

L'INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (Parte I). FATTORI DI RISCHIO, PREVENZIONE E STRATEGIE PROTETTIVE*

INDIA F. LANE

DVM, MS, University of Prince Edward Island, Charlottetown, Prince Edward Island, Canada

GREGORY F. GRAUER, DVM, MS
MARTIN J. FETTMAN, DVM, MS, PhD
Colorado State University

L'insufficienza renale acuta è il deterioramento improvviso e grave della funzionalità renale. La condizione può derivare da insulti prerenali, postrenali o intrinseci all'organo. Questi ultimi solitamente sono di natura ischemica o tossica e possono conseguire a vari tipi di affezioni sistemiche, lesioni o interventi terapeutici. Nell'uomo, la causa più frequente di insufficienza renale acuta è rappresentata dai danni ischemici a carico dell'organo, mentre nel cane e nel gatto è costituita dagli insulti renali intrinseci provocati da agenti nefrotossici.¹ La condizione implica una prognosi riservata e, nonostante i numerosi anni di studio e i notevoli progressi delle terapie mediche, l'esito finale dell'affezione non ha subito mutamenti significativi. Prima che venisse introdotta la dialisi, il tasso di mortalità nei pazienti umani affetti da insufficienza renale acuta superava il 90%²⁻³; attualmente, con la diffusione della tecnica, supera ancora il 50%.⁴⁻⁶ A causa degli effetti potenzialmente devastanti della condizione consolidata, le misure di prevenzione, diagnosi e intervento precoce assumono notevole importanza.

Il presente lavoro è diviso in due parti. Nella prima, oltre a discutere gli aspetti fisiopatologici dell'insufficienza renale acuta, vengono esaminati i fattori che espongono a rischio determinati soggetti e descritti i metodi di riconoscimento e di intervento precoce dell'affezione. Nella seconda parte verranno considerate la diagnosi, il trattamento e la prognosi della condizione.

FISIOPATOLOGIA

I particolari patogenetici dei danni renali ischemici e tossici non sono ancora stati completamente chiariti. Dalla

comprensione di questi fattori può dipendere il successo delle misure terapeutiche e preventive della condizione.

I meccanismi generali dell'insufficienza renale acuta possono essere distinti in vascolari e tubulari. Solitamente, in ogni singolo caso di disfunzione renale sono coinvolti diversi meccanismi.^{1,7} Esistono sei siti specifici di alterazione. La *vasocostrizione a carico dell'arteriola afferente* interrompe il flusso ematico glomerulare. Questo tipo di vasocostrizione spesso costituisce una risposta fisiologica alla riduzione del volume ematico effettivo conseguente a disidratazione, ipotensione sistemica o perdita di liquidi.^{1,7} Sono coinvolte anche risposte neurogene o umorali esagerate nei confronti di vasculopatie, traumi o lesioni sistemiche, benché la partecipazione dell'asse renina angiotensina sia controversa.⁷

Anche la *riduzione della superficie capillare glomerulare* e l'*alterazione della proprietà intrinseca di filtrazione glomerulare* sono all'origine di disfunzioni. L'estensione della superficie e le caratteristiche di filtrazione sono ampiamente regolate dalla contrazione delle cellule mesangiche, che possono subire gli effetti di fenomeni ischemici, agenti umorali o sostanze tossiche. La permeabilità glomerulare può essere ridotta a causa di lesioni di natura tossica o immunologica a carico dei podociti o dell'architettura endoteliale.

L'abbassamento della pressione nei capillari glomerulari e l'affievolimento della forza di filtrazione derivano dalla *vasodilatazione dell'arteriola efferente*. I danni a carico delle cellule dell'epitelio tubulare alterano l'integrità del rivestimento di tali strutture e possono favorire un *reflusso tubulare* del filtrato verso i capillari peritubulari e l'interstizio. Il danno tubulare induce anche la formazione di cilindri cellulari e frammenti che possono essere all'origine di *ostruzione del flusso tubulare*. Il flusso nei tubuli può essere ulteriormente compromesso da fenomeni di edema interstiziale e rigonfiamento cellulare. L'innalzamento della pressione intratubulare può aggravare le situazioni di reflusso e di filtrazione insufficiente già esistenti.

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 16, N. 1, gennaio 1994, 15-29. Con l'autorizzazione dell'Editore.

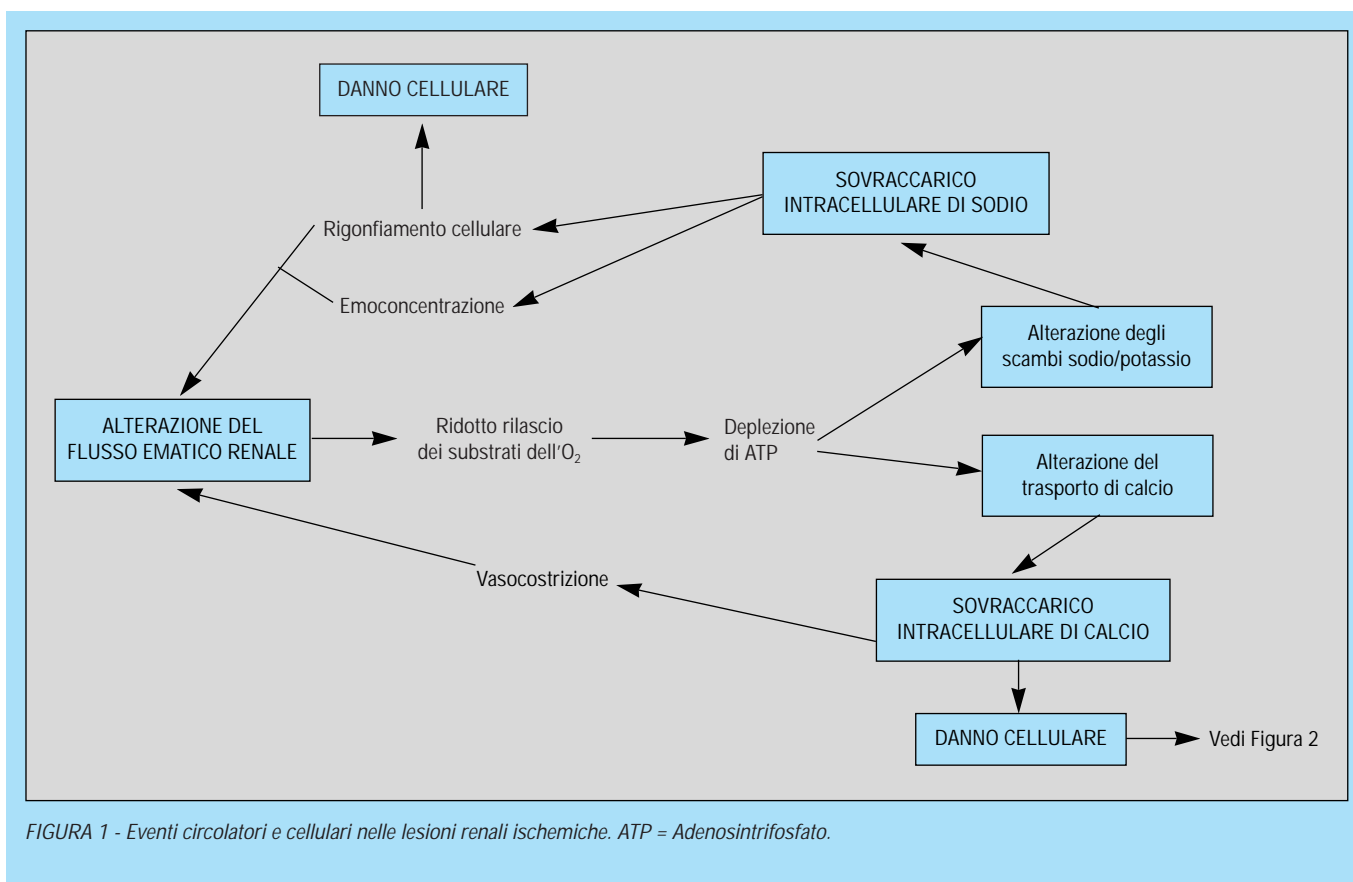


FIGURA 1 - Eventi circolatori e cellulari nelle lesioni renali ischemiche. ATP = Adenosintrifosfato.

Danni ischemici

Le lesioni ischemiche si verificano quando il flusso ematico renale si attenua in seguito ad abbassamenti della pressione sanguigna o a vasocostrizione locale. Le condizioni che sono all'origine di diminuzione del volume ematico, riduzione della gittata cardiaca o ipotensione sistemica protratta, possono indurre la comparsa di lesioni renali ischemiche (vedi riquadro "Elenco delle cause di insufficienza renale acuta").^{1,7} La diminuzione del flusso ematico renale riduce la quantità di ossigeno e substrati metabolici disponibili alle cellule tubulari, con conseguente inanizione cellulare da cui prende origine un ciclo complesso di eventi (Fig. 1). La riserva energetica immagazzinata sotto forma di adenosintrifosfato (ATP) si esaurisce rapidamente. I meccanismi di trasporto cellulare vengono alterati, soprattutto le pompe sodio-potassio e sodio-calcio catalizzate dall'adenosintrifosfatasi (ATP-asi).

L'innalzamento dei livelli intracellulari di sodio provoca l'essudazione di liquido plasmatico e fenomeni di rigonfiamento cellulare a cui consegue l'occlusione dei lumi vascolari e tubulari.⁸ I danni a carico delle membrane favoriscono l'ingresso di quantità eccessive di calcio nelle cellule epiteliali dei tubuli renali.⁹ La deplezione delle fonti di energia rallenta la fuoriuscita del calcio dalle cellule ad opera di un sistema di trasporto dipendente dalla calcio-adenosintrifosfatasi (Ca-ATP-asi); di conseguenza, i meccanismi di utilizzazione dell'elemento da parte dei mitocondri e del reticolo endoplasmatico diventano insufficienti.⁹⁻¹³ L'aumento del calcio intracellulare attiva la fosfolipasi, altera la fosforilazione ossidativa nei mitocondri e aggrava lo stato di vasocostrizione renale.¹¹ Quindi, il

sovraccarico intracellulare dell'elemento favorisce il protrarsi dei danni di membrana e dei fenomeni di vasocostrizione e deplezione di energia che hanno avuto origine dall'evento ischemico (Fig. 2).

La vasocostrizione persistente e l'edema cellulare provocano fenomeni di stasi vascolare e di aggregazione piastrinica ed eritrocitaria.⁸ Le emazie vengono intrappolate nello spazio intravascolare, occludendo fino al 30% dei vasi efferenti della zona corticale del rene con conseguente aggravamento del danno ischemico. La produzione di substrati energetici rimane alterata; infatti la ricostituzione dell'ATP è impedita. La carente produzione di energia induce la comparsa di danni a carico delle membrane e la formazione di radicali liberi dell'ossigeno. I meccanismi deputati all'allontanamento di questi ultimi si esauriscono rapidamente e i danni che ne derivano contribuiscono ad aggravare le lesioni a livello membranario e cellulare. I leucotrieni, il trombossano A₂ e altri fattori chemiotattici provocano l'infiltrazione di cellule infiammatorie e la formazione di ulteriori mediatori chimici della flogosi e sostanze vasoattive.⁸

Danni nefrotossici

I reni sono particolarmente sensibili alle lesioni di natura tossica per diversi motivi. Questi organi ricevono il 20% della gittata cardiaca e quindi una proporzione piuttosto elevata di sostanze tossiche veicolate dal sangue. L'ampia superficie dei capillari glomerulari fornisce un'area estesa all'interazione fra sostanze tossiche ed endotelio. Nei tubuli prossimali e nella parte spessa del tratto ascen-

Elenco delle cause di insufficienza renale acuta^{1,7}

Vascolari o ischemiche

Disidratazione
Emorragie
Shock
Ipotensione
Anestesia
Interventi chirurgici
Processi settici
Insufficienza cardiaca
Aritmie
Arresto cardiaco
Traumi
Occlusione dei vasi renali
Tromboembolia
Ipertensione
Vasculiti
Ustioni estese
Ipertermia
Coagulazione intravascolare disseminata
Iperviscosità

Sostanze nefrotossiche

Glicole etilenico
Idrocarburi
Metalli pesanti
Agenti antimicrobici
Inibitori dell'enzima angiotensina convertente
Agenti chemioterapici
Farmaci antiinfiammatori non steroidei
Tioacetarsamide
Agenti contrastografici
Agenti anestetici
Emoglobinemia
Mioglobinemia
Ipercalcemia
Veleni di serpenti

Altre cause

Glomerulonefriti
Pielonefriti
Ostruzioni del tratto urinario
Leptosirosi
Amiloidosi
Diabete mellito

dente dell'ansa di Henle, le funzioni di trasporto e il ritmo metabolico elevato rendono le cellule epiteliali particolarmente sensibili alle sostanze tossiche che distruggono le fonti energetiche o le funzioni di membrana. Anche le cellule dell'epitelio tubulare possono riassorbire attivamente le sostanze tossiche consentendo a queste ultime di accumularsi e raggiungere livelli pericolosi. Il meccanismo di reflusso e le funzioni di concentrazione tubulare provocano l'innalzamento dei livelli delle sostanze tossiche nelle porzioni distali del nefrone. Infine, l'attività di biotrasformazione svolta dal rene può favorire la produzione locale di metaboliti dotati di tossicità maggiore rispetto ai composti di origine, come avviene nell'ossidazione intrarenale del glicole etilenico.^{14,15}

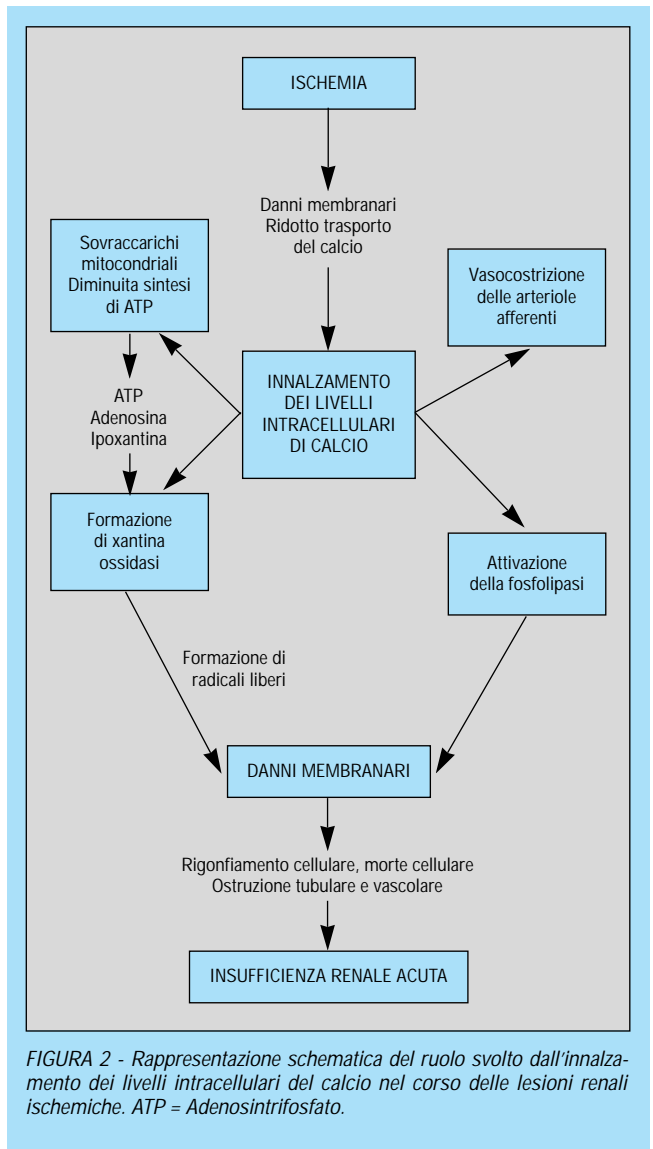


FIGURA 2 - Rappresentazione schematica del ruolo svolto dall'innalzamento dei livelli intracellulari del calcio nel corso delle lesioni renali ischemiche. ATP = Adenosintrifosfato.

Le lesioni nefrotossiche a carico dei glomeruli possono essere di tipo diretto o immunomediato. Le prime comprendono distruzione della superficie capillare da parte di sostanze quali gli aminoglicosidi, alterazione dell'integrità endoteliale e delle barriere di superficie da parte di cationi, quali doxorubicina cloridrato, probenecid e protamine, infine proliferazione e ipertrofia delle cellule mesangiche per effetto di sostanze quali azatioprina e penicillamina.

I danni glomerulari di natura immunologica si verificano secondariamente a deposizione di immunocomplessi, lesioni sistemiche lupus-eritematoso simili con formazione di anticorpi antinucleari o altre reazioni di ipersensibilità. Nell'uomo, farmaci quali penicillina, penicillamina, sali d'oro e sulfadiazina sono stati associati a malattie da immunocomplessi e altre sostanze fra cui procainamide, probenecid, idralazina e isoniazide possono indurre la comparsa di sindromi lupus eritematoso-simili.¹⁴ Invece, nei piccoli animali, è più frequente la deposizione di immunocomplessi secondaria alla presenza di altri antigeni (ad es. *Dirofilaria immitis*). Le sostanze tossiche che alterano la funzione tubulare possono anche compromettere indirettamente quella glomerulare. Questo si verifica perché il danno tubulare può scatenare i meccanismi di feedback tubuloglomerulari e la produzione locale di angioten-

sina II e di altri mediatori che possono aggravare le alterazioni emodinamiche e a carico delle cellule mesangiche.

Le lesioni tubulari indotte da sostanze nefrotossiche solitamente conseguono agli effetti provocati sulle cellule epiteliali. Il tossico aderisce a siti della membrana luminale o basolaterale o ad organuli intracellulari.¹ Quindi, l'alterazione della funzione cellulare consegue a danni membranari e del sistema di trasporto, interferenza con la produzione di energia e la respirazione cellulare, ingresso di calcio, rigonfiamento delle cellule e morte cellulare.¹⁴

Insufficienza renale acuta non oligurica

In presenza di insufficienza renale acuta, la produzione di urina è variabile. Benché l'oliguria venga considerata il carattere peculiare della condizione, in molti casi la produzione di urina viene conservata o aumenta. L'insufficienza renale acuta non oligurica può derivare dall'esposizione a sostanze nefrotossiche quali aminoglicosidi e cisplatino oppure conseguire a situazioni ischemiche di minore gravità.¹⁶ L'alterazione della risposta tubulare all'ormone anti-diuretico (ADH) può contribuire alla genesi dell'insufficienza renale acuta poliurica. L'attenuazione della risposta all'ormone anti-diuretico deriva da ridotta ipertonicità midollare o da agenti che alterano la capacità di concentrazione, quali endotossine di *E. coli*, glucocorticoidi e diuretici.¹⁷

FATTORI DI RISCHIO

Benché le misure destinate a impedire contatti accidentali con sostanze nefrotossiche, quali il glicole etilenico, dopo il ricovero dipendano dall'educazione del proprietario dell'animale e dal controllo ambientale, la prevenzione dell'insufficienza renale acuta di origine iatrogena è facilitata dall'identificazione dei soggetti a rischio (vedi riquadro "Fattori di rischio di insufficienza renale acuta"). Nell'uomo, i disordini associati all'incidenza elevata di insufficienza renale acuta comprendono traumi, ustioni estese, pancreatiti, malattie cardiovascolari, diabete mellito, mieloma multiplo e nefropatie preesistenti.⁷ L'età avanzata viene considerata un fattore di rischio da alcuni ricercatori⁷ ma non da altri.¹⁸ Nell'uomo, l'avanzare dell'età comporta una riduzione graduale della circolazione renale e della velocità di filtrazione glomerulare, favorendo probabilmente l'insorgere della condizione in alcuni pazienti più anziani.¹⁹

Le condizioni cliniche che aumentano il rischio di insufficienza renale acuta comprendono disidratazione, squilibri elettrolitici, ipotensione sistemica, ipoalbuminemia, vasculiti, febbre, sepsi, interventi chirurgici o anestesie protratte, somministrazione di mezzi di contrasto per radiologia e uso di sostanze potenzialmente nefrotossiche.^{19,20} Nell'uomo, le procedure chirurgiche che prevedono l'occlusione o l'interruzione della vascolarizzazione renale comportano un'incidenza elevata di insufficienza renale acuta.^{4,7} Nei piccoli animali, i fattori di rischio che rivestono maggiore importanza sono rappresentati da deplezione di liquidi, squilibri elettrolitici, anestesie, interventi chirurgici e uso di farmaci potenzialmente nefrotos-

Fattori di rischio di insufficienza renale acuta

Patologie preesistenti

- Insufficienza renale
- Pancreatite
- Insufficienza epatica
- Diabete mellito
- Patologie cardiovascolari
- Mieloma multiplo
- Traumi
- Ustioni estese
- Invecchiamento

Condizioni cliniche

- Deplezione di liquidi
- Anomalie elettrolitiche
- Ipoalbuminemia
- Ipotensione sistemica
- Ipertensione sistemica
- Febbre
- Processi settici
- Anestesie
- Interventi chirurgici
- Mezzi contrastografici
- Farmaci antiinfiammatori non steroidei
- Farmaci nefrotossici

sici. I fattori di rischio si sommano e, nei soggetti a rischio elevato, praticamente qualsiasi complicazione aumenta le probabilità di sviluppo di insufficienza renale acuta.

La deplezione di liquidi è il fattore che predispone maggiormente allo sviluppo di insufficienza renale acuta ed è spesso l'unico che possa essere previsto o corretto.^{7,20} La condizione deriva da stati di ipoperfusione renale, diminuzione del volume di distribuzione dei farmaci nefrotossici e riduzione del flusso tubulare. Quest'ultima situazione potenzia il riassorbimento tubulare che aumenta la concentrazione intratubulare e intracellulare delle sostanze nefrotossiche.¹⁴ Nei soggetti in stadio acuto o in condizioni critiche è importante ripristinare rapidamente il volume ematico circolante e mantenere la pressione sanguigna entro valori appropriati. La volemia può essere normalizzata somministrando soluzioni isotoniche o colloidali. In caso di ipotensione grave, non risolvibile mediante il ripristino della volemia, è possibile utilizzare agenti pressori, benché l'innalzamento della pressione sistemica possa peggiorare la vasocostrizione renale con conseguente riduzione del flusso ematico locale.

Nei soggetti a rischio elevato, i protocolli di anestesia devono essere pianificati in modo da prevenire lo sviluppo di ipotensione o di possibili effetti nefrotossici. Il ripristino della volemia e il monitoraggio della pressione sanguigna assumono notevole importanza. I meccanismi di autoregolazione renale possono mantenere valori pressori normali nei capillari glomerulari per periodi limitati, ma il flusso ematico renale viene compromesso quando la pressione sistolica scende al di sotto di 80 mm/Hg per periodi prolungati.¹ Nell'uomo, l'anestesia indotta con metossiflurano e protratta per periodi prolungati talvolta provoca lo sviluppo di insufficienza renale acuta. La nefrotossicità di

questo anestetico viene intensificata da stati di disidratazione o dall'associazione di farmaci nefrotossici.²¹ Il cane sembra essere resistente agli effetti del metossiflurano quando la durata dell'anestesia sia limitata²², mentre è stato dimostrato che il flunixin-meglumine associato all'anestetico può indurre lo sviluppo di necrosi tubulare acuta.²³

Anche gli squilibri elettrolitici, in particolare quelli del sodio e del potassio, aumentano il rischio di insufficienza renale acuta. Nell'uomo e nel cane, l'iponatremia aggrava la condizione indotta dai mezzi di contrasto.²⁴ Nel cane e nel ratto, è stato dimostrato mediante prove sperimentali che le situazioni di ipokalemia, ipocalcemia, ipomagnesemia e acidosi metabolica accentuano la nefrotossicità della gentamicina.^{25,26} Nei soggetti a rischio elevato, lo stato elettrolitico deve essere controllato di routine e corretto prima di praticare anestesi generali, eseguire interventi chirurgici, effettuare indagini di diagnostica per immagini con mezzi di contrasto o utilizzare farmaci potenzialmente nefrotossici.

Altri fattori di rischio specifici per la nefrotossicità da gentamicina comprendono età avanzata, disidratazione, nefropatie preesistenti, terapie protratte e associazione di farmaci citotossici, altri agenti nefrotossici o inibitori delle prostaglandine.²⁷ Nei soggetti a rischio elevato bisogna valutare i potenziali pericoli della terapia aminoglicosidica confrontandoli con i vantaggi che la stessa comporta. Monitorando l'effetto terapeutico di questi antibiotici in corso di somministrazione, si possono individuare le posologie adatte ai singoli pazienti. La nefrotossicità aumenta in corrispondenza di livelli sierici elevati (superiori a 2 microgrammi/ml per la gentamicina e superiori a 5 microgrammi/ml per l'amikacina).¹⁴ I livelli sierici si possono abbassare diminuendo il dosaggio del farmaco o distanziando le somministrazioni.²⁷ Studi recenti suggeriscono che prolungando gli intervalli fra le somministrazioni secondo un fattore correlato aritmeticamente alla creatinemia o ai valori di clearance della creatinina si riduce più efficacemente la nefrotossicità del farmaco.^{28,29} Le somministrazioni frequenti di gentamicina (ogni 8 ore) possono rivelarsi meno efficaci e potenzialmente più nefrotossiche rispetto a dosaggi giornalieri equivalenti assunti ad intervalli di 12 ore.²⁹ Altri meccanismi protettivi verso la gentamicina verranno discussi in seguito.

I farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) possono esercitare azione nefrotossica; infatti la loro somministrazione può aumentare il rischio di insufficienza renale acuta. Questi farmaci, utilizzati a lungo termine e in dosi singole, inibiscono la sintesi delle prostaglandine renali e ne riducono l'escrezione urinaria impedendo l'attività della cicloossigenasi. Le prostaglandine, in particolare quelle appartenenti alle serie E e I svolgono importanti funzioni di vasodilatazione a livello renale e influenzano la velocità di filtrazione glomerulare e di escrezione dei soluti.^{30,31} Inoltre, modulano il rilascio di renina, il trasporto ionico tubulare e l'equilibrio idrico.³¹

L'inibizione della sintesi di prostaglandine nel rene normale non altera in misura significativa la funzionalità dell'organo poiché l'intervento di altri meccanismi di regolazione compensa la perdita dell'influenza prostaglandinica. Tuttavia, nel rene malato o in presenza di ipovolemia o di altri fattori stressanti predominano gli stimoli vasocostritt-

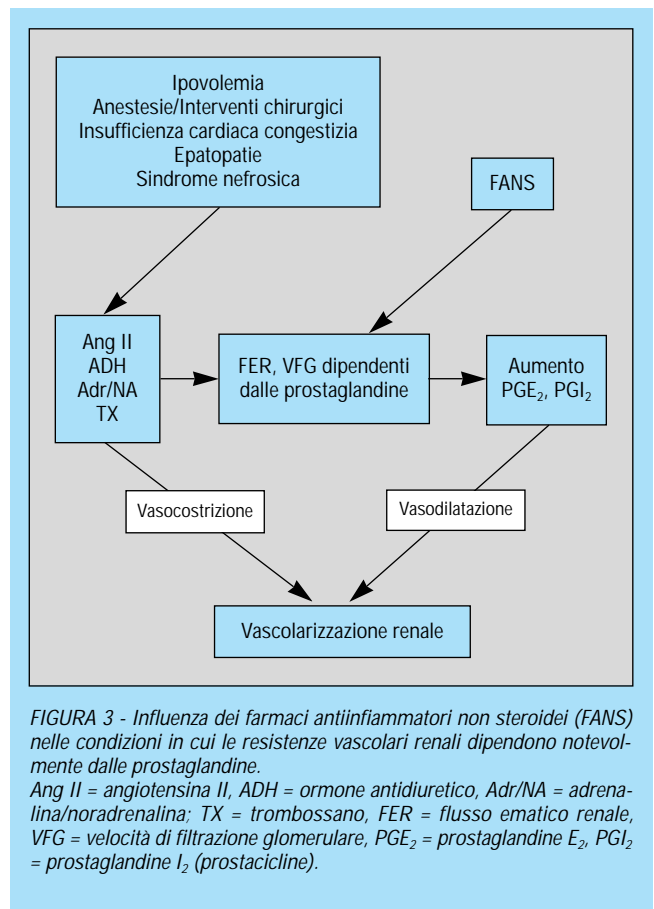


FIGURA 3 - Influenza dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) nelle condizioni in cui le resistenze vascolari renali dipendono notevolmente dalle prostaglandine.

Ang II = angiotensina II, ADH = ormone antidiuretico, Adr/NA = adrenalina/noradrenalina; TX = trombossano, FER = flusso ematico renale, VFG = velocità di filtrazione glomerulare, PGE₂ = prostaglandine E₂, PGI₂ = prostaglandine I₂ (prostacicline).

tori rendendo necessaria una reazione prostaglandinica normale³⁰ (Fig. 3). In occasione di anestesi generali, interventi chirurgici, iposodiemia o ipovolemia, sepsi, insufficienza cardiaca congestizia, sindrome nefrosica ed epatopatia, la funzionalità renale dipende in maggiore misura dalla sintesi di prostaglandine; pertanto, in questi casi, la sensibilità verso i farmaci antiinfiammatori non steroidei aumenta.³⁰ I cani sembrano essere particolarmente sensibili ai FANS di nuova generazione, quali l'ibuprofen e il naprossene che possono indurre lo sviluppo di ulcere gastrointestinali e insufficienza renale.³² In seguito alla somministrazione di antiinfiammatori non steroidei sono stati segnalati anche processi di nefrite interstiziale e necrosi papillare.³⁰⁻³³

IDENTIFICAZIONE PRECOCE DI DISFUZIONI RENALI

L'insufficienza renale acuta si sviluppa in tre fasi distinte rappresentate da 1) fase di induzione, in cui si verifica l'insulto e la comparsa di iperazotemia, oliguria o poliuria; 2) fase di mantenimento, in cui si manifesta la perdita di funzionalità e 3) fase di guarigione, comprendente i processi di risoluzione dell'iperazotemia, riparazione dei nefroni e compensazione funzionale.¹ Poiché l'intervento terapeutico si rivela di maggiore successo se iniziato nella fase di induzione dell'insufficienza renale acuta (che può avere durata molto breve), il riconoscimento precoce della disfunzione renale consente di salvare la vita del soggetto.

Nell'uomo, l'insufficienza renale acuta è stata definita come innalzamento della creatininemia di 0,5 mg/dl al giorno per due giorni consecutivi.⁷ Probabilmente, in ambito veterinario, queste variazioni di portata relativamente limitata spesso passano inosservate o vengono trascurate. Nei soggetti a rischio elevato, il controllo frequente della creatininemia può consentire di individuare più precocemente condizioni di iperazotemia prerenale o renale. Tuttavia, la valutazione di altri parametri favorisce l'identificazione di danni e disfunzioni renali prima che si sviluppino lo stato iperazotemico.

Nei soggetti a rischio di insufficienza renale acuta, l'esame clinico deve comprendere la valutazione di frequenza e ritmo cardiaco, qualità del polso e stato di idratazione. Gli ultimi due parametri sono indici esterni dello stato emodinamico. Controllando assiduamente il peso corporeo, il valore ematocrito e i soluti totali è possibile individuare le modificazioni dello stato di idratazione. Nei soggetti in condizioni critiche, il monitoraggio diretto o indiretto della pressione sanguigna favorisce l'identificazione di stati ipotensivi o ipertensivi che aumentano il rischio di danni renali. Anche la palpazione dell'addome e dei reni riveste notevole importanza. I reni possono aumentare di volume o risultare dolenti in presenza di disfunzioni acute o tumefazioni intracapsulari.

Negli animali in condizioni critiche è necessario controllare l'emissione di urina, che nei soggetti a rischio elevato dovrà essere quantificata oggettivamente mediante camere di misurazione del metabolismo basale, cateterizzazioni ripetute o sistemi di raccolta con cateteri o permanenti. In condizioni normali, la produzione di urina è compresa fra 1 e 2 ml/h/kg di peso corporeo e il riscontro di quantità significativamente maggiori o minori può segnalare la presenza di insufficienza renale acuta. Le situazioni di oliguria (<0,27 ml/h/kg) o anuria (<0,08 ml/h/kg)³⁴ devono essere prese in esame e trattate con sollecitudine.

Ogni singolo campione di urina deve essere controllato per valutare il grado di intorbidamento o la presenza di sangue. Il sedimento urinario deve essere esaminato giornalmente per ricercare eritrociti, leucociti, cilindri, cellule epiteliali renali e residui cellulari. Il riscontro nell'urina di proteine a basso peso molecolare, che in condizioni normali vengono filtrate liberamente e quindi riassorbite a livello dei tubuli prossimali, è un indice precoce di insufficienza renale acuta. Nell'uomo, i test delle proteine di legame della beta₂-microglobulina e del retinolo sono stati utilizzati quali indicatori precoci di danni a carico dei tubuli prossimali.³⁵ In pratica, la comparsa di proteinuria rilevata con metodi semiquantitativi (strisce reattive o test torbidimetrico) o quantitativi (rapporto urinario proteine / creatinina) può indicare l'esistenza di danni glomerulari o tubulari precoci.

La valutazione dell'attività enzimatica urinaria è un metodo sensibile per rilevare i danni precoci a carico dei tubuli. In caso di lesione o necrosi tubulare, enzimi quali la gamma-glutamiltanspeptidasi e l'N-acetil-beta-D-glucosaminidasi non vengono filtrati normalmente dal glomerulo, mentre la loro concentrazione nelle urine aumenta.³⁶ Il primo enzima origina nell'orletto a spazzola dei tubuli prossimali e il secondo ha sede nei lisosomi presenti nello stesso distretto.^{36,37} L'attività urinaria della gamma-gluta-

miltranspeptidasi è stata il primo indicatore di tossicosi riconosciuto e segnalato in studi relativi alla nefrotossicità della gentamicina condotti nel cane in un modello sperimentale.³⁶ Nei casi di nefrotossicità da gentamicina in stadio precoce, l'attività urinaria della N-acetil-beta-D-glucosaminidasi aumenta proporzionalmente alla gravità del danno tubulare. Nell'uomo, l'attività urinaria dello stesso enzima è stata studiata quale possibile indicatore precoce di nefropatia diabetica.³⁷ In uno studio sperimentale condotto nel ratto per valutare la nefrotossicità dell'organonitrile, esisteva una netta correlazione fra l'innalzamento dei livelli urinari di N-acetil-beta-D-glucosaminidasi e le lesioni morfologiche che si erano sviluppate nel rene prima della comparsa di iperazotemia.³⁸

Utilizzando modelli di nefrotossicosi, sono state studiate anche le attività urinarie di amilasi, lisozima, beta-glucuronidasi, lattico deidrogenasi e transaminasi glutammico-ossalacetica.³⁹⁻⁴¹ Si possono ottenere risultati falsamente positivi in presenza di gravi danni glomerulari che comportano una filtrazione anomala di enzimi nelle urine, mentre i risultati falsamente negativi possono conseguire a danni cronici e ad esaurimento delle scorte enzimatiche.³⁶ Lo sviluppo di glicosuria e l'alterazione dell'escrezione frazionata di altri elettroliti rappresentano ulteriori segnali precoci di disfunzione tubulare.⁴²

MECCANISMI DI PROTEZIONE E INTERVENTO PRECOCE

I metodi intesi a proteggere i reni dagli insulti acuti (Tab. 1) vengono applicati allo scopo di prevenire o bloccare gli eventi fisiopatologici che inducono lo sviluppo di insufficienza renale acuta. Le finalità delle misure protettive sono quelle di 1) conservare o ripristinare la funzione emodinamica renale, 2) aumentare l'escrezione dei soluti, 3) ridurre al minimo l'ostruzione intratubulare, 4) favorire la guarigione cellulare e 5) diminuire la tossicità degli agenti nefrotossici.²⁰ Alcuni fra i trattamenti che consentono di proteggere i reni dallo sviluppo di insufficienza renale acuta comprendono modificazioni della dieta e somministrazione di prodotti vasodilatatori, diuretici e agenti citoprotettivi.

Fattori dietetici

Sodio

È stato dimostrato che le diete iposodiche accrescono la nefrotossicità della gentamicina.⁴³ Nel ratto, la somministrazione di grandi quantità di sodio per via orale ha consentito di ridurre il tasso di mortalità e l'accumulo di gentamicina nello strato corticale.⁴³ Gli effetti favorevoli del sovraccarico di sodio sarebbero rappresentati da inibizione dell'attività intrarenale e plasmatica della renina e attenuazione delle risposte precoci del sistema renina-angiotensina. Tuttavia, altre misure destinate a bloccare gli effetti della renina o dell'angiotensina non dimostrano una capacità protettiva uniforme dopo lo sviluppo di insufficienza renale acuta.²⁰ L'espansione del volume ematico secondaria a ritenzione di sodio può proteggere la vascola-

Tabella 1
Agenti protettivi in caso di insufficienza renale acuta

Agente	Tipo di lesione ^a	Momento di somministrazione	Possibili meccanismi
Sodio ⁴²⁻⁴⁶	Tossica	Antecedente	Provoca l'espansione del volume ematico Aumenta la natriuresi Inibisce il SRAA Riduce il FTG
Mannitolo ⁵⁵⁻⁶⁹	Tossica Ischemica	Antecedente/Successivo	Provoca l'espansione del volume ematico Aumenta il flusso tubulare e la VFG Provoca vasodilatazione Agisce quale eliminatore di radicali liberi
Furosemide ^{60,62,63}	Tossica	Antecedente/Successivo	Aumenta il flusso ematico renale Aumenta il flusso tubulare L'associazione con dopamina ne aumenta l'efficacia
Diete a basso contenuto proteico ⁴⁶⁻⁵¹	Tossica Ischemica	Antecedente	Riduce il lavoro renale Riduce l'assorbimento tubulare
Peptide natriuretico atriale ^{24,65-67}	Ischemica	Stadi iniziali	Induce la vasodilatazione delle Aa Può indurre vasocostrizione delle Ae Favorisce la diuresi e la natriuresi
Bloccanti dei canali del calcio ^{10,12,68-71}	Ischemica Trapianto	Antecedente/Stadi iniziali	Induce la vasodilatazione delle Aa Impedisce il sovraccarico di calcio Previene i danni a carico delle membrane Previene i danni da riperfusione
Eliminatori dei radicali liberi ^{72,73}	Tossica Ischemica	Stadi iniziali/Successivo	Riducono i danni da riperfusione
Cloruro di magnesio-ATP ^{76,78}	Ischemica	Stadi iniziali	Fornisce substrati energetici Riduce l'accumulo di adenosina Può fornire magnesio
Teofillina, aminofillina ^{75,77}	Tossica	Antecedente	Agisce quale bloccante dei recettori adenosinici
Tiroxina ⁸⁰	Tossica	Stadi iniziali	Stimola la gluconeogenesi a livello tubulare Ripristina l'attività della pompa trasportatrice sodio-potassio
Inibitori del trombossano ⁸³	Ischemica	Stadi iniziali/Successivo	Riduce lo stimolo vasocostrittore

^a Il tipo di lesione e il momento di somministrazione rappresentano i risultati migliori ottenuti in modelli sperimentali. Le note bibliografiche specifiche sono elencate per ogni singolo agente.

ATP = Adenosintrifosfato; SRAA = Sistema renina-angiotensina-aldosterone; FTG = Feedback tubuloglomerulare; UFG = Velocità di filtrazione glomerulare; Aa = Arteriola afferente; Ae = Arteriola efferente.

rizzazione renale e aumentare il volume di distribuzione dei farmaci nefrotossici, riducendone pertanto i livelli sierici e tissutali effettivi.⁴³

In previsione di un insulto renale, l'intensificazione della natriuresi e l'aumento del volume di urina e dell'escrezione dei soluti sono interventi importanti per prevenire lo sviluppo di insufficienza renale acuta.⁴⁴ La diuresi salina si è dimostrata utile prima della somministrazione di alcuni agenti nefrotossici (cisplatino⁴⁵, amfotericina B⁴⁶) poiché induce l'espansione del volume ematico e favorisce la natriuresi. Benché il sovraccarico di sodio non prevenga in misura uniforme la comparsa di insufficienza renale acuta, appare logico che nei soggetti a rischio elevato per la condizione occorra evitare gli stati di deplezione sodica e di iponatremia.

Proteine

Gli effetti esercitati dalle proteine alimentari sulle nefropatie croniche sono stati oggetto di studio per molti anni. Tuttavia, recentemente è stato dimostrato che la sommini-

strazione di diete ipoproteiche migliora la funzionalità renale e i tassi di sopravvivenza in ratti sottoposti ad insulti ischemici acuti^{47,48} e affetti da insufficienza renale acuta indotta da uranil-nitrato⁴⁹, puromicina⁵⁰ e gentamicina⁵¹. In un modello di ischemia, sopravvisse l'88% dei ratti alimentati con diete contenenti il 5% di proteine e il 100% di quelli alimentati con diete prive di proteine, mentre fra quelli alimentati con diete a contenuto proteico medio ed elevato, il tasso di sopravvivenza fu, rispettivamente, del 31% e del 7%.⁴⁷ Per essere efficace, il precondizionamento con diete ipoproteiche doveva essere iniziato almeno una settimana prima di applicare l'insulto renale; infatti, le modificazioni dietetiche apportate immediatamente dopo l'azione lesiva non rivelarono alcun effetto protettivo.^{47,48}

In uno studio condotto in ratti trattati con dosaggi nefrotossici di gentamicina, gli animali precondizionati con diete ipoproteiche presentavano valori di clearance della creatinina migliori, enzimuria di minore entità e livelli corticali renali di gentamicina più bassi rispetto ai soggetti alimentati con diete a contenuto proteico medio o elevato.⁵¹ Anche in un altro studio, l'uso di diete a basso

contenuto proteico consentì di migliorare il tasso di sopravvivenza nei ratti trattati con gentamicina, benché un grado di protezione significativo si ottenne anche precondizionando i ratti con diete iperproteiche e sostituendole con quelle ipoproteiche al momento della somministrazione della gentamicina.⁵²

L'assunzione di proteine in quantità limitata può diminuire il lavoro renale riducendo la perfusione dell'organo e la velocità di filtrazione glomerulare. Le diete ipoproteiche attenuano il lavoro metabolico tubulare; pertanto è probabile che riducano l'assorbimento tubulare della gentamicina. Tuttavia, in uno studio condotto nel cane, il condizionamento con una dieta iperproteica (26%) prima e durante la somministrazione di gentamicina ha consentito di ridurre la nefrotossicità⁵³ e migliorare la clearance dell'antibiotico in misura maggiore che nei soggetti che avevano assunto diete contenenti proteine in percentuale pari al 13% o al 9%.

La diversa sensibilità allo sviluppo di insufficienza renale in base al contenuto proteico della dieta può dipendere dal tipo di sostanza nefrotossica coinvolta; infatti l'assunzione di quantità elevate di proteine si è rivelata protettiva nei confronti della tossicità indotta dal cloruro mercurico, anche con condizionamento a breve termine.⁵⁵ Nel cane, la valutazione del contenuto dietetico in proteine prima e dopo un evento ischemico renale o una lesione renale indotta da sostanze nefrotossiche può avere ripercussioni cliniche importanti.

Diuretici e vasodilatatori

I diuretici sono stati utilizzati per molto tempo nei casi di insufficienza renale acuta per combattere l'oliguria. Il mannitolo è un diuretico osmotico adoperato per aumentare il volume intravascolare, accrescere il flusso tubulare e prevenire le situazioni di ostruzione e collasso dei tubuli. La sostanza, se somministrata negli stadi precoci dell'insufficienza renale acuta, agisce anche quale vasodilatatore renale, migliorando la perfusione dell'organo e la velocità di filtrazione glomerulare.⁵⁶⁻⁵⁸ Gli effetti vasodilatatori del mannitolo possono essere mediati dalle prostaglandine di origine renale⁵⁷ o dal rilascio dell'ormone natriuretico atriale.⁵⁸ Le soluzioni ipertoniche di mannitolo consentono di attenuare il rigonfiamento delle cellule nei casi di insufficienza renale acuta, prevenendo in tale modo l'ostruzione tubulare e la morte cellulare. L'effetto citoprotettivo della sostanza deriva anche dall'attività di neutralizzazione dei radicali liberi e dal contributo alla prevenzione dell'accumulo di calcio a livello mitocondriale.⁵⁷

Utilizzando modelli sperimentali, è stato dimostrato che il mannitolo svolge effetti protettivi nei confronti dell'insufficienza renale acuta in caso di ischemia^{59,60} e di intossicazione indotta da varie sostanze fra cui glicerolo, metemoglobina, cisplatino e amfotericina B.⁵⁷ Nell'uomo, il mannitolo viene utilizzato per prevenire lo sviluppo della condizione nel corso di interventi chirurgici a rischio elevato, procedure contrastografiche e in caso di somministrazione di amfotericina B e cisplatino.⁵⁷

Anche il furosemide provoca un aumento della perfusione renale e del flusso tubulare, mentre non influisce significativamente sulla velocità di filtrazione glomerulare.

L'intensificazione della diuresi indotta dal farmaco può risolvere l'oliguria, mentre non sembra modificare il processo di guarigione o le possibilità di sopravvivenza.⁵⁷ Sembra che l'azione di stimolazione della diuresi risulti più efficace associando il furosemide a infusioni endovenose di dopamina.⁶¹ Nel rene normale, l'infusione endovenosa di dopamina a basso dosaggio (da 1 a 3 microgrammi/kg/min) agisce attraverso i recettori dopaminergici renali incrementando la perfusione locale, la velocità di filtrazione glomerulare e l'escrezione del sodio. La dopamina a basso dosaggio usata singolarmente può anche migliorare la funzionalità renale nei casi di insufficienza acuta.⁶² Il furosemide si è dimostrato protettivo in alcuni modelli di ischemia,⁶³⁻⁶⁵ mentre ha fornito risultati misti in presenza di sostanze nefrotossiche. Sia il furosemide che la dopamina si rivelano più efficaci se somministrati subito dopo la comparsa di insufficienza renale. Il furosemide associato alla gentamicina ne aumenta la nefrotossicità, probabilmente inducendo la comparsa di ipovolemia.⁶⁵

Peptide natriuretico atriale

Il peptide natriuretico atriale (PNA) contrasta l'azione vasoconstrictrice delle catecolamine e dell'angiotensina II. Il rilascio del fattore comporta effetti di rilassamento vascolare e stimola la diuresi e la natriuresi.⁶⁶ In caso di ischemia e di ipovolemia, il peptide sembra in grado di conservare il flusso ematico renale e la velocità di filtrazione glomerulare provocando vasodilatazione a carico delle arteriole afferenti e, probabilmente, vasocostrizione a carico di quelle efferenti.⁶⁷

Nel cane, in un modello di insufficienza renale acuta indotta da noradrenalina, l'infusione del peptide natriuretico atriale ha consentito di proteggere il circolo ematico renale e migliorare la clearance della creatinina in misura maggiore rispetto alla somministrazione di dopamina; inoltre ha attenuato l'innalzamento della pressione sanguigna sistemica e delle resistenze vascolari complessive.⁶⁶ Il peptide natriuretico atriale, utilizzato in un modello di ischemia nel ratto, ha indotto un miglioramento della pressione nei capillari glomerulari e del flusso ematico nelle arteriole afferenti attraverso l'attenuazione delle resistenze locali.⁶⁸ In un altro studio, la somministrazione del peptide ha permesso di conservare la funzionalità renale in cani con insufficienza cardiaca congestizia che avevano assunto mezzi contrastografici iodati.²⁴ Tuttavia, nell'ambito di una prova clinica condotta in pazienti umani a rischio elevato di insufficienza renale acuta sottoposti a procedure angiografiche, il peptide natriuretico atriale non ha dimostrato attività protettiva significativamente superiore al mannitolo.⁵⁸

Bloccanti dei canali del calcio

Nel rene, l'innalzamento dei livelli intracellulari del calcio secondario a lesioni ischemiche o indotte da sostanze nefrotossiche è all'origine di danni a carico delle membrane e del citoscheletro, alterazioni del metabolismo cellulare e vasocostrizione protratta.^{10,12} I bloccanti dei canali del calcio (calcio-bloccanti) esercitano effetti citoprotettivi e

vasodilatatori quando vengono somministrati prima dell'evento ischemico o nelle fasi precoci dello stesso.¹⁰⁻¹²

Negli animali normali, i bloccanti dei canali del calcio aumentano il flusso ematico renale, la velocità di filtrazione glomerulare, il flusso urinario e l'escrezione degli elettroliti.¹⁰ Le alterazioni emodinamiche derivano da un calo delle resistenze nelle arteriole afferenti e risultano più accentuate se il tono vasale preesistente era elevato.¹⁰

Nel corso di insufficienza renale acuta, i meccanismi protettivi degli agenti bloccanti i canali del calcio possono comprendere la conservazione del flusso ematico renale o effetti citoprotettivi, fra cui quelli destinati a impedire il sovraccarico mitocondriale di calcio e lo sviluppo di danni da ripercussione.^{10,13,69,70} Anche l'interazione fra gli agenti bloccanti e il magnesio tissutale sembra rivestire una certa importanza. In un modello di lesione ischemica nel porcellino d'India, in cui l'infusione di verapamil produsse effetti protettivi, si osservò che la differenza significativa fra gli animali trattati e quelli non trattati era la conservazione dei livelli tissutali di magnesio.⁷¹ Interferendo con gli effetti del calcio è possibile proteggere l'integrità delle membrane e quindi impedire la perdita del magnesio tissutale.⁷¹

L'azione protettiva degli agenti bloccanti i canali del calcio è stata dimostrata nel cane, in modelli di insufficienza renale acuta ischemica.⁷² Nella stessa specie, queste sostanze hanno consentito inoltre di migliorare la velocità di filtrazione glomerulare in reni trapiantati e, in clinica umana, vengono adoperate per prevenire l'insufficienza acuta nei pazienti che hanno subito un trapianto renale.⁶⁹ Sembra che i bloccanti dei canali del calcio migliorino leggermente la funzionalità dell'impianto proteggendolo dagli effetti nefrotossici della ciclosporina,¹⁰ mentre non è stato dimostrato alcun effetto sulla sopravvivenza dell'organo trapiantato.⁶⁹ In modelli di insufficienza renale acuta ischemica è stato riscontrato che l'effetto protettivo di questi farmaci è maggiore quando vengono somministrati per via endoarteriosa o infusione intrarenale prima e dopo l'insulto^{10,69}; questo tipo di posologia ne limita la praticità e l'efficacia nei casi clinici. Infine, nonostante i risultati promettenti osservati in numerosi modelli sperimentali, l'infusione di queste sostanze può provocare effetti ipotensivi sistemici e cardiodepressivi che possono ridurre il flusso ematico renale.

Agenti di rimozione dei radicali liberi

Le situazioni di ipossia, danno membranario, degradazione dell'adenosintrifosfato e ripercussione possono indurre la formazione di radicali liberi che arrecano ulteriori danni alle membrane.^{8,9,73} In corso di ischemia, l'adenosintrifosfato tissutale viene consumato rapidamente e l'adenosina viene degradata a ipoxantina. La xantina deidrogenasi viene convertita in xantina ossidasi che, di preferenza, metabolizza l'ipoxantina producendo radicali liberi. La formazione della xantina ossidasi viene favorita anche dall'innalzamento dei livelli intracellulari di calcio. In presenza di ossigeno si verifica una produzione improvvisa di radicali liberi. I prodotti intermedi dell'ossigeno, fra cui superossidi, radicali idrossilici e atomi di ossigeno sono tossici per i mitocondri e le membrane cellulari.⁷³

L'attività protettiva degli agenti di rimozione dei radicali liberi è stata dimostrata in modelli di insufficienza renale acuta ischemica e indotta da aminoglicosidi e glicerolo.⁷⁵ In uno studio condotto in ratti alimentati con diete carenti di vitamina E e selenio, due sostanze naturali dotate di attività anti-radicali liberi, in seguito ad ischemia renale si verificò un aumento della perossidazione lipidica e un'attenuazione dell'attività della glutatione perossidasi.⁷⁵ In alcuni modelli è stato dimostrato che la superossido dismutasi, che metabolizza i radicali idrossilici in perossido di idrogeno, e l'allopurinolo, che inibisce la xantina ossidasi e riduce la formazione di perossido, esercitano azione protettiva diminuendo la quantità di metaboliti reattivi dell'ossigeno.⁷⁵ Tuttavia, recentemente, l'uso di agenti deputati alla rimozione dei superossidi e dei radicali idrossilici non ha consentito di attenuare le disfunzioni renali presenti in un modello di insufficienza renale acuta indotta da endotossine nel ratto.⁷⁴

Nucleotidi dell'adenosina

Nel corso di ischemia renale, in seguito alla degradazione dell'ATP si verifica un innalzamento dei livelli tissutali di adenosina e, nel ratto, l'infusione di quest'ultima nell'interstizio renale provoca un rallentamento della filtrazione glomerulare.⁷⁶ L'adenosina può essere responsabile del feed-back tubulo-glomerulare e della vasocostrizione renale che fanno seguito all'evento ischemico.⁷⁷ È stato dimostrato che il blocco dei recettori adenosinici con teofillina⁷⁶ o aminofillina⁷⁸ contrasta gli effetti della sostanza.

Nel ratto, l'infusione post-ischemica di nucleotidi dell'adenina (adenosintrifosfato, adenosindifosfato e adenosinmonofosfato) associati a cloruro di magnesio favorisce i processi di guarigione renale, probabilmente riducendo il catabolismo dell'adenina e la produzione di adenosina.⁷⁷ È possibile che l'adenosintrifosfato associato a cloruro di magnesio protegga il rene dagli insulti ischemici stimolando la sintesi di prostaglandine oppure agendo quale fonte intracellulare di energia; pertanto, anche in questo caso è probabile che il magnesio svolga un ruolo importante. Tuttavia, in uno studio riguardante il cane, l'associazione delle due sostanze aumentava la tossicità del cisplatino.⁷⁹

Altri meccanismi

L'effetto esercitato da numerosi agenti vasodilatatori e citoprotettivi nei casi di insufficienza renale acuta è in corso di studio. Il magnesio sembra svolgere un ruolo nell'ambito dell'attività protettiva assicurata dalle sostanze bloccanti i canali del calcio e potrebbe influenzare gli effetti dell'infusione di adenosintrifosfato associato a cloruro di magnesio.^{71,77} L'assunzione di magnesio in dosi elevate svolge azione protettiva anche nei confronti della tossicità indotta dalla gentamicina.⁸⁰ Il magnesio e il calcio competono con l'antibiotico per i siti di legame presenti sulla superficie dell'orletto a spazzola dei tubuli renali.^{80,81} È probabile che i due elementi assumeranno un ruolo importante quali fattori dietetici protettivi nei confronti dell'insufficienza renale acuta. Utilizzando gli aminoglicosidi bisogna prestare particolare attenzione ai livelli sierici

del magnesio. La tiroxina, somministrata nel ratto in diversi modelli di insufficienza renale acuta indotta da sostanze tossiche, ha rivelato azione protettiva, dovuta probabilmente alla stimolazione della gluconeogenesi e al ripristino delle pompe sodio-potassio nelle cellule epiteliali dei tubuli renali.⁸² Nella terapia dell'insufficienza renale acuta si possono dimostrare utili anche le sostanze ad azione vasodilatatrice, fra cui gli antagonisti beta-adrenergici,⁸³ le prostaglandine vasodilatatrici sintetiche,⁸⁴ e gli inibitori della trombossano-sintetasi.⁸⁴

Note sugli Autori

Il Dr. Lane è affiliato al Department of Companion Animals, Atlantic Veterinary College, University of Prince Edward Island, Charlottetown, Prince Edward Island, Canada. Il Dr. Grauer è affiliato al Department of Clinical Science e il Dr. Fettman è affiliato al Department of Pathology del College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences, Colorado State University, Fort Collins, Colorado.

Bibliografia

- Chew DJ, Dibartola SP: Diagnosis and pathophysiology of renal disease, in Ettinger SJ (ed): Textbook of Veterinary Internal Medicine, ed. 3. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp 1893-1961.
- Byrick RJ, Rose DK: Pathophysiology and prevention of acute renal failure; the role of the anaesthetist. *Can J Anaesth* 37:457-467, 1990.
- Guly UM, Turney JH: Post-traumatic acute renal failure, 1956-1988. *Clin Nephrol* 34:79-83, 1990.
- Cioffi WG, Ashikaga T, Gamelli RL: Probability of surviving postoperative acute renal failure; development of a prognostic index. *Ann Surg* 200:205-211, 1984.
- Maher ER, Robinson KN, Scoble JE, et al. Prognosis of critically ill patients with acute renal failure; APACHE II score and other predictive factors. *Q J Med* 72:857-866, 1989.
- Liano F, Garci-Martin F, Gallego A, et al. Easy and early prognosis in acute tubular necrosis: A forward analysis of 228 cases. *Nephron* 51:307-313, 1989.
- Wilkes BM, Mailloux LU: Acute renal failure; pathogenesis and prevention. *Am J Med* 80:1129-1136, 1986.
- Mason J: The pathophysiology of ischemic acute renal failure; a new hypothesis about the initiation phase. *Renal Physiol* 9:129-147, 1986.
- Weinberg J: The cell biology of ischemic renal injury. *Kidney Int* 39:476-500, 1991.
- Chan L, Schrier RW: Effects of calcium channel blockers on renal function. *Annu Rev Med* 41:289-302, 1990.
- Hume HD: Role of calcium in pathogenesis of acute renal failure. *Am J Physiol* 250:F579-F589, 1986.
- Schrier RW, Arnold PE, Van Putten VJ, Burke TJ: Cellular calcium in ischemic acute renal failure: Role of calcium entry blockers. *Kidney Int* 32:313-321, 1987.
- Schrier RW: Role of calcium channel blockers in protection against experimental renal injury. *Am J Med* 90 (Suppl 5A):21S-25S, 1991.
- Brown SA, Engelhardt JA: Drug-related nephropathies. Part 1. Mechanisms, diagnosis, and management. *Compend Contin Educ Pract Vet* 9(2):148-160, 1987.
- Weening JJ: Mechanisms leading to toxin-induced impairment of renal function, with a focus on immunopathology. *Toxicol Lett* 46:205-211, 1989.
- Anderson RJ, Linsa SL, Berns AS, et al: Nonoliguric acute renal failure. *N Engl J Med* 296:1134-1138, 1977.
- Anderson RJ, Schrier RW: Clinical spectrum of oliguric and nonoliguric acute renal failure, in Brenner BM, Stein H (eds): Acute Renal Failure. New York, Churchill Livingstone, 1980, pp 3, 4.
- Rasmussen HH, Pitt EA, Ibel LS, McNeil DR: Prediction of outcome in acute renal failure by discriminant analysis of clinical variables. *Arch Intern Med* 145:2015-2018, 1985.
- Cowgill LD: Acute renal failure, in Bovee KC (ed): Canine Nephrology. Media, PA, Harwal Publishing Co, 1984, pp 405-438.
- Mandal AK, Lightfoot BO, Treat RC: Mechanisms of protection in acute renal failure. *Circ Shock* 11:245-253, 1983.
- Mazze RI: Methoxyflurane nephropathy. *Environ Health Perspect* 15:111-119, 1976.
- Pedersoli WM: Serum fluoride concentration, renal and hepatic function test results in dogs with methoxyflurane anesthesia. *Am J Vet Res* 38:949-953, 1977.
- Mathews K, Doherty T, Dyson D, Wilcock B: Renal failure in dogs associated with flunixin meglumine and methoxyflurane anesthesia. *Vet Surg* 16:323, (abstract) 1987.
- Margulies KB, McKinley LJ, Cavero PG, Burnett JC: Induction and prevention of radiocontrast-induced nephropathy in dogs with heart failure. *Kidney Int* 38:1101-1108, 1990.
- Brinker KR, Bulger RE, Dolgan DC, et al: Effect of potassium depletion on gentamicin nephrotoxicity. *J Lab Clin Med* 98:292-301, 1981.
- Hsu CH, Kurtz TW, Easterling RE, Weller JM: Potentiation of gentamicin nephrotoxicity by metabolic acidosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 46:894-897, 1974.
- Cooper K, Bennett WM: Nephrotoxicity of common drugs used in clinical practice. *Arch Intern Med* 147:1213-1218, 1987.
- Rogers RA, Hanna AY, Riviere JE: Dose response studies of gentamicin nephrotoxicity in rats with experimental renal dysfunction. III. Effects of dosage adjustment method. *Res Commun Chem Path Pharm* 57:301-311, 1987.
- Frazier DL, Riviere JC: Gentamicin dosing strategies for dogs with subclinical renal dysfunction. *Antimicrob Agent Chemother* 31:1929-1934, 1987.
- Patrono C, Dunn MJ: The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 32:1-12, 1987.
- Clive DM, Stoff JS: Renal syndromes associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 310:563-571, 1984.
- Spyridakis LK, Bacia JJ, Barsanti JA, Brown SA: Ibuprofen toxicosis in the dog. *JAVMA* 189:918-919, 1986.
- Rubin SI: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, prostaglandins, and the kidney. *JAVMA* 188:1065-1068, 1986.
- English PB: Acute renal failure in the dog and cat. *Aust Vet J* 50:384-392, 1974.
- Roberts DS, Haycock GB, Dalton RN, et al: Prediction of acute renal failure after birth asphyxia. *Arch Dis Child* 65:1021-1028, 1990.
- Greco DS, Turnwald GH, Adams R, et al: Urinary gamma-glutamyl transpeptidase activity in dogs with gentamicin-induced nephrotoxicity. *Am J Vet Res* 46:2332-2335, 1985.
- Stolarek I, Howey JE, Fraser CG: Biological variation of urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase: Practical and clinical implications. *Clin Chem* 35:560-563, 1989.
- Gould DH, Fettman MJ, Daxenbichler ME, Bartuska BM: Functional and structural alterations of the rat kidney induced by the naturally occurring organonitrite 25-1-cyano-2-hydroxy-3,4-epithiobutane. *Toxicol Appl Pharmacol* 78: 190-201, 1985.
- Aderka D, Tene M, Graff E, Levo Y: Amylase-creatinine clearance ratio: A simple test to predict gentamicin nephrotoxicity. *Arch Intern Med* 148:1093-1096, 1988.
- Szczecz GM, Carlton WW, Lund JE: Determination of enzyme concentrations in urine for diagnosis of renal damage. *JAAHA* 10:1093-1096, 1974.
- Hardy ML, Hsu RC, Short CR: The nephrotoxic potential of gentamicin in the cat; enzimuria and alterations in urine concentrating ability. *J Vet Pharmacol Ther* 8:382-392, 1985.
- Garry F, Chew DJ, Hoffsis GF: Urinary indices of renal function in sheep with induced aminoglycoside nephrotoxicosis. *Am J Vet Res* 51:420-427, 1990.
- Bennett WM, Hartnett MN, Gilbert D, et al: Effect of sodium intake on gentamicin nephrotoxicity in the rat. *Proc Soc Exp Biol Med* 151:736-738, 1976.
- Vari RC, Natarajan LA, Whitescaver SA, et al: Induction, prevention and mechanisms of contrast media induced acute renal failure. *Kidney Int* 33:699-707, 1988.
- Ogilvie GK, Krawiec DR, Gelberg HB, et al: Evaluation of a short-term saline diuresis protocol for the administration of cis-platinum. *Am J Vet Res* 49:1076-1078, 1988.
- Gerkens JF, Branch RA: The influence of sodium status and furosemide on canine acute amphotericin B nephrotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 214:306-311, 1980.
- Andrews PM, Bates SB: Dietary protein prior to renal ischemia dramatically affects posts ischemic kidney function. *Kidney Int* 30:299-303, 1986.
- Andrews PM, Bates SB: Dietary protein prior to renal ischemia and posts ischemic kidney function. *Kidney Int* 32(Suppl 22):576-580, 1987.
- Andrews PM, Bates SB: Effects of dietary protein on uranyl nitrate-induced acute renal failure. *Nephron* 45:296-301, 1987.
- Marinides GN, Groggel GC, Cohen AH, Border WA: Enalapril and low protein diet reverse chronic puromycin aminonucleoside nephropathy. *Kidney Int* 37:749-757, 1990.

51. Whiting PH, Power DA, Petersen J, et al: The effect of dietary protein restriction on high dose gentamicin nephrotoxicity in rats. *Br J Exp Path* 69:35-41, 1988.
52. Andrews PM, Bates SB: Dietary protein as a risk factor in gentamicin nephrotoxicity. *Renal Failure* 10:153-159, 1987-1988.
53. Grauer GF, Behrend EN, Greco DS, et al: Effects of dietary protein conditioning on gentamicin-induced nephrotoxicity in dogs. *J Am Soc Nephrol* 3:724, (abstract) 1992.
54. Behrend EN, Grauer GF, Greco DS, et al: Effects of dietary protein conditioning on gentamicin pharmacokinetics in dogs. *J Am Soc Nephrol* 3:720, (abstract) 1992.
55. Andrews PM, Chung EM: High dietary protein regimens provide significant protection from mercury nephrotoxicity in rats. *Toxicol Field Pharmacol* 105:288-304, 1990.
56. Finn WF: Diagnosis and management of acute tubular necrosis. *Med Clin North Am* 74(4):873-892, 1990.
57. Burnier M, Schrier RW: Protection from acute renal failure. *Adv Exp Med Biol* 212:275-283, 1986.
58. Kurnik BR, Weisberg LS, Cuttler IM, Kurnik PB: Effects of atrial natriuretic peptide versus mannitol on renal blood flow during radio-contrast infusion in chronic renal failure. *J Lab Clin Med* 116:27-35, 1990.
59. Johnston PA, Bernard DB, Perrin NS, et al: Prostaglandins mediate the vasodilatory effect of mannitol in the hypoperfused rat kidney. *J Clin Invest* 68:127-133, 1981.
60. Burke TJ, Cronin RE, Duchin KL, et al: Ischemia and tubule obstruction during acute renal failure in dogs: Mannitol in protection. *Am J Physiol* 238:F305-F314, 1980.
61. Lindner A: Synergism of dopamine and furosemide in diuretic-resistant, oliguric acute renal failure. *Nephron* 33:121-126, 1983.
62. Parker S, Carlon GC, Isaacs M, et al: Dopamine administration in oliguria and oliguric renal failure. *Crit Care Med* 9:630-632, 1981.
63. DeTorrente A, Miller PD, Cronin RE, et al: Effects of furosemide and acetylcholine in norepinephrine-induced acute renal failure. *Am J Physiol* 235:F131-F136, 1978.
64. Kramer HJ, Schuurmann J, Wasserman C, Dusing R: Prostaglandin-independent protection by furosemide from oliguric ischemic renal failure in conscious rats. *Kidney Int* 17:455-464, 1980.
65. Adelman RD, Spangler WL, Beasom F, et al: Furosemide enhancement of experimental gentamicin nephrotoxicity: Comparison of functional and morphological changes with activities of urinary enzymes. *J Infect Dis* 140:342-352, 1979.
66. Aikawa N, Wakabayashi GO, Masakazu U, Shinozawa Y: Regulation of renal function in thermal injury. *J Trauma* 30:S174-S178, 1990.
67. Flier JS, Underhill LH: Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure electrolyte homeostasis. *N Engl J Med* 315:1330-1340, 1985.
68. Conger JD, Falk SA, Yuan BH, Schrier RW: Atrial natriuretic peptide and dopamine in a rat model of ischemic acute renal failure. *Kidney Int* 35:1126-1132, 1989.
69. Russell JD, Churchill DN: Calcium antagonists and acute renal failure. *Am J Med* 87:306-315, 1989.
70. Blau A, Shulman L, Eliahou HE: Calcium channel blockers and experimental acute renal failure. *Isr J Med Sci* 26:334-336, 1990.
71. Widener LL, Mela-riker LM: Verapamil pretreatment preserves mitochondrial function and tissue magnesium in the ischemic kidney. *Circ Shock* 13:27-37, 1984.
72. Burke TJ, Arnold PE, Gordon JA, et al: Protective effect of intrarenal calcium membrane blockers before or after renal ischemia: functional, morphological and mitochondrial studies. *J Clin Invest* 74:1830-1841, 1984.
73. Canavese C, Stratta P, Vercellone A: The case for oxygen free radicals in the pathogenesis of ischemic acute renal failure. *Nephron* 49:9-15, 1988.
74. Nath KA, Paller MS: Dietary deficiency of antioxidants exacerbates ischemic injury in the rat kidney. *Kidney Int* 38:1109-1117, 1990.
75. Walker PD, Shah SV: Reactive oxygen metabolites in endotoxin-induced acute renal failure in rats. *Kidney Int* 38:1125-1132, 1990.
76. Pawlowska D, Granger JP, Knox FG: Effects of adenosine infusion into renal interstitium on renal hemodynamics. *Am J Physiol* 252:F678-F682, 1987.
77. Siegel NJ, Glazier WB, Chaudry IH, et al: Enhanced recovery from acute renal failure by the postischemic infusion of adenine nucleotides and magnesium chloride in rats. *Kidney Int* 17:338-349, 1980.
78. Gerkens JF, Heidemann HT, Jackson EK, Branch RA: Effect of aminophylline on amphotericin B nephrotoxicity in the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 224:609-613, 1983.
79. Hardie EM, Pose RL, Hoopes PJ: ATP-MgCl₂ increases cisplatin toxicity in the dog and rat. *J Appl Toxicol* 12:369-375, 1992.
80. Wong NL, Magil AB, Dirks JH: Effect of magnesium diet in gentamicin-induced acute renal failure in rats. *Nephron* 51: 84-88, 1989.
81. Humes HD, Sastrasinh M, Weinberg JM: Calcium is a competitive inhibitor of gentamicin-renal membrane binding interactions and dietary calcium supplementation protects against gentamicin nephrotoxicity. *J Clin Invest* 73:134-147, 1984.
82. Siegel NJ, Gaudio KM, Katz LA, et al: Beneficial effect of thyroxin on recovery from toxic acute renal failure. *Kidney Int* 25:906-911, 1984.
83. Chevalier RL, Finn WF: Effects of propranolol on postischemic acute renal failure. *Nephron* 25:77-81, 1980.
84. Grekas D, Kalekou H, Tourkantonis A: Effect of prostaglandin E₂ (PGE₂) in the prevention of acute renal failure in anesthetized dogs; in situ renal preservation. *Renal Failure* 11:27-31, 1989.
85. Benabe JE, Klahr S, Hoffman MK, et al: Production of thromboxane A₂ by the kidney in glycerol induced acute renal failure in the rabbit. *Prostaglandins* 19:333-347, 1980.