

EFFETTI RENALI DEI FARMACI ANTIINFIAMMATORI NON STEROIDEI*

S. DRU FORRESTER, DVM, MS

GREGORY C. TROY, DVM, MS

Virginia Tech

Riassunto

I farmaci antiinfiammatori non steroidei esercitano i propri effetti favorevoli inibendo la ciclossigenasi, ovvero l'enzima che converte l'acido arachidonico in prostaglandina E_2 e prostaciclina. Questi prodotti del metabolismo dell'acido arachidonico svolgono un ruolo importante nel mantenimento del flusso sanguigno renale nei soggetti con ridotta perfusione dell'organo. In rari casi, la somministrazione di FANS nei soggetti a rischio elevato inibisce la produzione delle prostaglandine vasodilatatorie e induce lo sviluppo di insufficienza renale acuta. Pertanto, è necessario monitorare la funzionalità renale sia prima che durante l'assunzione di questi farmaci.

Summary

Nonsteroidal antiinflammatory drugs exert their beneficial effects by inhibiting cyclooxygenase, the enzyme that converts arachidonic acid to prostaglandin E_2 and prostacyclin. These products of arachidonic acid metabolism play an important role in maintaining renal blood flow in patients with decreased renal perfusion. Although uncommon, administration of NSAIDs to high-risk patients can inhibit production of vasodilatory prostaglandins and cause acute renal failure. Therefore renal function should be monitored before and during NSAID administration.

I farmaci antiinfiammatori non steroidei vengono utilizzati in campo veterinario per gli effetti analgesici, antiinfiammatori e antineoplastici di cui sono dotati.¹⁻⁴ Nel cane, le complicazioni più comuni legate all'uso di FANS comprendono ulcere ed emorragie gastroenteriche.⁵⁻⁸ In alcuni cani trattati con questi farmaci si sono verificati anche fenomeni di epatotossicosi.^{5,9} Gli effetti collaterali in ambito renale sono meno frequenti e solitamente riguardano soggetti con concomitanti nefropatie o disordini all'origine di ipoperfusione renale.⁹⁻¹⁷

Il presente lavoro riguarderà produzione delle prostaglandine (PG), ruolo di queste nella funzionalità renale e meccanismi attraverso i quali l'inibizione prostaglandinica associata ai FANS induce disfunzioni renali. Verranno riassunte le segnalazioni relative a cani con disfunzioni renali comparse in seguito all'uso di FANS e verranno presentati due ulteriori casi. Verranno forniti i criteri terapeutici per il trattamento dei cani con insufficienza renale acuta associata all'assunzione di questi farmaci. Infine, verranno

discussi argomenti prognostici e misure per prevenire lo sviluppo di insufficienza renale acuta nei cani trattati con FANS.

PRODUZIONE DELLE PROSTAGLANDINE

Le prostaglandine derivano dal metabolismo dell'acido arachidonico (AA), un acido grasso polinsaturo contenuto nei fosfolipidi delle membrane cellulari (Fig. 1).^{18,19} Un'ampia varietà di stimoli (ad es. endotossine, ipossia, vasopressina, angiotensina, noradrenalina) attivano le fosfolipasi cellulari, con conseguente rilascio di acido arachidonico. La ciclossigenasi (COX) agisce sull'acido arachidonico formando PGG_2 e quindi PGH_2 , la quale viene successivamente convertita in PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$, prostaciclina (PGI_2) e trombassano (TXA_2).^{15,18-21} I prodotti del metabolismo dell'acido arachidonico si formano in corrispondenza o in prossimità del sito d'azione e svolgono limitati effetti sistemici. A livello della corticale renale, PGI_2 , la prostaglandina principale, viene prodotta a livello di glomeruli, arteriole e tubuli collettori corticali.^{22,23} PGE_2 è la prostaglandina principale della midollare renale e viene prodotta a livello di tubuli collettori e cellule interstiziali.^{22,23}

*Da "The Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian" Vol. 21, N. 10, ottobre 1999, 910. Con l'autorizzazione dell'Editore.

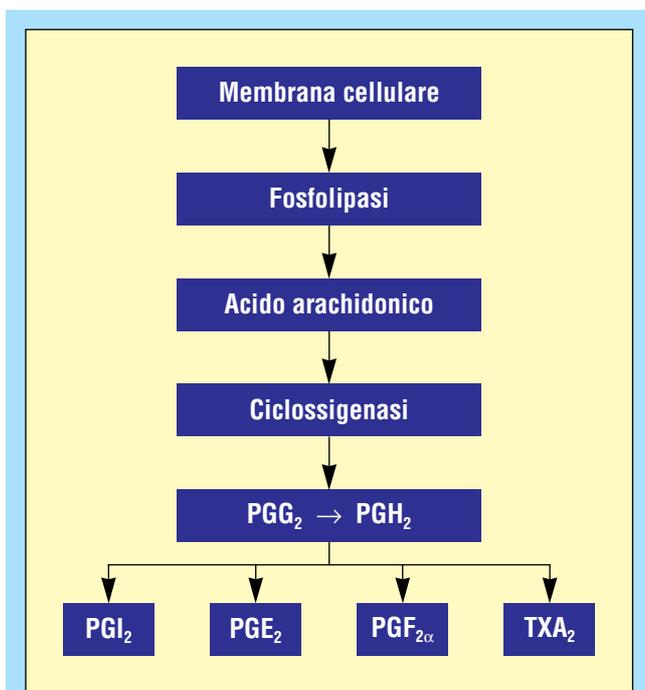


FIGURA 1 - Tutte le membrane cellulari contengono acido arachidonico (AA), un acido grasso polinsaturo che serve quale precursore della produzione di prostaglandine (PG). Una ampia varietà di stimoli induce il rilascio di acido arachidonico, attraverso un processo facilitato dall'enzima fosfolipasi. Quindi, la ciclossigenasi agisce sull'acido arachidonico per produrre prostaglandine intermedie (PGG₂, PGH₂) che successivamente vengono metabolizzate a formare prostaciclina (PGI₂), PGE₂, PGF_{2α} e trombossano (TXA₂). Questi metaboliti dell'acido arachidonico partecipano alla risposta infiammatoria inducendo vasodilatazione, aumento della permeabilità vascolare e chemiotassi neutrofila. Inoltre, sono coinvolti in diversi processi fisiologici a livello renale.

Le prostaglandine renali svolgono un ruolo importante in diversi processi fisiologici dell'organo.²³⁻²⁷ In condizioni di ridotta perfusione renale (ad es. deplezione volumetrica o salina), PGE₂ e PGI₂ inducono una dilatazione delle arteriole afferenti, che mantiene il flusso ematico locale e contrasta gli effetti degli agenti vasocostrittori sistemici (ad es. angiotensina, noradrenalina, vasopressina).²⁵⁻²⁷ È stato suggerito che queste prostaglandine vasodilatatrici possano contribuire a mantenere il flusso ematico renale e la filtrazione glomerulare nei nefroni ancora funzionanti in soggetti affetti da nefropatie croniche.²⁷

Le prostaglandine renali, in particolare le PGI₂, oltre agli effetti svolti sul tono dei vasi renali sono necessarie al rilascio di renina da parte dell'organo.^{23,27} Le prostaglandine renali innalzano il livello di adenosinmonofosfato ciclico (AMPc) all'interno delle cellule juxtaglomerulari, che a sua volta stimola la sintesi e la secrezione di renina. Quest'ultima induce il rilascio di aldosterone, necessario alla secrezione tubulare di potassio. Pertanto, le prostaglandine sono coinvolte indirettamente nel mantenimento dell'omeostasi di questo elemento.²³

Infine, le prostaglandine della midollare renale sono necessarie per l'escrezione tubulare di sodio e di acqua.^{25,27} La natriuresi avviene perché le prostaglandine renali aumentano la perfusione dell'organo, inibiscono il trasporto di sodio dal tratto ascendente spesso dell'ansa di Henle nell'interstizio midollare e antagonizzano l'azione della vasopressina sui dotti collettori, che riduce la permeabilità all'acqua.^{21,22,27,28}

EFFETTI TERAPEUTICI DEI FANS

Gli effetti favorevoli dei FANS derivano dalla capacità di inibire la ciclossigenasi, ovvero l'enzima che facilita la produzione dei mediatori dell'infiammazione (ad es. prostaglandine, trombossano A₂) dall'acido arachidonico (AA) (Fig. 1).²⁹ Le due forme, o isoenzimi, della ciclossigenasi (COX) sono COX-1 e COX-2. COX-1 sembra esistere naturalmente nell'organismo e agisce nell'ambito delle funzioni autoregolatrici (ad es. mantenimento della perfusione renale), mentre COX-2 è responsabile della produzione di mediatori dell'infiammazione.^{30,31} È stato suggerito che l'inibizione di COX-2 attenui l'infiammazione, mentre l'inibizione di COX-1 sembra essere responsabile degli effetti collaterali associati all'uso dei FANS, quali ulcere gastroenteriche e disfunzioni renali.³¹

Un gran numero di FANS (ad es. salicilati, piroxicam) inibisce preferenzialmente COX-1, il che può aumentare le probabilità di effetti indesiderati gastroenterici e renali.³² Al contrario, con i FANS che inibiscono COX-1 e COX-2 in pari misura (ad es. carprofen) o prevalentemente COX-2 (ad es. etodolac, meloxicam), le probabilità di effetti collaterali sono minori.³¹⁻³³ Quindi, carprofen ed etodolac possono essere FANS relativamente più innocui che comportano minori rischi di disturbo della funzionalità renale. Tuttavia, in cani trattati con carprofen è stato osservato lo sviluppo di insufficienza renale.⁹ Pertanto, è probabile che siano coinvolti altri fattori oltre alla selettività verso le ciclossigenasi nel determinare se un FANS sia all'origine di disfunzioni renali.

È possibile che COX-2 svolga un ruolo importante nel mantenere la perfusione renale nei cani con deplezione volumetrica.²⁶ L'espressione di COX-2 è limitata nei cani normali mentre aumenta notevolmente in quelli con deplezione salina.²⁶ La somministrazione di FANS che inibiscono preferenzialmente COX-2 non garantisce l'assenza di effetti collaterali di ordine renale. Risulterebbero utili ulteriori studi intesi a valutare gli effetti dei FANS di nuova generazione sulla funzionalità renale nel cane, in particolare nei soggetti con nefropatie subcliniche.

EFFETTI ESERCITATI DAI FANS SULLA FUNZIONALITÀ RENALE

Gli effetti renali dei FANS derivano principalmente dalla diminuita sintesi di prostaglandine locali. L'effetto indesiderato che questi farmaci inducono con maggiore frequenza sul rene è l'insufficienza renale acuta, che si verifica con maggiori probabilità nei soggetti con deplezione volumetrica o con nefropatie preesistenti.^{15,20-23,27,28} In entrambe le condizioni, si ritiene che le prostaglandine renali vasodilatatrici siano fondamentali per mantenere la perfusione locale.²⁷ La somministrazione di FANS in questi soggetti è associata a vasocostrizione delle arteriole afferenti a cui consegue riduzione del flusso ematico renale e insufficienza renale acuta.²⁷

È possibile che i FANS provochino altri effetti collaterali renali (fra cui iperkalemia, ipernatremia, edema, iponatremia), che però spesso non risultano così evidenti. Lo stato di iperkalemia si sviluppa nei soggetti che assumono questi farmaci poiché le prostaglandine sono coinvolte

nella sintesi e secrezione di renina. Inoltre, l'inibizione delle prostaglandine renali indotta dai FANS interferisce con la capacità di escrezione del sodio dell'organo, con conseguente ritenzione dell'elemento e sviluppo di ipernatremia.^{21,24,27} Poiché a livello renale le prostaglandine sono indispensabili all'escrezione di acqua, è possibile che la somministrazione di FANS riduca la *clearance* dell'acqua libera; pertanto, i soggetti trattati con questi farmaci sono predisposti allo sviluppo di edemi. Se la ritenzione di acqua è accompagnata da eccessiva ritenzione di sodio, si può avere lo sviluppo di uno stato di iponatremia.^{21,27}

Nel cane, la complicazione renale associata alla somministrazione di FANS che riveste maggiore importanza clinica è l'insufficienza renale acuta (vedi FANS associati a insufficienza renale acuta nel cane).^{9,10,12-14,16,17,34} Nel 1967, venne segnalato lo sviluppo di insufficienza renale e grave emorragia in un cane che aveva assunto fenilbutazone per 5 settimane.¹⁰ In una segnalazione più recente, un Labrador retriever di 10 mesi di età manifestò emorragie gastroenteriche e insufficienza renale acuta dopo avere ingerito 6000 mg di ibuprofen. Il cane guarì in seguito a terapia di sostegno, ma a distanza di 2 mesi presentava ancora poliuria e polidipsia; inoltre, la velocità di filtrazione glomerulare era significativamente diminuita.¹⁶ Un samoiedo di 9 anni di età manifestò emorragie gastroenteriche, grave anemia e insufficienza renale acuta dopo la somministrazione di naproxen da parte del proprietario; il cane guarì dopo 5 giorni di terapie di sostegno.

Cinque cani utilizzati in un laboratorio didattico svilupparono insufficienza renale acuta dopo inoculazione endovenosa di una dose singola di flunixin meglumine (1 mg/kg) e di gallamina (un agente di blocco neuromuscolare) in corso di anestesia gassosa con metossifluorano.¹⁴ Quattro soggetti sopravvissero in seguito a trattamento di sostegno protratto per 6 giorni. Uno studio sperimentale ha confermato che l'insufficienza renale acuta si sviluppava nei cani che assumevano flunixin in corso di anestesia con metossifluorano, mentre questo non accadeva utilizzando alotano.¹⁴ D'altro canto, la comparsa della condizione è stata segnalata in due cagne sane sottoposte a intervento di ovarioisterectomia che avevano assunto flunixin durante l'anestesia indotta con alotano.¹² In entrambe, lo stato di insufficienza andò incontro a risoluzione; tuttavia, una delle due morì a distanza di poco tempo per un disturbo neurologico. Recentemente, è stato segnalato lo sviluppo di insufficienza renale acuta in due cani trattati con carprofen (2,2 mg/kg due volte al giorno); in entrambi i soggetti era presente anche un'insufficienza epatica.⁹ In uno di essi, gli esami necroscopico e istologico rivelarono l'esistenza di ulcere gastroenteriche, perforazione del digiuno, necrosi dei tubuli renali e glomerulonefrite.⁹

FANS ASSOCIATI A INSUFFICIENZA RENALE ACUTA NEL CANE^{9,10,12-14,16}

- Acido acetilsalicilico
- Carprofen
- Flunixin meglumine
- Ibuprofen
- Naproxen
- Fenilbutazone

Benché siano stati segnalati casi di insufficienza renale acuta associata all'uso di FANS nel cane, la frequenza complessiva di tali episodi è bassa. In uno studio in retrospettiva condotto in 29 cani con insufficienza renale acuta nosocomiale, soltanto in un soggetto l'anamnesi riferiva l'uso di FANS.³⁴ In un altro studio, su 99 cani con insufficienza renale acuta soltanto 2 avevano assunto antiinfiammatori non steroidei.¹⁷ Sulla base dell'insieme dei casi segnalati, la maggior parte dei cani che manifesta insufficienza renale acuta in seguito a trattamento con FANS ingerisce il farmaco in dosi eccessive oppure presenta un disordine concomitante che predispone l'organismo allo sviluppo della condizione (vedi possibili fattori di rischio per lo sviluppo di disfunzioni renali associate all'uso di FANS). I casi descritti di seguito illustrano i reperti caratteristici rilevati nei cani che sviluppano insufficienza renale acuta dopo la somministrazione di FANS.

CASI CLINICI

Caso 1

Un Dobermann maschio, intero, di 6 anni di età è stato portato alla visita con un'anamnesi di letargia, inappetenza e diarrea caratterizzata da melena persistenti da un giorno. Il proprietario riferì che il cane aveva ingerito due compresse di acido acetilsalicilico (probabilmente da 325 mg ognuna) che erano state inserite nella razione di un altro cane il giorno precedente. L'esame clinico evidenziò un soggetto vigile e in buone condizioni generali (peso 36 kg) con mucose asciutte e di colore rosa, prolungamento del tempo di riempimento capillare (più di 2 secondi) e feci scure e catramose all'esame rettale. I reperti anomali rilevati attraverso i primi accertamenti diagnostici (esame emocromocitometrico completo, profilo biochimico, analisi delle urine ed esame coprologico per flottazione) comprendevano iperazotemia (azotemia = 73 mg/dl, intervallo di riferimento [RR] da 6 a 28; creatinemia = 6,3 mg/dl, RR da 0,8 a 1,9), iperfosfatemia (7,7 mg/dl; RR da 1,3 a 5), gap anionico leggermente aumentato (18; RR da 8 a 15), isostenuria (peso specifico = 1.011) e proteinuria 2+ con esame del sedimento nella norma. I dati emersi da anamnesi, esame clinico ed esami di laboratorio erano compati-

POSSIBILI FATTORI DI RISCHIO PER LO SVILUPPO DI DISFUNZIONI RENALI ASSOCIATE AI FANS

- Disidratazione
- Farmaci concomitanti (ad es. altri FANS, corticosteroidi, diuretici)
- Malattia del terzo spazio (ad es. ascite)
- Insufficienza epatica
- Insufficienza cardiaca congestizia
- Ipotensione
- Età avanzata
- Nefropatie
- Stati settici
- Anestesia inalatoria

bili con un quadro di insufficienza renale acuta. Essendo stata riferita l'ingestione di acido acetilsalicilico, venne considerata la possibilità che la condizione fosse stata indotta da FANS.

Il cane venne ricoverato nel settore di terapia intensiva per essere sottoposto a trattamento e controlli periodici. È stato effettuato un prelievo di sangue per la misurazione dei livelli basali di determinati parametri biochimici (Tabella 1). È stata somministrata soluzione di Ringer lattato (200 ml/ora IV) per correggere lo stato di disidratazione, reintegrare le perdite continue dovute a diarrea e garantire il fabbisogno idrico di mantenimento nel corso delle prime 24 ore. Durante l'intero periodo di ricovero venne somministrata cimetidina (5 mg/kg per via orale tre volte al giorno) per facilitare l'attenuazione dei segni di ulcere gastroenteriche. Il cane venne monitorato per rilevare l'eventuale comparsa di vomito e diarrea, modificazioni nello stato di idratazione e peso corporeo e valutazione soggettiva del volume di urina. Non venne osservato alcun episodio di vomito, il peso corporeo rimase stabile dopo avere corretto lo stato di disidratazione e l'emissione di urina venne giudicata da normale ad aumentata.

Al terzo giorno, il cane iniziò a bere acqua e a mangiare piccole quantità di cibo in scatola. Lo stato iperazotemico andò incontro a risoluzione e la velocità di somministrazione dei liquidi venne gradualmente diminuita. La soluzione infusa per via endovenosa venne arricchita con cloruro di potassio (28 mEq/l di liquido) per prevenire l'ulteriore abbassamento della potassiemia (Tabella 1). Le condizioni del soggetto continuarono a migliorare e il quinto giorno venne sospesa la somministrazione di liquidi. Il cane venne dimesso il giorno seguente con la prescrizione di proseguire l'assunzione di cimetidina per due settimane. Gli esiti degli esami biochimici a due settimane di distanza dal ricovero rivelarono la normalizzazione di azotemia (16 mg/dl) e creatininemia (1 mg/dl) e un peso specifico delle urine pari a 1.030.

Si trattava di un caso insolito poiché non esisteva alcuna chiara condizione predisponente allo sviluppo di insufficienza renale acuta, e perché il cane aveva ingerito una dose bassa di acido acetilsalicilico (18 mg/kg) che rientrava nell'ambito delle posologie consigliate. Non sarebbe corretto concludere che l'assunzione del farmaco abbia provocato lo sviluppo dell'insufficienza renale soltanto perché in questo animale i due eventi sono stati associati. È possibile che questo cane soffrisse di una nefropatia subclinica, aggravata dalla concomitante disidratazione (dovuta a vo-

mito e diarrea) e dalla somministrazione del FANS. La risposta del soggetto al trattamento di sostegno è tipica; infatti, l'insufficienza renale acuta associata a questi farmaci solitamente è reversibile con una terapia appropriata

Caso 2

Una cagna sterilizzata di 15 anni di età, di 7,5 kg di peso, appartenente alla razza spitz finlandese, venne portata alla visita dal veterinario curante a causa di inappetenza, svogliatezza, ridotta produzione di urina e riluttanza a muoversi. L'esame clinico rivelò una dolorabilità toracolombare e venne formulato un sospetto diagnostico di discopatia intervertebrale. Il trattamento comprendeva l'inoculazione endovenosa di desametasone sodio fosfato (2 mg/kg in dose unica), prednisone per via orale (0,7 mg due volte al giorno per 7 giorni) e carprofen per via orale (1,7 mg due volte al giorno per 10 giorni). Cinque giorni dopo, il cane venne ricoverato d'urgenza per la comparsa di debolezza, letargia e riduzione del volume urinario. Gli esami di laboratorio evidenziarono iperazotemia (121,5 mg/dl), creatininemia nella norma (1,65 mg/dl), leggera ipocalcemia (7,19 mg/dl) che ritornò entro i valori normali, proteinemia ai limiti inferiori della norma (5,24 g/dl), fosfatasi alcalina aumentata (1358 UI/l) e anemia (29%). Il trattamento era rappresentato da infusione endovenosa di soluzione di Ringer lattato con destrosio a 5%, gluconato di calcio (53 mg/kg per via endovenosa lenta) e cefazolina (27 mg/kg IV). Dopo 12 ore di terapia era presente oliguria e vennero somministrate due dosi di furosemide (3 mg/kg IV) a intervalli di 3 ore.

Il cane venne inviato al Veterinary Teaching Hospital del Virginia Tech per proseguire la valutazione del caso. Le anomalie rilevate all'esame clinico comprendevano depressione, tachipnea (72 respiri/minuto), melena e leggera disidratazione. Gli esami di laboratorio iniziali rivelarono la presenza di anemia non rigenerativa (ematocrito = 26,3%, RR da 37 a 62; reticolociti = 0,9%), leucocitosi (28.200/ μ l, RR da 5400 a 16.600) caratterizzata da neutrofilia costituita da elementi maturi (23.688/ μ l, RR da 3200 a 10.700) e un leggero spostamento a sinistra (846 neutrofili non segmentati/ μ l, RR da 0 a 200), panipoproteinemia (proteine totali = 4,6 g/dl, RR da 5,3 a 7,4; albumina = 2,3 g/dl, RR da 2,8 a 3,6), iperazotemia (azotemia = 184 mg/dl, RR da 6 a 28; creatininemia = 4,6 mg/dl, RR da 0,8 a 1,9), innalzamento della fosfatasi alcalina (449 UI/l, RR

Tabella 1
Andamento dei risultati del profilo biochimico in un cane (Caso 1) con insufficienza renale acuta associata all'assunzione di acido acetilsalicilico

Parametro	Giorno						Intervallo di riferimento
	0	1	2	3	4	5	
Azotemia (mg/dl)	73	89	50	20	10	7	6-28
Creatinina (mg/dl)	6,3	6,4	3,3	1,8	1,3	1,2	0,8 - 1,9
Potassio (mmol/l)	3,9	4	3,6	3,32	3,63	4,4	3,3 - 4,6
Fosforo (mg/dl)	7,7	7,1	4,1	3,1	3,3	3,3	1,3 - 5

da 20 a 167) iponatremia (135 mmol/l, RR da 140 a 152), iperkalemia (6,31 mmol/l, RR da 3,3 a 4,6), ipocloremia (102 mmol/l, RR da 109 a 120), biossido di carbonio totale leggermente diminuito (16,3 mmol/l, RR da 17,4 a 27,9), aumento del gap anionico (23, RR da 8 a 15), leggera ipocalcemia (calcio corretto = 8,97 mg/dl, RR da 9,7 a 11,1), iperfosfatemia (12,8 mg/dl, RR da 1,3 a 5), iperglicemia (340 mg/dl, RR da 87 a 127), urina scarsamente concentrata (peso specifico = 1.017), leggera glicosuria e proteinuria 2+ con sedimento urinario normale. L'urocoltura non evidenziò alcuna crescita batterica. All'esame ecografico dell'addome entrambi i reni risultavano di dimensioni ridotte, ma apparivano strutturalmente normali.

Sulla base dei reperti iniziali, vennero emessi i sospetti diagnostici di ulcera gastroenterica e insufficienza renale acuta e il soggetto venne ricoverato nel reparto di terapia intensiva per essere sottoposto a trattamento e a monitoraggio. Venne inserito un catetere giugulare e venne iniziata la somministrazione di soluzione fisiologica allo 0,9% alla velocità di 90 ml/ora per correggere lo stato di disidratazione e soddisfare il fabbisogno di mantenimento. Poiché l'anamnesi segnalava una riduzione della minzione e la presenza di oliguria costituiva un motivo di preoccupazione, venne inserito un catetere urinario permanente. A intervalli di 4 ore, venivano controllati peso corporeo e volume di urina allo scopo di adattare la somministrazione di liquidi per mantenere uno stato di idratazione adeguato. Venne iniziata la somministrazione orale di sucralfato (0,5 g due volte al giorno) per trattare le ulcere gastroenteriche.

Al secondo giorno di ricovero, il cane vomitò due volte, quindi venne sospeso il trattamento con sucralfato e venne introdotta la terapia con cimetidina (5 mg/kg IV tre volte al giorno). La fluidoterapia venne sostituita con soluzione fisiologica allo 0,45% e soluzione glucosata al 2,5% con 10 mEq di cloruro di potassio addizionato ad ogni litro di liquidi. La velocità di infusione variava da 10 a 15 ml/ora in base al volume di urina e al peso corporeo. Questo tipo di trattamento e monitoraggio venne proseguito per i 9 giorni seguenti (Tabella 2). Il cane iniziò a bere acqua al terzo giorno e due giorni dopo mangiò una piccola dose di cibo in scatola. Il settimo giorno venne rimosso il catetere urinario; un campione di urina venne destinato a urocoltura che rivelò una crescita superiore a 10.000 *Escherichia coli*/ml.

L'infusione endovenosa di liquidi e cimetidina venne sospesa il decimo giorno poiché il cane si alimentava, beveva ed era in grado di mantenere lo stato di idratazione e il pe-

so corporeo. Il soggetto venne dimesso con la prescrizione di somministrare per via orale amoxicillina/acido clavulanico (33 mg/kg tre volte al giorno per 14 giorni) per combattere l'infezione del tratto urinario. Una settimana dopo la dimissione, gli esiti dell'urocoltura erano negativi e gli esami di laboratorio evidenziarono leggera iperazotemia (azotemia = 31 mg/dl, creatininemia = 2,2 mg/dl) e isostenuria (peso specifico dell'urina = 1.012). A tre mesi di distanza dalla dimissione, i controlli eseguiti dal veterinario curante rivelarono livelli azotemici normali e creatininemia leggermente aumentata (1,86 mg/dl). Il cane era ancora in buona salute nel momento in cui venne redatto il presente lavoro, ovvero a distanza di 7 mesi dal ricovero per insufficienza renale acuta.

Quest'ultimo caso corrisponde maggiormente ai quadri di insufficienza renale acuta che si osservano nel cane in seguito alla somministrazione di FANS. Nel soggetto esaminato, è probabile che il dosaggio eccessivo di desametasone associato alla somministrazione contemporanea di prednisone e carprofen abbia indotto lo sviluppo di ulcere gastroenteriche. Gli esiti dei primi esami di laboratorio eseguiti dal veterinario curante erano compatibili con la presenza di un'emorragia gastroenterica e non di un'insufficienza renale acuta, poiché i livelli di azotemia erano notevolmente aumentati e la creatininemia era normale. È possibile che la somministrazione di furosemide associata al trattamento con carprofen in un soggetto probabilmente disidratato abbia contribuito a peggiorare la funzionalità renale. Considerando l'età del cane e le piccole dimensioni dei reni, gli autori sospettano che fosse presente una nefropatia cronica e che l'insufficienza renale acuta sia stata determinata da un'associazione di fattori (fra cui disidratazione e ipovolemia conseguenti a ulcera ed emorragia gastroenterica, trattamento con furosemide e carprofen). Il cane ha risposto bene alla terapia di sostegno e l'insufficienza renale si è dimostrata reversibile, come prevedibile nella maggior parte dei cani affetti dalla condizione in conseguenza al trattamento con FANS.

DIAGNOSI

Solitamente, il sospetto diagnostico di insufficienza renale acuta associata all'uso di FANS viene formulato sulla base di anamnesi, reperti dell'esame clinico e risultati degli esami di laboratorio. Nella maggior parte dei cani, si verifica la comparsa acuta dei segni clinici (in meno di 7 gior-

Tabella 2
Andamento dei risultati del profilo biochimico in un cane (Caso 2) con emorragia gastroenterica e insufficienza renale acuta associata alla somministrazione di desametasone, prednisone, carprofen e furosemide

Parametro	Giorno							Intervallo di riferimento
	1	2	3	4	5	8	10	
Azotemia (mg/dl)	184	127	115	69	39	33	19	6 - 28
Creatinina (mg/dl)	4,6	3,2	3,4	2,8	2,4	2,2	1,8	0,8 - 1,9
Potassio (mmol/l)	6,31	3,86	2,63	3,44	3,98	4,2	4,89	3,3 - 4,6
Fosforo (mg/dl)	12,8	12,4	10,8	5,9	5	6,2	6,3	1,3 - 5

ni). Spesso si rilevano inappetenza, vomito, diarrea e melena conseguenti a ulcere gastroenteriche o insufficienza renale acuta. Le manifestazioni delle ulcere sono comuni e spesso precedono l'insufficienza renale. Data l'insorgenza acuta della condizione, la maggior parte dei soggetti colpiti presenta buone condizioni generali. I reperti dell'esame clinico comprendono pallore delle mucose, segni di disidratazione e melena all'esame rettale. Lo stato di insufficienza renale è confermato dal riscontro di iperazotemia e diminuito peso specifico delle urine (inferiore a 1.030). Altri possibili reperti di laboratorio sono rappresentati da anemia, iperfosfatemia, aumento del gap anionico, aumento del biossido di carbonio totale, iponatremia e iperkalemia. Quando sia stata confermata la presenza di insufficienza renale acuta, è necessario ricercare attentamente la causa che ne è all'origine, informandosi anche presso il proprietario circa la possibile assunzione di sostanze nefrotossiche, fra cui FANS (vedi insufficienza renale acuta nel cane, pag. 11).

TRATTAMENTO

Non esiste un trattamento specifico per contrastare la disfunzione renale indotta da FANS; in linea generale è indicato il ricorso alla terapia di sostegno.¹¹ La somministrazione di FANS deve essere sospesa e occorre evitare l'uso di altri farmaci potenzialmente nefrotossici. È sconsigliabile l'uso di diuretici (ad es. furosemide) poiché questi potrebbero provocare disidratazione e conseguente ipoperfusione renale. Allo scopo di evitare ulteriori lesioni renali secondarie a ridotta perfusione dell'organo, i deficit idrici devono essere corretti entro 4 - 6 ore tranne quando esistono controindicazioni (ad es. soggetti con insufficienza cardiaca congestizia).³⁵ Quando l'anamnesi riferisca episodi di vomito o diarrea, è giustificato sospettare uno stato di disidratazione subclinica (inferiore al 5%) e reintegrare il deficit. In aggiunta ai fluidi di reidratazione, è opportuno somministrare un volume adeguato di liquidi di mantenimento (66 ml/kg/giorno) e di reintegrazione delle continue perdite (ad es. vomito o diarrea). Nella maggior parte dei cani, le soluzioni di Ringer lattato o le soluzioni saline allo 0,9% solitamente consentono di correggere lo stato di disidratazione.

In base all'esperienza degli autori, la maggior parte dei cani con insufficienza renale indotta da FANS non manifesta oliguria in seguito a reidratazione e non richiede alcuna misura di stimolazione della diuresi (ad es. somministrazione di furosemide, destrosio, mannitolo, dopamina). L'infusione di quantità eccessive di liquidi (da due a tre volte il fabbisogno di mantenimento) o la diuresi osmotica sono in grado di indurre un sovraccarico volumetrico poiché i FANS interferiscono con la secrezione renale di sodio e acqua.^{11,20,21,24,27} Nei casi in cui non risulta chiaro se dopo la reidratazione è presente un'oliguria (produzione di urina inferiore ad 1 ml/kg ora), è possibile inserire un catetere urinario permanente e raccorderlo ad un sistema chiuso di drenaggio per valutare accuratamente il volume di urina prodotta.

Quando lo stato di idratazione sia stato reintegrato e non sia presente oliguria, il volume di liquidi che occorre somministrare è pari a volume di urina, sommato a perdi-

te insensibili (20 ml/kg/ora), sommato a perdite in atto. Se il volume di queste ultime non può essere determinato, in genere si considera che nei soggetti con insufficienza renale acuta queste ammontino almeno al 3% - 5% del peso corporeo nell'arco di 24 ore. Dopo la reidratazione, è preferibile impiegare fluidi di mantenimento (ad es. Plasma-Lyte^R M [Baxter International, Deerfield, IL], Normosol^R-M [Abbott Laboratories, North Chicago, IL], cloruro di sodio allo 0,45%, destrosio al 2,5%) rispetto a cloruro di sodio allo 0,9% e soluzione di Ringer lattato, entrambe in grado di provocare ipernatremia. Il trattamento deve essere adeguato in base a variazioni del peso corporeo, volume di urina, assunzione di liquidi e parametri di laboratorio. L'infusione endovenosa di fluidi viene proseguita fino a quando il soggetto inizia ad alimentarsi e a bere e deve essere sospesa gradualmente nell'arco di qualche giorno monitorando attentamente lo stato di idratazione e il peso corporeo.

In base alla gravità dei segni clinici e ad eventuali manifestazioni di ulcere gastroenteriche, sono indicati ulteriori trattamenti. Gli antagonisti dei recettori H₂ consentono di controllare i segni di gastrite uremica e ulcera gastrointestinale. Nella maggior parte dei casi viene fatto uso di cimetidina (da 5 a 10 mg/kg IV o per OS due-quattro volte al giorno) e ranitidina (da 2 a 4 mg/kg IV o per OS due volte al giorno). In assenza di vomito, in alternativa agli antagonisti dei recettori H₂ è possibile somministrare sucralfato per via orale (da 0,5 a 1 g da tre a quattro volte al giorno). L'uso contemporaneo dei due prodotti non sembra comportare alcun vantaggio. Indipendentemente dal farmaco scelto, è necessario proseguirne la somministrazione per almeno 4 - 6 settimane per garantire la corretta guarigione dell'ulcera.

PROGNOSI E PREVENZIONE

Nella maggior parte dei cani con insufficienza renale acuta da FANS, la prognosi è favorevole. I soggetti colpiti di solito rispondono adeguatamente in seguito a trattamento appropriato protratto per 5 - 10 giorni e la condizione risulta reversibile. Nei cani con gravi disordini concomitanti (ad es. insufficienza epatica, sepsi) la prognosi può essere meno favorevole. Ciò avviene anche in presenza di una nefropatia cronica. Quando non sia possibile individuare un disordine predisponente all'insufficienza renale indotta da FANS, occorre sospettare l'esistenza di una nefropatia subclinica. La condizione apparirà evidente controllando periodicamente la funzionalità renale (misurazioni di azotemia e creatininemia e peso specifico delle urine) dopo la guarigione dello stato acuto di insufficienza.

Il metodo migliore per prevenire l'insufficienza renale acuta indotta da FANS consiste nel limitare l'uso di tali agenti ai casi in cui i possibili vantaggi siano superiori ai rischi, soprattutto nei soggetti con condizioni predisponenti (vedi possibili fattori di rischio per lo sviluppo di disfunzioni renali associate ai FANS). Prima di somministrare questo tipo di farmaci, è necessario raccogliere un'anamnesi dettagliata ed eseguire un esame clinico accurato per individuare manifestazioni indicanti una nefropatia cronica (ad es. perdita di peso, poliuria/polidipsia). È consiglia-

bile eseguire indagini di laboratorio, fra cui esame emocromocitometrico completo, profilo biochimico e analisi delle urine per rilevare segni di nefropatia (ad es. anemia, iperazotemia, ipoalbuminemia, isostenuria persistente, proteinuria). Quando vengono prescritti FANS, i proprietari devono essere messi al corrente dei possibili effetti tossici e manifestazioni cliniche che questi comportano. Nel caso vengano osservati segni quali inappetenza, vomito, diarrea o melena, la somministrazione del farmaco deve essere sospesa immediatamente e il cane deve essere portato alla visita.

Non sono stati indicati criteri precisi di monitoraggio della funzionalità renale nei soggetti che assumono FANS; tuttavia, sembra ragionevole provvedere a controlli periodici del siero e delle urine. Si consiglia di eseguire gli esami biochimici nel corso della prima e seconda settimana dopo l'inizio del trattamento con FANS e successivamente ogni 6 mesi. Occorre prestare particolare attenzione ai soggetti con nefropatie subcliniche (diminuita filtrazione glomerulare in assenza di anomalie cliniche e di laboratorio indicanti una nefropatia) in cui questi farmaci potrebbero indurre una grave esacerbazione della disfunzione renale. Questi soggetti potrebbero essere individuati misurando la velocità di filtrazione glomerulare; tuttavia, questa determinazione può risultare poco pratica in ambito clinico.

Il misoprostolo è un analogo sintetico delle PGE₁, di cui è stato suggerito l'uso quale possibile agente di prevenzione delle disfunzioni renali associate alla somministrazione di FANS.^{36,37} Il farmaco è stato impiegato con successo per prevenire gli effetti collaterali gastroenterici indotti dai FANS nel cane;^{38,39} tuttavia, mancano studi intesi a valutarne l'efficacia nell'impedire anche le disfunzioni renali. Sulla base di studi sperimentali condotti nel ratto³⁶ e nell'uomo,³⁷ sembrerebbe logico che il misoprostolo, in quanto prostaglandina vasodilatatrice, eserciti effetti protettivi verso la vasocostrizione associata ai FANS. Tuttavia, in un recente studio sperimentale condotto nel cane, la sua somministrazione (3 µg/kg per via orale tre volte al giorno) non attenuava la gravità dell'insufficienza renale acuta indotta dalla gentamicina, al contrario sembrava peggiorare le lesioni a carico del rene.⁴⁰ Pertanto, in attesa dei risultati di ulteriori studi, è consigliabile utilizzare con cautela il misoprostolo nei cani con disfunzioni renali.

CONCLUSIONE

L'effetto collaterale più comune a carico del rene in seguito a somministrazione di FANS è l'insufficienza renale acuta, che si sviluppa con maggiore probabilità nei cani con nefropatie pre-esistenti o affetti da condizioni che provocano ipovolemia, quali disidratazione oppure in concomitanza con l'uso di anestetici inalatori. In questi soggetti, le prostaglandine renali con funzioni vasodilatatorie sono necessarie per mantenere la perfusione renale. Il trattamento con FANS inibisce la produzione di prostaglandine vasodilatatorie, inducendo vasocostrizione renale e conseguente insufficienza renale acuta. La maggior parte dei cani con insufficienza renale acuta indotta da FANS risponde al trattamento di sostegno, che comprende la sospensione della terapia antiinfiammatoria e la sommini-

strazione di fluidi per via endovenosa e va incontro a guarigione. Per prevenire lo stato di insufficienza renale, è necessario evitare l'uso di FANS in cani con nefropatie pre-esistenti e descrivere ai proprietari i segni gastrointestinali e gli effetti renali che possono svilupparsi utilizzando questi farmaci. I FANS di nuova generazione, quali i COX-2 inibitori (ad es. etodolac) comportano minori rischi di effetti indesiderati renali, benché questo aspetto debba ancora essere valutato.

Note sugli Autori

I Dr. Forrester e Troy sono affiliati al Department of Small Animal Clinical Sciences, Virginia-Maryland Regional College of Veterinary Medicine, Virginia Polytechnic Institute and State University, Blacksburg, Virginia. Entrambi sono Diplomates of the American College of Veterinary Internal Medicine.

Bibliografia

- Holtsinger RH, Parker RB, Beale BS, et al: The therapeutic efficacy of carprofen (Rimadyl-V) in 209 clinical cases of canine degenerative joint disease. *Vet Comp Orthop Trauma* 5:140-144, 1992.
- Knapp DW, Richardson RC, Chan TCK, et al: Piroxicam therapy in 34 dogs with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *J Vet Intern Med* 8:273-278, 1994.
- Vasseur PB, Johnson AL, Budsberg SC, et al: Randomized, controlled trial of the efficacy of carprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, in the treatment of osteoarthritis in dogs. *JAVMA* 206:807-811, 1995.
- Budsberg SC, Johnston SA, Schwarz PD, et al: Efficacy of etodolac for the treatment of osteoarthritis of the hip joints in dogs. *JAVMA* 214:206-210, 1999.
- Kore AM: Toxicology of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 20:419-430, 1990.
- Stanton ME, Bright RM: Gastroduodenal ulceration in dogs: Retrospective study of 43 cases and literature review. *J Vet Intern Med* 3:238-244, 1989.
- Wallace MS, Zawie MS, Garvey MS: Gastric ulceration in the dog secondary to the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *JAAHA* 26:467-472, 1990.
- Vonderhaar MA, Salisbury SK: Gastroduodenal ulceration associated with flunixin meglumine administration in three dogs. *JAVMA* 203:92-95, 1993.
- MacPhail CM, Lappin MR, Meyer DJ, et al: Hepatocellular toxicosis associated with administration of carprofen in 21 dogs. *JAVMA* 212:1895-1901, 1998.
- Tandy J, Thorpe E: A fatal syndrome in a dog following administration of phenylbutazone. *Vet Rec* 81:398-399, 1967.
- Brown SA: Renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, in Kirk RW (ed): *Current Veterinary Therapy X Philadelphia*, WB Saunders Co, 1989, pp 1158-1161.
- Elwood C, Boswood A, Simpson K, et al: Renal failure after flunixin meglumine administration [letter]. *Vet Rec* 130:582-583, 1992.
- Gilmour MA, Walshaw R: Naproxen-induced toxicosis in a dog. *JAVMA* 191:1431-1432, 1987.
- Mathews KA, Doherty T, Dyson DH, et al: Nephrotoxicity in dogs associated with methoxyflurane anesthesia and flunixin meglumine analgesia. *Can Vet J* 31:766-771, 1990.
- Rubin SI: Nonsteroidal antiinflammatory drugs, prostaglandins, and the kidney. *JAVMA* 188:1065-1068, 1986.
- Spyridakis LK, Bacia JJ, Barsanti JA, et al: Ibuprofen toxicosis in a dog. *JAVMA* 188:918-919, 1986.
- Vaden SL, Levine J, Breitschwerdt EB: A retrospective casecontrol of acute renal failure in 99 dogs. *J Vet Intern Med* 11:58-64, 1997.
- Badr KF, Jacobson HR: Arachidonic acid metabolites and the kidney, in Brenner BM, Rector FC (eds): *The Kidney*. Philadelphia, WB Saunders Co, 1991, pp 584-619.
- Boothe DM: Prostaglandins: Physiology and clinical implications. *Compend Contin Educ Pract Vet* 6(11):1010-1021, 1984.
- Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS: The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Summary and recommendations. *Am J Kidney Dis* 28(Suppl 1):S56-S62, 1996.

21. Murray MD, Brater DC: Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 32:435-465, 1993.
22. Dunn MJ: Clinical effects of prostaglandins in renal disease. *Hosp Pract* 19:99-113, 1984.
23. Stillman MT, Schlesinger PA: Nonsteroidal anti-inflammatory drug nephrotoxicity. *Arch Intern Med* 150:268-270, 1990.
24. Raymond KH, Lifschitz MD: Effects of prostaglandins on renal salt and water excretion. *Am J Med* 80(Suppl 1A):22-33, 1986.
25. Dibona GF: Prostaglandins and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: Effects on renal hemodynamics. *Am J Med* 80(Suppl 1A):12-21, 1986.
26. Venturini CM, Isakson P, Needleman P: Non-steroidal antiinflammatory drug-induced renal failure: A brief review of the role of cyclo-oxygenase isoforms. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7:79-82, 1998.
27. Clive DM, Stoff JS: Renal syndromes associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 310:563-572, 1984.
28. Patrono C, Dunn MJ: The clinical significance of inhibition of renal prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 32:1-12, 1987.
29. Vane JR: Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature* 231:232-235, 1971.
30. Xie W, Robertson DL, Simmons DL: Mitogen-inducible prostaglandin G/H synthase: A new target for nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Drug Dev Res* 25:249-265, 1992.
31. Pairet M, Churchill L, Trummelitz G, et al: Differential inhibition of cyclooxygenase-1 (COX-1) and -2 (COX-2) by NSAIDs: Consequences on anti-inflammatory activity versus gastric and renal safety. *Inflammopharmacology* 4:61-70, 1996.
32. Frolich JC, Stichtenoth DO: NSAID: Can renal side effects be avoided?, in Vane J, Botting J, Botting R (eds): *Improved Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs COX-2 Enzyme Inhibitors*. Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers and William Harvey Press, 1996, pp 203-228.
33. Glaser K, Sung ML, O'Neill K, et al: Etodolac selectively inhibits human prostaglandin G/H synthase 2 (PGHS-2) versus human PGHS-1. *Eur J Pharmacol* 281:107-111, 1995.
34. Behrend EN, Grauer GF, Mani I, et al: Hospital-acquired acute renal failure in dogs: 29 cases (1983-1992). *JAVMA* 208:537-541, 1996.
35. Grauer GF: Fluid therapy in acute and chronic renal failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 28:609-622, 1998.
36. Paller MS, Manivel JC: Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by a cellular effect. *Kidney Int* 42:1345-1354, 1992.
37. Toto RD: The role of prostaglandins in NSAID induced renal dysfunction. *J Rheumatol* 18(Suppl 28):22-25, 1991.
38. Murtaugh RJ, Matz ME, Labato MA, et al: Use of synthetic prostaglandin E₁ (misoprostol) for prevention of aspirin-induced gastroduodenal ulceration in arthritic dogs. *JAVMA* 202:251-256, 1993.
39. Johnston SA, Leib MS, Forrester SD, et al: The effect of misoprostol on aspirin-induced gastroduodenal lesions in dogs. *J Vet Intern Med* 9:32-38, 1995.
40. Davies C, Forrester SD, Troy GC, et al: Effects of a prostaglandin E₁ analogue, misoprostol, on renal function in dogs receiving nephrotoxic doses of gentamicin. *Am J Vet Res* 59:1048-1054, 1998.