservazione dell'equilibrio ionico, ossia del gradiente di transmembrana del Na, del K, e del

Ca. In particolare il Ca, la cui concentrazione extracellulare è 10.000 volte superiore alla concentrazione intracellulare, in assenza del meccanismo di controllo reso insufficiente o inattivato dalla carenza di ATP, entra nella cellula per gradiente di concentrazione ionica e può raggiungere, in condizioni di anossia protratta, concentrazioni endocellulari fino al 90% del totale.[37] L'alterazione del gradiente ionico cellulare è caratterizzato da una riduzione del pH extra ed intra cellulare;[38] l'acidosi che ne consegue, è un'ulteriore causa di alterazione del flusso ionico.

La midollare renale che è caratterizzata da ridotto flusso ematico, è assoggettata ad un elevato consumo di ossigeno per la funzione di riassorbimento che richiede energia. Una dimostrazione di questa particolarità fisiologica è data dalle variazioni che induce la somministrazione di Furosemide; il diuretico, infatti, inibendo il trasporto di elettroliti, riduce il trasporto attivo e determina un incremento della pressione parziale di ossigeno (per ridotto consumo) fino a valori di 35 mmHg. [39]

I Mdc riducono la pressione parziale di ossigeno della midollare renale per vasocostrizione paradossa, [40] così come sono molteplici le cause che possono interferire con l'ossigenazione della midollare renale mediante l'inibizione dei fattori di protezione, l'incremento della permeabilità di membrana, la vasocostrizione. [41] Il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, l'aterosclerosi sono patologie caratterizzate da gravi alterazioni circolatorie e dalla inibizione dei meccanismi endoteliali di vasodilatazione (Ossido nitrico). Tali alterazioni funzionali concorrono nel determinismo della *vasocostrizione paradossa* indotta dai Mdc, causando un'ipossia organo-specifica che può risultare ulteriormente aggravata da un preesistente stato ipossico.[42]

L'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) espone maggiormente il rene agli effetti avversi dei Mdc perché l'inibizione della sintesi dei prostanoidei determinata dai FANS causa un'ipoperfusione regionale della midollare renale aggravandone l'ipossia. I prostanoidei e l'ossido nitrico, infatti, svolgono un ruolo protettivo nei confronti della midollare renale.[43]

L'uso protratto di Aspirina (pazienti cardiopatici con uso quotidiano) e di Naprossene provocano un'ischemia e ipossia selettiva della midollare renale.[44]

La *deidratazione* e la deplezione di sali con l'ipoperfusione renale sono gli stimoli per una maggiore concentrazione di urine e, di conseguenza, per un maggior consumo di ossigeno che rende il rene più vulnerabile in condizioni di ipossia.

L'idratazione riduce la concentrazione delle urine e di conseguenza il fabbisogno di ossigeno, e stimola la produzione dei fattori di protezione endoteliali che agiscono come vasodilatatori opponendosi all'effetto costrittivo dei Mdc.

Bibliografia

1. Khachman D, Gandia P, Sallerin F, Maily N. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to iodinated radiographic contrast agents: an update. *Therapie*. 2009 Sep-Oct; 64(5):331-9.
2. Webb J.A., Stacul F., Thomsen H.S. and Morcos S.K., Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media, *Eur Radiol* 13 (2003), pp. 181-184.
3. Shefler I, Salamon P, Reshef T, Mor A, Mekori YA. T cell-induced mast cell activation: a role for microparticles released from activated T cells. *J Immunol*. 2010 1;185(7):4206-12.
4. Kemp SF, Lockey RF. Anaphylaxis: a review of causes and mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(3):341-8
5. American College of Radiology. *Manual on contrast media*, 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology, 2004
6. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87 : 867-872
7. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Prevention of generalized reactions to contrast media : a consensus report and guidelines. *Eur radiol* 2001; 11:1720-1728
8. American College of Radiology. *Manual on contrast media*, 5th ed. Reston, VA: American College of Radiology, 2004

9. Dillman JR, Ellis JH, Cohan RH, Peter J, Strouse PJ, Jan SC. Allergic-Like Breakthrough Reactions to Gadolinium Contrast Agents After Corticosteroid and Antihistamine Premedication. *AJR* 2008; 190:187-190
10. Lasser EC, Berry CC, Talner LB et al. Pre-treatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Engl J Med* 1987; 317: 845-9
11. Becker C. Prophylaxis and treatment of side effects due to iodinated contrast media relevant to radiological practice. *Radiologe*. Sep 2007;47(9):768-73.
12. Lasser CE, Berry CC, Mishkin MM, Williamson B, Zheutlin N, Silverman JM. Pretreatment with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. *AJR* 1994; 162:523-26
13. Tramèr M R, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ* 2006;333:675
14. Jutel M, Watanabe T, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Immune Regulation By Histamine. *Current Opinion In Immunology*. 2002; 14:735-40
15. Galeotalanza C, Magliacane D, padaro G, Genovese A. Ruolo dei recettori istaminergici nella regolazione della risposta immune. *Giorn It Allergol Immunol Clin* 2004; 14: 153-164
16. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H₁ - antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy* 2002; 32:489-98
17. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - New mechanisms for old drugs. *N.Engl J Med* 2005, 353:1711-23
18. Buttgereit F, Brand MD, Burmester GR. Equivalent doses and relative drug potencies for non-genomic glucocorticoid effects: a novel glucocorticoid hierarchy. *Biochem Pharmacol* 1999;58:363-368.
19. Stojadinovic O, Lee B, Vouthounis C, Vukelic S, Pastar I, Blumenberg M, Brem H, Tomic-Canic M. Novel Genomic Effects of Glucocorticoids in Epidermal Keratinocytes. 2008; <http://www.9med.net/>
20. Buttgereit F, Da Silva J A P, Boers M, Burmester G-R, Cutolo M, Jacobs J, Kirwan J, Köhler L, van Riel P, Vischer T, Bijlsma J W J. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis* 2002;61:718-722
21. Goodman & Gilman - Le basi farmacologiche della terapia 11/ed Mc Graw Hill 2006.
22. Song I.H, Gold R, Straub R.H, Burmester G.R, Buttgereit F. New glucocorticoids on the horizon: repress, dont activate! *J. Rheumatol* 2005; 32:1199-1207
23. Buttgereit F, Scheffold A. Rapid glucocorticoid effects on immune cells. *Steroids* 2002; 6 (67) 529-534
24. Lipworth, BJ. Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity. *Lancet* 2000;356:87-9
25. Schmidt B.M, Gerdes D, Feuring M, Falkenstein E, Christ M, Wehling M. Rapid. nongenomic steroid actions: a new Age?. *Front Neuroendocrinol*. 2000 ; 21 :57-94
26. Lipworth, BJ. Therapeutic implications of non-genomic glucocorticoid activity. *Lancet* 2000;356:87-9
27. Bork K, Siedlecki K, Bosch S, Schopf RE, Kreuz W. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc* 2000;75:349-54
28. Brown AFT. Anaphylaxis gets the adrenaline going. *Emerg Med J* 2004; 21:128-129
29. Simons FER, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol* 2001 ; 108 : 871-873
30. Barach EM, Nowak RM, Lee TG, Tomlanovich NM. Epinephrine for treatment of anaphylactic shock. *JAMA* 1984;251:2118-2122
31. Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(3):217
32. 2005 AHA Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care- Anaphylaxis. *Circulation* 2005; IV143-IV145
33. Schofield CJ, Ratcliffe PJ. Oxygen sensing by HIF hydroxylase. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5:343-354
34. Carchietti E. The hypoxic Patient and CM-Induced Adverse Reactions. *The Neuroradiology Journal* 2009; 22: 313-323
35. Hagen T, Taylor CT, Lam F, Moncada S. Redistribution of intracellular oxygen in hypoxia by nitric oxide: effect on HIF1 α . *Science* 2003;302:1975-1978
36. Kristian T, Katsura K, Gido G, Siesjo B.K. The influence of pH on cellular calcium influx during ischemia. *Brain Res*. 1994; 641:295-302
37. Tibor K. Metabolic stages, mitochondria and calcium in hypoxic/ischemic brain damage. *Cell Calcium* 2004; 36: 221-233
38. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the Renal Medulla — Its Implications for Disease. 1995; 332:647-655

39. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indometacin. *Kidney Int* 1991;40:632-642 Clark EC, Nath KA, Hostetter TH, Hostetter MK. Hyperosmolality impairs ammonia-mediated inflammation: implications for the renal medulla. *Am J Physiol* 1992;263:R148-R155.
40. Chou SY, Porush JG, Faubert PF. Renal medullary circulation: hormonal control. *Kidney Int* 1990;37:1-13.
41. Brezis M, Agmon Y, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation. 1. Effects of diuretics. *Am J Physiol* 1994;267:F1059-F1062.
42. Brezis M, Epstein FH. Pathophysiology of acute renal failure. In: Goldstein RS, Hook JB, eds. *Toxicology of the kidney*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1993:129-52.
43. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994;94:1069-1075
44. Agmon Y, Brezis M. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs upon intrarenal blood flow:selective medulary hypoperfusion. *Exp Nephrol* 1993;1:357-363