

¹ Dipartimento di Patologia, Diagnostica e Clinica Veterinaria, Facoltà di Medicina Veterinaria, Università degli Studi di Perugia

² Libero professionista, Cetona (Siena)

INTOSSICAZIONI "INDOOR" NEGLI ANIMALI DOMESTICI. 1: intossicazione da farmaci antidepressivi, β -agonisti e pillole anticoncezionali

SUMMARY

The accidental ingestion or inhalation of human drugs by companion animals that live in the house is often a true emergency because of the rapid onset of clinical signs and death.

This review focalizes on toxicity of 3 classes of dangerous drugs: antidepressants, β_2 -agonists and birth control pills.

Antidepressants encompass several classes: tricyclic antidepressants (TCA), monoamine oxidase inhibitors (MAOI), selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI), and novel (or atypical) antidepressants. Each class differs in its effects on the central neurotransmitters serotonin, norepinephrine, epinephrine, and dopamine. Specificity for each neurotransmitter determines the antidepressant's effectiveness and potential neurological and cardiovascular side effects. Overdoses of SSRI are much less likely to be fatal than overdoses of TCA or MAOI. However, the outcome of an antidepressant toxicosis depends on the dose ingested, treatment, and exposure to other medications. The prognosis also depends on the dog's overall health, especially if there is a history of liver or renal disease. The prognosis is generally good with rapid and aggressive therapy.

The immediate delivery of massive amounts of β_2 -agonists from inhalers punctured by dogs warrants prompt veterinary attention. Clinical signs reported in such exposures are fairly predictable; lethargy, tachypnea, agitation, and trembling are among the most common. Tachycardia is the most consistent clinical finding. With appropriate monitoring of vital signs and electrolytes, supportive care, and administration of pharmaceuticals to mitigate the adverse effects, toxicoses due to β_2 -agonists can be managed successfully, unless existing cardiac disease is present or the toxicosis is compounded by the concurrent use of tricyclic antidepressants, monoamine oxidase inhibitors or digoxin.

Birth control pills are oral contraceptives that contain combinations of progesterone, estrogens and, sometimes, iron. The primary concerns are the estrogens levels and the iron levels if any. High doses of estrogens have been associated with blood dyscrasia in small animals who accidentally ingest a big number of pills. High iron levels may be associated with corrosive gastroenteritis. The therapy consists in decontamination and monitoring of cells blood count.

Key words: "indoor", intoxication, antidepressant drugs, birth control pills, beta-agonists

Una soluzione a breve o a lungo termine ai problemi articolari?

Decidi tu.



È clinicamente provato che **Hill's™ Prescription Diet™ j/d™** aiuta a ridurre l'infiammazione e ad alleviare i dolori articolari, limita la degenerazione cartilaginea e preserva la cartilagine sana.

Tutto questo grazie all'innovativa formula antiossidante, agli alti livelli di acidi grassi Omega 3 con un basso rapporto tra Omega 6 & Omega 3 e al più alto livello di EPA che aiuta a bloccare gli enzimi degradanti che causano danni articolari.

Solo 21 giorni per il recupero



dei clienti conferma il buon sapore del prodotto



dei clienti testimonia evidenti miglioramenti in 21 giorni



dei clienti si dichiara molto soddisfatto del prodotto

Sondaggio Hill's, Europa, 2007 (1.100 clienti intervistati in 7 paesi)

Per saperne di più visita

www.hillsrecuperomobilità.it



vets' no.1 choice™



INTRODUZIONE

Le nostre case sono sicure per gli animali che ci vivono?

Quando il clinico, durante la raccolta dell'anamnesi, rivolge domande circa il possibile contatto dell'animale con qualcosa di pericoloso presente nell'ambiente domestico, il proprietario risponde quasi sempre che all'interno dell'abitazione non ha sostanze velenose. La verità è che moltissime sostanze non dannose per l'uomo sono in realtà dei veleni per gli animali domestici.

Gli alimenti che mangiamo, i farmaci che assumiamo, le piante che abbelliscono il nostro salotto, i detersivi che utilizziamo per la pulizia della nostra persona e degli ambienti, le nostre abitudini voluttuarie... tutto questo ed altro ancora sono un potenziale pericolo per gli animali, la cui salute dipende pertanto dalla capacità dell'uomo di proteggerli da possibili intossicazioni. Gli animali domestici possono infatti incorrere in svariati tipi di tossicosi dovute all'ingestione di numerose sostanze presenti all'interno delle abitazioni, ed una serie di condizioni, quali l'età, la noia, alcune alterazioni comportamentali, nonché cambiamenti delle condizioni ambientali, possono agire come fattori predisponenti.

I cuccioli (come i bambini) vivono una fase importante della loro vita che prevede l'esplorazione del mondo circostante, che viene effettuata principalmente con la bocca. L'irritazione provocata dall'eruzione dei denti, per esempio, viene attenuata, soprattutto nel cane, masticando oggetti di varie fogge e materiali.

La noia interessa sia i soggetti giovani che gli adulti: animali che non hanno nulla da fare possono dedicarsi a comportamenti aberranti come masticare ed addirittura ingerire tutto quello che capita loro a portata "di denti".

Anche le modificazioni dell'ambiente circostante, come ad esempio l'introduzione di nuovi oggetti nei luoghi dove vive l'animale, sono interesse di "approfondita" esplorazione.

La nascita di un bambino può portare il cane od il gatto a sentirsi trascurato (soprattutto se prima occupava una posizione di primo piano nell'ambito familiare) e lo stress accumulato può portare a pica.

Infine non sono da escludere anomalie comportamentali, in cui l'ingestione di materiali estranei rappresenta un comportamento deviato che esita spesso in episodi di avvelenamento.

I più importanti prodotti potenzialmente dannosi per il cane ed il gatto, reperibili all'interno delle mura dome-

stiche, possono essere classificati in cinque categorie: farmaci, "beni voluttuari", sostanze alimentari, prodotti domestici e piante da appartamento.

1. All'interno delle abitazioni è possibile per gli animali domestici "incappare" in farmaci da banco, utilizzati dall'uomo con una certa frequenza (a volte addirittura quotidianamente) per curare problemi che possono presentarsi nel quotidiano (come ipertermia, dolori generici, insonnia, stati d'ansia, asma) e non correttamente riposti, ed assumerne tutta o gran parte della confezione. Tra i farmaci in questione si possono quindi includere gli antidepressivi, gli antinfiammatori non steroidei (in particolare, ibuprofene e paracetamolo), i broncodilatatori, le pillole anticoncezionali e più raramente i narcotici. La sintomatologia in questi casi non è dissimile da quella che può evidenziarsi nell'uomo quando vengano assunti dosaggi eccessivi di farmaco: solo la DL_{50} sarà ovviamente diversa.

2. L'impiego da parte dell'uomo di sostanze voluttuarie quali bevande alcoliche, droghe illecite (marijuana, cocaina, anfetamine) e tabacco (nicotina), rende ragione della possibilità, da parte degli animali domestici, di venire a contatto con tali sostanze, presenti in casa in misura più o meno elevata a seconda del livello di "vizio" del proprio padrone.

3. Esistono molte sostanze alimentari insospettabili, che possono con una certa facilità provocare intossicazione degli animali da compagnia. Spesso tali alimenti, sono forniti agli animali dagli stessi proprietari, per l'abitudine di condividere con loro i resti dei propri pasti, dolciumi o frutta, molto spesso nell'intento di ricompensarli per una loro prestazione. In altri casi, gli animali raggiungono tali prodotti per la loro golosità o curiosità e ne consumano una parte o, come accade nella maggior parte dei casi, anche tutta la quantità a disposizione. Le sostanze maggiormente incriminate in questo ambito risultano essere la cioccolata, le cipolle, la pasta del pane e l'uva, sia fresca che passita.

4. I prodotti per la pulizia della casa che si ritrovano comunemente nelle nostre abitazioni possono rendersi responsabili di frequenti intossicazioni nei carnivori domestici (8% delle intossicazioni - 4ª classe di tossici responsabili di intossicazioni nel cane e nel gatto, dopo pesticidi, farmaci ed inquinanti). Tra i prodotti domestici potenzialmente pericolosi si possono annoverare idrocarburi, sostanze corrosive e caustiche, saponi, detersivi e disinfettanti.

5. Tra le principali piante tossiche frequentemente presenti all'interno della casa ricordiamo l'azalea, la cycas, la diffebachia, il lillium, la digitale, la stella di natale ed il cactus.

A questo elenco si possono aggiungere i piccoli oggetti che l'animale può portare alla bocca e deglutire, come ad esempio le pile, responsabili talvolta di ostruzione intestinale o di problemi ben più gravi se masticate: il gel alcalino contenuto al loro interno, essendo istolesivo, può infatti causare necrosi della mucosa del digerente, anche di estrema gravità.

L'intossicazione da tali sostanze non è, per fortuna, molto frequente. Bisogna però dire che la possibilità che un animale domestico possa intossicarsi ingerendo sostanze presenti in appartamento risulta alquanto sottostimata: in molti casi infatti il proprietario, interpretando i segni clinici come espressione di "indigestione", non sottopone il proprio animale all'attenzione del veterinario, con conseguenze a volte nefaste.

Da quanto esposto si comprende l'importanza della consapevolezza da parte di un proprietario di animali circa i potenziali pericoli presenti all'interno dell'abitazione. In un simile contesto, il medico veterinario gioca pertanto un ruolo importante, non solo per quanto concerne la diagnosi e la gestione delle intossicazioni accidentali provocate dalle sostanze anzidette, ma anche riguardo alla possibilità di informare il proprietario dei rischi in cui i suoi protetti possono incorrere anche all'interno delle mura domestiche.

Purtroppo la letteratura in proposito risulta piuttosto limitata, fatto salvo un certo numero di pubblicazioni che possono essere reperite in alcuni siti internet internazionali, come quello dell'ASPCA - APCC (American Society for the Prevention of Cruelty to Animals

- Animal Poison Control Center
 - www.aspc.org/apcc), del VIN (Veterinary Information Network - www.vin.com/), del VSPN (Veterinary Support Personnel Network - www.vspn.org/), dell'IVIS (International Veterinary Information Service - www.ivis.org/) e qualche informazione reperibile su qualche manuale pratico di tossicologia, dove è possibile trovare, a proposito delle sostanze succitate, notizie circa le modalità di intossicazione, i meccanismi d'azione, la sintomatologia e il trattamento correlato. In questo e nei prossimi numeri del Bollettino AIVPA verrà riportata una sintesi di tali informazioni.

INTOSSICAZIONE DA FARMACI ANTIDEPRESSIVI^(1, 2, 3, 7, 8)

A causa dell'aumento negli ultimi anni dell'uso degli antidepressivi nelle persone e negli animali, non sorprende che i casi di intossicazione da questi farmaci, dovuti il più delle volte ad ingestioni accidentali (spesso per incuria nella loro custodia), siano andati incre-

mentando.

Nel 2005 l'ASPCA APCC (centro di controllo statunitense degli avvelenamenti animali) ha ricevuto più di 2.200 chiamate riguardanti l'assunzione accidentale di antidepressivi nei cani.

L'ingestione di questi farmaci è spesso un'emergenza, poiché la sintomatologia può svilupparsi molto rapidamente e può anche condurre a morte l'animale.

Gli antidepressivi comprendono varie categorie:

- Antidepressivi triciclici (TCA);
- Inibitori delle monoamminossidasi (MAOI);
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI);
- Antidepressivi nuovi o atipici.

Alcune delle molecole appartenenti a questa categoria di farmaci e commercializzate in Italia sono elencate in Tabella 1.

Tab.1: Alcune molecole appartenenti alla categoria dei farmaci antidepressivi

PRINCIPIO ATTIVO	NOME COMMERCIALE
Antidepressivi triciclici	
Amitriptilina	Laroxil®
Clomipramina	Anafrenil®
Desipramina*	
Imipramina	Tofranil®
Maprofilina	Ludiomil®
Nortriptilina	Noritren®
Protriptilina*	
Trimipramina	Surmontil®
Inibitori delle MAOI	
Fenelzina*	
Tranilcipromina (+ trifluop- erazina)	Parmodalin®
Inibitori della ricaptazione della serotonina	
Fluoxetina	Prozac®
Fluvoxamina	Dumirox®
Nefazodone*	
Paroxetina	Eutimil®
Sertralina	Zoloff®
Trazodone	Trittico®
Venlafaxina	Eflexor®
Nuovi antidepressivi	
Bupropione	Wellbutrin®

*principi attivi non registrati in Italia

Ogni categoria differisce dalle altre per i suoi peculiari meccanismi di azione, che si traducono nell'in-

terferenza di funzioni neurotrasmettitoriali mediate da uno o più neurotrasmettitori centrali, quali serotonina, noradrenalina, adrenalina e dopamina. La specificità nei confronti di un determinato neurotrasmettitore determina l'efficacia dell'effetto antridepressivo ed i possibili effetti collaterali.

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI (TCA)

Rappresentano una delle più grandi famiglie di farmaci psicotropi. Il termine "triciclico" deriva dalla struttura chimica costituente la porzione centrale della molecola e caratterizzata da tre anelli.

Questi antidepressivi vengono spesso impiegati in medicina umana per il trattamento della depressione e di altre patologie (come il dolore cronico), e si stanno sempre più diffondendo anche in medicina veterinaria per la terapia di disturbi comportamentali quali l'ansia da separazione dei cani (es. Clomipramina - Clomicalm®). Rappresentano una delle più comuni cause di intossicazione nell'uomo (in seguito ad ingestione a scopo suicida). Mentre in passato i casi di intossicazione accidentale negli animali erano rari, negli ultimi anni sono nettamente aumentati. Poiché i TCA sono spesso formulati in compresse da 25 mg, ed essendo la dose tossica nel cane pari a circa 15 mg/kg, bastano tre compresse per determinare l'insorgenza di manifestazioni cliniche in soggetti di taglia medio-piccola. Inoltre, essendo le compresse contenenti TCA molto piccole, è verosimile che anche animali di piccola taglia ne possano ingerire un gran numero.

Meccanismo d'azione e farmacocinetica

Gli antidepressivi triciclici potenziano l'azione delle amine biogene (noradrenalina, serotonina e dopamina) nel SNC, bloccandone la ricaptazione a livello delle terminazioni nervose. Le molecole appartenenti a questa classe di farmaci hanno potenza e selettività d'azione variabili: per es. un antidepressivo triciclico può bloccare molto bene il riassorbimento della noradrenalina, ma avere un effetto ridotto sulla ricaptazione della serotonina; un altro può mostrare effetti deboli sulla noradrenalina e rilevanti nei confronti di serotonina o dopamina. I TCA hanno inoltre una forte attività anticolinergica e antiistaminergica (sono antagonisti dei siti recettoriali colinergici muscarinici e istaminergici H_1 ed H_2), possono comportarsi da antagonisti dei recettori β_1 -adrenergici, nonché determinare un effetto chinidina-simile (rallentamento della conduzione elettrica) a livello miocardico.

Sono rapidamente assorbiti dal tratto digerente (entro 30-60 minuti), si legano alle proteine plasmatiche e vengono ampiamente distribuiti nei tessuti in ragione della loro elevata lipofilia, risultando particolarmente concentrati nelle cellule miocardiche, negli epatociti, ma anche nel tessuto nervoso e polmonare. Vanno incontro a metabolismo epatico (demetilazione o idrossilazione seguita da glucuronazione – via a rischio nel gatto, per le ben note deficienze enzimatiche!) ed a successiva eliminazione renale. La loro emivita media nel plasma può variare notevolmente tra individuo e individuo (es. da 2 a 21 ore per il cloridrato di clomipramina), sia alle dosi tossiche che a quelle terapeutiche.

Come conseguenza delle proprietà anticolinergiche, gli animali intossicati manifestano rallentato svuotamento gastrico e ridotta peristalsi intestinale, che favoriscono l'assorbimento del farmaco. I TCA sono inoltre soggetti a ricircolo enteroepatico, che può contribuire a prolungarne l'emivita.

Tossicità e sintomatologia

La tossicità varia molto tra i diversi farmaci appartenenti a questa categoria. La dose orale letale per molti TCA è pari a 15 mg/kg, risultando invece più elevata (100 mg/kg) per la clomipramina. La minima dose letale risulta peraltro ridotta, se l'animale esposto all'intossicazione ha assunto farmaci che comportano l'abbassamento del pH ematico o che riducono il contenuto o la disponibilità delle proteine plasmatiche (es. FANS). La riduzione del pH ematico o delle proteine plasmatiche infatti concorre ad incrementare la concentrazione di TCA libero nel torrente circolatorio, aumentando conseguentemente la quota di farmaco in grado di raggiungere le cellule miocardiche, i neuroni e le cellule epatiche. Inoltre, sembra che lo stato di acidosi, aggravato da alcuni degli effetti tossici dei TCA stessi, come le manifestazioni convulsive o l'insufficienza cardiaca, contribuisca ad aumentare ulteriormente la biodisponibilità cellulare del farmaco. Anche la presenza di patologie epatiche o renali (es. epatopatie o nefropatie croniche), che compromettono il metabolismo e l'eliminazione dei TCA, ne incrementano la tossicità.

I TCA sono responsabili di pronunciati effetti sull'attività cardiovascolare, parasimpatica e nervosa centrale. I primi effetti del blocco della ricaptazione delle amine biogene sono rappresentati dall'aumentata disponibilità di noradrenalina, che agisce stimolando il sistema nervoso e cardiovascolare. Il blocco prolungato del re-uptake da parte dei TCA tuttavia finisce per ridurre

il pool totale del neurotrasmettitore a causa del suo pronto metabolismo non contrastato dai meccanismi di re-uptake. Pertanto gli effetti che più comunemente compaiono dopo ingestione di una dose tossica di tali farmaci, sono verosimilmente dovuti all'azione anticolinergica (atropino-simile) e si traducono in tachicardia, ipertermia, midriasi, vasodilatazione, ritenzione urinaria, ridotta peristalsi gastroenterica, ridotta secrezione mucosa, agitazione, iperattività, convulsioni, letargia, coma ed insufficienza respiratoria. L'animale può anche venire a morte, tuttavia sembra che gli effetti dei TCA sul sistema nervoso centrale e parasimpatico non siano le principali cause di decesso. La conseguenza più pericolosa di un'overdose da TCA risulta essere l'effetto chinidino-simile a carico del sistema cardiovascolare. Come la chinidina, i TCA sono in grado di stabilizzare le membrane (e di deprimere l'eccitabilità) mediante interazione a livello molecolare con le pompe sodio/potassio, che mantengono il gradiente elettrochimico a livello delle membrane delle cellule nervose, muscolari e miocardiche. Questa attività stabilizzante sul cuore aumenta il periodo di refrattarietà, riduce la velocità di conduzione e deprime l'automatismo cardiaco. Tali effetti, che si traducono in alterazioni elettrocardiografiche, quali un aumento dell'intervallo PR e QT e della durata del QRS, si rendono responsabili della maggior parte dei casi fatali in corso di avvelenamento da TCA, in quanto inducono l'insorgenza di aritmie ventricolari che possono evolversi in fibrillazione ventricolare. In corso di intossicazione da TCA può verificarsi anche una severa ipotensione, quale conseguenza indiretta dell'effetto stabilizzante di membrana sul miocardio (ridotto output cardiaco), quale effetto diretto legato al blocco dei recettori α_1 -adrenergici (vasodilatazione) e/o come risultato della deplezione di noradrenalina (bradicardia). All'ipotensione può fare seguito l'arresto cardiaco. Nell'ambito della sequela dei segni dovuti a overdose da TCA può esserci anche la comparsa di edema polmonare, soprattutto qualora gli animali ricevano un sovraccarico fluido di supporto per via venosa. La sintomatologia può manifestarsi già dopo 30 minuti dall'assunzione e l'intossicazione ha di solito andamento acuto-iperacuto, con rapida comparsa di ipereccitazione (con vocalizzazioni e manifestazioni eccito-convulsive) e vomito, seguiti da atassia, letargia e tremori muscolari. Nel giro di poco tempo compaiono turbe cardiocircolatorie (tachicardia o bradicardia, vasodilatazione, ipotensione, aritmie cardiache) e respiratorie (dispnea, edema polmonare), seguite da shock, coma e morte entro 1-2 ore, se l'animale non

viene sottoposto ad adeguata terapia.

Diagnosi

La diagnosi di intossicazione da TCA è basata sul dato anamnestico dell'assunzione del farmaco. In assenza di simile informazione è importante sottolineare che i segni rimandano alla c.d. "Sindrome da Serotonina", di cui si parlerà più approfonditamente in seguito.

Sebbene di per sé non siano significativi per arrivare a diagnosi di certezza di intossicazione da TCA, la determinazione su siero di glucosio, azoto ureico e CPK, l'esame dell'urina per la ricerca di mioglobinuria (dovuta a rhabdmiolisi per le convulsioni e l'ipertermia), nonché la valutazione dell'equilibrio acido-base ed idroelettrolitico sono utili per impostare la terapia ed emettere un giudizio prognostico.

Trattamento

Se l'animale ha ingerito il farmaco da non più di 15 minuti, è possibile ricorrere alla somministrazione di emetici. L'emesi non è invece raccomandata qualora siano già presenti turbe disritmiche e/o neurologiche, a causa del rischio di possibile aspirazione di materiale alimentare (broncopolmonite ab ingestis). In alcune circostanze è quindi preferibile ricorrere a lavanda gastrica, seguita dalla somministrazione di dosi ripetute di carbone attivo associato ad un purgante, utile per limitare l'assorbimento del farmaco e per interrompere il ricircolo enteroepatico. Come catartici sono da evitare i sali di Mg, che, a causa della diminuita peristalsi intestinale dovuta ai TCA, provocano un eccessivo riassorbimento di Mg da parte dell'organismo.

Se l'animale viene accettato già in preda a manifestazioni eccito-convulsive, si devono invece somministrare farmaci anticonvulsivanti, quali diazepam associato a fenobarbital; in caso di mancato controllo della sintomatologia, è necessario indurre anestesia generale o, qualora la temperatura corporea salga oltre i 40° C, considerare eventualmente l'impiego di bloccanti neuromuscolari (rigorosamente associati a ventilazione assistita).

Nelle sindromi serotoninergiche (vedi dopo) è consigliato l'uso di ciproheptadina (principalmente per la sua azione nel ridurre la disforia e l'ipertermia), alla dose di 1,1 mg/kg per os o per via rettale, associata ad appropriata terapia sintomatica, che, ovviamente, non può prescindere dalla somministrazione di fluidi, indispensabili per il mantenimento della corretta volemia.

In caso di marcata acidosi metabolica, di ipotensione e di comparsa di aritmie, è opportuno ricorrere alla

somministrazione di bicarbonato di sodio (da 1 a 3 mEq/kg per via endovenosa lenta): la deviazione del pH verso l'alcalinità (> 7.5) può infatti essere in grado di prevenire eventuali effetti fatali (l'alterazione dell'equilibrio acido-base aggrava la cardiotoxicità degli antidepressivi). Ovviamente la somministrazione di bicarbonati deve essere seguita da attento monitoraggio, per evitare di indurre alcalosi metabolica.

In presenza di aritmie ventricolari sarà necessario intervenire con la somministrazione di lidocaina (sono controindicati il solfato di chinidina, la procainamide e la disopiramide).

I beta-bloccanti (propranololo) possono essere utili nel trattamento della cardiotoxicità da antidepressivi triciclici e nel controllo delle tachiaritmie ventricolari.

I pazienti debbono essere accuratamente monitorati nell'arco delle 12 ore che seguono l'ingestione del farmaco.

INIBITORI DELLE MONOAMMINOSSIDASI (MAOI)

Gli inibitori della monoamminossidasi (MAOI) sono farmaci prescritti a pazienti umani per il trattamento della depressione. La fenelzina solfato e la tranilcipromina solfato rappresentano alcuni esempi.

La selegilina (Selgian®) è un inibitore della MAO impiegato solitamente in medicina veterinaria per il trattamento di cani con disfunzioni cognitive e consigliato anche da taluni autori anche nel morbo di Cushing").

Meccanismo d'azione

Queste sostanze agiscono mediante inibizione della MAO, enzima che si trova principalmente nel tessuto nervoso, ma anche nel fegato, nei reni, nell'intestino, nelle piastrine e nella placenta.

La MAO catalizza la deaminazione ossidativa di diverse amine, inclusa adrenalina, noradrenalina, dopamina e serotonina.

Anche se il meccanismo d'azione preciso è poco chiaro, l'inibizione della MAO risulta in un aumento della concentrazione di questi neurotrasmettitori soprattutto nel sistema nervoso centrale. In seguito ad overdose, tale inibizione e le sue conseguenze si verificano anche in altri tessuti.

Tossicità e sintomatologia

Non è stata identificata per fenelzina e tranilcipromina la dose letale negli animali da affezione, ma da una consultazione del database dell'ASPCA - APCC risulta

che nei cani la comparsa di tremori si può avere già con dosi orali di 2,2 e di 5,5 mg/kg rispettivamente per tranilcipromina e fenelzina. Il foglietto illustrativo dell'analogo statunitense del Selgian (Anipryl®), riporta che i cani mostrano sintomi in seguito ad assunzione di 3 mg/kg (1 volta e mezzo la dose terapeutica) di selegilina.

L'alterazione della concentrazione di neurotrasmettitori nel sistema nervoso centrale e/o in altri tessuti che fa seguito all'ingestione di dosi tossiche di MAOI può essere causa di depressione, atassia, agitazione, febbre, tachicardia, ipo o ipertensione, aritmie, fino alla comparsa di convulsioni, depressione respiratoria, shock e coma. I sintomi in genere si rendono evidenti entro 1 o 2 ore, ma possono presentarsi anche dopo 12-24 ore dall'ingestione.

Trattamento

La terapia per le intossicazioni da MAOI include l'induzione del vomito (solo se l'animale è ancora a-sintomatico), o la lavanda gastrica seguita da somministrazione di carbone attivo e di un catartico, associati sempre a fluidoterapia e monitoraggio continuo della temperatura corporea, della funzione respiratoria e della pressione ematica.

È importante tenere presente che in corso di tale intossicazione è controindicato l'impiego di farmaci ipertensivi, noradrenalina, fenotiazine e stimolanti del sistema nervoso centrale, poiché potenziano gli effetti degli inibitori delle MAO, in particolare quelli a livello cardiovascolare. Allo stesso modo è sconsigliato l'uso di corticosteroidi, barbiturici, anestetici generali, morfina e atropina, la cui azione potrebbe essere prolungata e potenziata in virtù di un'interferenza con il loro metabolismo epatico da parte dei MAOI.

In corso di intossicazione da MAOI, i livelli serici delle attività enzimatiche epatospecifiche possono aumentare, per tornare nella norma entro le 4-6 settimane successive; sebbene tali deviazioni siano espressione di un danno funzionale piuttosto che anatomico, in questo periodo è comunque opportuno evitare di somministrare farmaci che il fegato deve metabolizzare.

INIBITORI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA (SSRI)

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) differiscono strutturalmente tra di loro, ma hanno tutti la stessa abilità nell'inibire il reuptake presinaptico della serotonina.

L'idrocloridrato di fluoxetina, l'idrocloridrato di paro-

xetina e l'idrocloridrato di sertralina sono i più comuni SSRI utilizzati; a questi si aggiungono la fluvoxamina, il trazodone e la venlafaxina.

Meccanismo d'azione e farmacocinetica

Tutti i farmaci appartenenti alla classe degli SSRI condividono lo stesso meccanismo di azione, che è quello di inibire il riassorbimento neuronale presinaptico della serotonina, ad esclusione del trazodone, che manifesta un duplice effetto sul sistema serotoninergico centrale, comportandosi come un agonista serotoninergico a dosi elevate (6-8 mg/kg), e da antagonista a dosaggi più bassi (0.05-1 mg/kg).

Gli SSRI hanno scarso o nessun effetto sugli altri neurotrasmettitori e quindi non presentano, se non in minima misura, gli effetti anticolinergici, sedativi e cardiovascolari dati dai TCA e dai MAOI.

Sono tutti ben assorbiti e presentano un elevato legame con le proteine plasmatiche, ad esclusione della venlafaxina.

L'emivita di paroxetina e di fluoxetina nei cani è pari a 26 e a 20 ore rispettivamente; quella della sertralina è di 20 ore, ma può risultare aumentata in seguito a saturazione delle vie metaboliche, e quella della fluvoxamina è di 15 ore. La venlafaxina ha nel cane emivita più breve, pari a 2-4 ore.

Tossicità e sintomatologia

In uno studio sperimentale condotto nella specie canina, la somministrazione orale di sertralina a dosi pari a 10-20 mg/kg e a 30-50 mg/kg ha comportato rispettivamente la comparsa di midriasi e di transitoria anoressia, nonché lo sviluppo di scialorrea e di tremori muscolari; a tali dosaggi, gli effetti sulla pressione ematica o sul tracciato elettrocardiografico sono risultati trascurabili, mentre la dose minima letale è risultata essere pari a 80 mg/kg. La paroxetina causa leggera depressione a dosi orali di 1 mg/kg, ma non manifesta effetti sulla frequenza cardiaca con dosi fino a 3 mg/kg per via endovenosa e solo lievi modificazioni elettrocardiografiche con 10 mg/kg sempre per via endovenosa. La dose letale per la paroxetina è sconosciuta. La fluoxetina causa lieve depressione a dosi orali di 1 mg/kg. La minima dose letale per tale molecola nel cane è superiore a 100 mg/kg. Depressione e tremori compaiono dopo somministrazione orale di 10 mg/kg di fluvoxamina, mentre la DL_{50} per il trazodone nei cani è pari a 500 mg/kg. Per la venlafaxina, dosi orali di 1 mg/kg provocano una leggera depressione, mentre alla dose di 10 mg/kg

compaiono tremori muscolari.

I segni di un'intossicazione da SSRI, tutti dovuti all'aumento della serotonina nel sistema nervoso centrale, compaiono nel giro di 30 minuti - 1 ora dall'ingestione, e includono letargia od agitazione, ipersalivazione, vomito, atassia, tremori, convulsioni, ipertensione, midriasi, bradicardia e/o tachicardia.

Trattamento

Negli animali asintomatici che abbiano ingerito da poco questi farmaci (entro le due ore precedenti), si raccomanda l'induzione del vomito, seguita dalla somministrazione di carbone attivo.

Se si interviene più tardi, è consigliata la lavanda gastrica e la successiva somministrazione di dosi ripetute di carbone attivo (ogni 4-6 ore), associato ad un purgante. Dal momento che tali farmaci vengono strettamente legati dal carbone attivo, la somministrazione dello stesso può essere usata anche come unico provvedimento terapeutico. Nel caso di assunzione di prodotti a lento rilascio, può essere utile praticare un enteroclisma. L'incremento della diuresi non sembra promuovere l'escrezione del farmaco a causa dell'elevato legame con le proteine plasmatiche.

Tuttavia la fluidoterapia può essere utile nel mantenere il normale stato di idratazione e di volemia e per preservare in particolare la funzionalità renale. Benzodiazepine e barbiturici possono essere impiegati per controllare le manifestazioni eccito-convulsive. La terapia è pertanto esclusivamente sintomatica e conservativa, ed i segni dell'intossicazione generalmente regrediscono nel giro di 12-36 ore.

NUOVI ANTIDEPRESSIVI

Il bupropione cloridrato rappresenta un nuovo antidepressivo, non includibile nelle comuni classi di farmaci antidepressivi; viene usato in medicina umana, oltre che come antidepressivo, anche per smettere di fumare.

Meccanismo d'azione e farmacocinetica

Il suo esatto meccanismo d'azione è ancora sconosciuto; si pensa che inibisca selettivamente il firing dei neuroni noradrenergici e blocchi il riassorbimento neuronale di dopamina e, in misura minore, di noradrenalina.

Il bupropione è rapidamente assorbito nel cane, e il picco plasmatico viene raggiunto entro 26-32 minuti. La sua emivita plasmatica è relativamente breve (1.72 ore).



La sinergia tra farmaco e dieta

Sintomatologia

Compare abitualmente da 1 a 4 ore dopo l'ingestione (ma può manifestarsi anche più tardivamente, in seguito ad ingestione di formulazioni a rilascio prolungato), ed include tremori e convulsioni. In aggiunta, possono comparire anche vomito, dispnea, scialorrea, atassia, aritmie ed ipotensione. La depressione si manifesta a dosi orali di 10 mg/kg.

Trattamento

La terapia detossificante è assimilabile a quella descritta per l'intossicazione da SSRI (emetici, lavanda gastrica, carbone attivo, purganti, enteroclisma nel caso sia stato ingerito un prodotto a rilascio prolungato). Le convulsioni possono essere controllate con benzodiazepine (diazepam, midazolam, zolazepam) o barbiturici, mentre lo stato di idratazione e la pressione sanguigna dell'animale possono essere adeguatamente mantenute mediante fluidoterapia.

SINDROME DA SEROTONINA

Quando, in seguito ad intossicazione da antidepressivi, le concentrazioni di serotonina nel sistema nervoso centrale raggiungono livelli critici, si creano le condizioni per l'insorgenza della c.d. sindrome da serotonina. Negli uomini tale sindrome è caratterizzata da alterazioni cognitive e da variazioni comportamentali (es. agitazione, depressione), da alterazione del tono muscolare o dell'attività neuromuscolare (es. mioclonie, iperreflessia, tremori, atassia, convulsioni), da instabilità autonoma, ipertermia e diarrea.

Tale sindrome si verifica con più facilità quando due o più agenti serotoninergici con differenti meccanismi di azione vengano assunti contemporaneamente od in rapida successione, comportando un netto aumento delle concentrazioni di serotonina nel sistema nervoso centrale. Inoltre, la contemporanea ingestione di altri farmaci (es. idrossitriptofano, destrometorfano e litio) in grado di agire sinergicamente con TCA, MAOI, SSRI e nuovi antidepressivi, può facilitare l'insorgenza di tale patologia.

In corso di sindrome da serotonina i cani mostrano segni neurologici e gastroenterici causati dall'eccessiva stimolazione dei recettori per la serotonina nel sistema nervoso centrale e nel tratto gastroenterico.

La sintomatologia include cambiamenti comportamentali (agitazione, depressione), mioclonia, iperreflessia, tremori, atassia, convulsioni, diarrea, tachiaritmia.

La disfunzione del sistema nervoso autonomo si ma-

Il farmaco starter del piano di dimagrimento: solo 8 settimane per ottenere risultati visibili capaci finalmente di motivare il proprietario a continuare il piano dietetico.

Non sostituisce la dieta, ma l'anticipa e ne diventa il complemento!

MARCHIO REGISTRATO



121.1008



Milano

Via Michelangelo Buonarroti, 23
20093 • Cologno Monzese
Tel. 0225101 • Fax 022510500

JANSSEN
ANIMAL HEALTH

nifesta con ipertermia, midriasi, ipersalivazione, tachipnea e dolorabilità addominale; è stata inoltre osservata nei cani (ma non negli uomini) una possibile, temporanea, apparente cecità (che si manifesta con urto di oggetti, ridotto riflesso pupillare alla luce e perdita di risposta al test di minaccia), associata al riscontro di pupille dilatate e fisse (in conseguenza della disfunzione del SNA). Sebbene rari, sono riportati anche casi di morte da sindrome serotoninergica.

A causa della severità dei sintomi, la sindrome da serotonina risulta più difficile da trattare rispetto ad una semplice overdose. La terapia è sintomatica e di supporto.

Se il paziente ha ingerito di recente il farmaco ed è ancora asintomatico, si consiglia l'induzione del vomito. Nel caso in cui il paziente mostri già dei sintomi, risulta invece indicata la lavanda gastrica seguita dalla somministrazione di carbone attivo.

Se si sospetta la presenza di detta sindrome, può essere somministrata la ciproptadina cloridrato, un antagonista aspecifico della serotonina usato con successo nell'uomo (in cui diminuisce la durata delle manifestazioni) e più recentemente anche negli animali. La dose raccomandata nel cane e nel gatto è rispettivamente pari a 1,1 mg/kg e a 2-4 mg/kg per os o per via rettale, ogni 1-4 ore fino a miglioramento del quadro clinico. La via rettale sembra essere la più efficace, in quanto la somministrazione per os può essere contrastata dal vomito o dalla recente somministrazione di carbone attivo.

Anche le fenotiazine agiscono come antagonisti della serotonina, e sono di ausilio nel trattare l'agitazione; tuttavia vanno usate con cautela, in quanto possono causare ipotensione e ridurre la soglia di attivazione del firing neuronale.

In caso di convulsioni e tremori è pertanto preferibile usare il diazepam (0,02-1,0 mg/kg endovena ad effetto).

La tachiaritmia può essere trattata con propranololo (0,02-0,06 mg/kg endovena).

La fluidoterapia è sempre consigliata per contrastare l'acidosi metabolica.

E' assolutamente controindicato l'impiego di barbiturici, steroidi, anestetici generali, atropina e morfina.

Solitamente si ha remissione della sintomatologia in 12-24 ore.

INTOSSICAZIONE DA BETA₂-AGONISTI⁽⁶⁾

La possibilità che cani curiosi possano trovare, gioca-

re e mordere gli erogatori a rilascio controllato, contenenti i farmaci antiasmatici dei loro proprietari, è un evento poco frequente ma non impossibile. L'ASPA APCC riporta 414 casi certi relativi a tale intossicazione, verificatisi tra il 2001 e il 2007. Molti di tali dispositivi contengono molecole β_2 -agoniste, quali salbutamolo (es. Ventolin®), metaproterenolo, terbutalina, in associazione a composti propellenti (es. diclorodifluorometano, tricloromonofluorometano), che ne comportano una istantanea e completa fuoriuscita una volta che l'erogatore venga bucato.

Nei cani, la dose terapeutica di β_2 -agonisti è pari a 92 μ g/kg (circa 2,5 mg per un cane di 27 kg); pertanto un animale di grossa taglia che morda e buchi un erogatore di Ventolin pieno, nel quale sono contenuti 28,8 mg di salbutamolo, risulta esposto, attraverso inalazione, ingestione od una combinazione di queste due vie, a circa dieci volte la dose terapeutica del farmaco.

In animali che non presentino patologie concomitanti, il tempestivo intervento terapeutico permette di scongiurare eventuali effetti fatali.

Farmacocinetica, meccanismo di azione e sintomatologia

In eseguito ad inalazione, l'assorbimento del salbutamolo è estremamente rapido (pochi minuti). Nell'uomo l'emivita plasmatica del salbutamolo è di circa 3,8 ore. Il farmaco risulta metabolizzato dal fegato in un metabolita relativamente inattivo, e l'escrezione sia del composto parentale che dei metaboliti, avviene molto velocemente, per un 90% attraverso il rene e per un 10% con le feci.

I farmaci β_2 -agonisti, come dice il nome, sono dei composti in grado di stimolare selettivamente i recettori β_2 -adrenergici, che risultano prevalentemente espressi a livello della muscolatura bronchiale, giustificandone l'effetto broncodilatatore. In caso di sovradosaggio, i composti β_2 -agonisti perdono la loro selettività, determinando effetti indesiderati sui recettori β_1 cardiaci oltre ad una eccessiva attività sui β_2 . L'attivazione diretta dei recettori β_1 risulta in effetti inotropi e cronotropi positivi. La secondaria immissione in circolo di catecolamine contribuisce allo sviluppo di tachicardia e di possibile ipertensione. L'eccessiva vasodilatazione periferica mediata dai recettori β_2 tuttavia predomina, generando uno stato ipotensivo e potenziando la tachicardia per via riflessa. Si può pertanto osservare la comparsa di sistoli ventricolari premature ed altre aritmie (tachicardia ventricolare intermittente o parossistica, blocco atrioventricolare, tachicardia sinusale).

Il diclorodifluorometano e tricloromonofluorometano, ad alte dosi, possono contribuire alla cardiotoxicità sensibilizzando il miocardio. Raramente è stata osservata rottura delle corde tendinee e conseguente edema polmonare. La sovrastimolazione dei recettori β_2 presenti sulla muscolatura scheletrica può causare tremori; i fenomeni convulsivi sono rari ma possibili. Come risposta alla stimolazione simpatica del sistema nervoso centrale si possono verificare modificazioni comportamentali, quali ansia, agitazione e apprensione, aggressività. A motivo dell' aumentato tono simpatico possono insorgere, anche in assenza di edema polmonare, variazioni del ritmo e del carattere del respiro (tachipnea, difficoltà respiratorie). Negli stati avanzati dell'intossicazione è descritta anche la comparsa di debolezza e letargia.

In corso di intossicazione da β_2 -agonisti può verificarsi ipopotassiemia, che concorre a determinare l'insorgenza dei fenomeni aritmici cardiaci e di debolezza muscolare. Raramente è possibile anche il riscontro di ipofosfatemia, in grado di favorire la comparsa di aritmie e di fenomeni emolitici, iperglicemia ed ipomagnesiemia.

Difficilmente tale intossicazione conduce a morte l'animale, ma esiti fatali sono possibili, soprattutto se sono presenti patologie cardiache preesistenti o se l'esposizione è potenziata dal contemporaneo impiego di farmaci, come gli antidepressivi triciclici, gli inibitori delle monoaminoossidasi o la digossina.

Trattamento

Poiché la concentrazione plasmatica massima viene raggiunta entro 5 minuti dall'inalazione, la decontaminazione mediante emesi o somministrazione di carbone attivo o purganti non è raccomandata.

Molti pazienti possono essere trattati semplicemente con la fluidoterapia, a meno che non si tratti di un'intossicazione grave, nel qual caso la frequenza cardiaca, il ritmo, la pressione sanguigna e l'equilibrio elettrolitico devono essere attentamente monitorati.

Un β -antagonista non selettivo come il propranololo è in grado di annullare sia gli effetti sui recettori β_1 che quelli sui β_2 . Il metoprololo, un antagonista β_2 -selettivo, rappresenta un'alternativa al propranololo per la normalizzazione della frequenza cardiaca. La tachicardia ventricolare può essere trattata sia con propranololo che con lidocaina. L'ipotassiemia deve essere modificata mediante somministrazione di potassio, facendo attenzione a non incorrere nel fenomeno opposto

(peraltro direttamente provocato dal propranololo). Il diazepam può alleviare l'ansia, l'iperattività, i tremori muscolari e le eventuali manifestazioni convulsive.

Nella maggior parte dei casi la remissione dei sintomi si ha in 12 ore, ma nei casi più gravi i sintomi possono persistere per 24-48 ore.

INTOSSICAZIONE DA PILLOLE ANTICONCEZIONALI^(4,5)

Le pillole anticoncezionali sono dei contraccettivi orali, utilizzati nella donna sia per il controllo delle nascite che per la terapia dell'endometrite.

Gli animali, soprattutto i cuccioli, possono ingerire l'intero blister contenente 28 pillole. Bisogna ricordare che, in alcuni casi, una scatola di 28 pillole ne può contenere 7 con effetto placebo.

Le pillole contraccettive di solito contengono piccole quantità di estrogeni (che possono oscillare da un minimo di 0,035 mg a un massimo di 40 mg a pillola) e di progesterone. Alcune pillole possono contenere, unitamente agli ormoni, anche una certa quantità di ferro. In base alla diversa concentrazione di progesterone e di estrogeni per ciascuna fase del ciclo si distinguono in monofasiche, bifasiche, trifasiche e di terza generazione.

In genere, i bassi livelli di progesterone contenuti nelle pillole non destano particolari preoccupazioni neanche in corso di intossicazione acuta; del resto dosi relativamente alte di progesterone vengono impiegate nei cani e nei gatti nel trattamento di taluni disordini comportamentali di origine ormonale. Al contrario, i livelli di estrogeni, ed, eventualmente, di ferro, che possono essere raggiunti ingerendo ripetutamente un certo numero di pillole, possono rappresentare un pericolo per gli animali.

Sintomatologia

L'assunzione di alte dosi di estrogeni nei piccoli animali è stata associata a fenomeni di discrasia ematica per soppressione dell'attività midollare, sebbene questa sia stata notata dopo assunzioni multiple o per somministrazione cronica di tali ormoni. In generale, le alterazioni della funzionalità midollare (riduzione del numero di globuli bianchi, di eritrociti e di piastrine), compaiono per assunzione di dosaggi di estrogeni superiori ad 1 mg/kg (l'animale dovrebbe quindi assumere più confezioni di compresse!). Nei casi più gravi è possibile lo sviluppo di una anemia non rigenerativa.

Livelli di ferro pari a 20 mg/kg o superiori possono

invece essere associati a ulcere gastroenteriche, mentre quantitativi pari o superiori a 40 mg/kg possono determinare gravi danni epatici.

In generale, la sintomatologia in caso di intossicazione da pillole anticoncezionali si limita alla comparsa di vomito e diarrea; le cagne intere possono avere ripercussioni a livello del sistema riproduttivo (in funzione della quantità di estrogeni e di progesterone ingeriti), con ritardo o mancato ritorno dell'estro, estro prolungato, incapacità da parte delle ovocellule fecondate di impiantarsi nella mucosa endometriale, alterazioni comportamentali e possibile piometra (complicazioni comunque rare).

Trattamento

Non esistono antidoti specifici. Se le pillole sono state assunte dall'animale entro 1-2 ore dalla visita clinica e si stima che possa essere stata ingerita una quantità di estrogeni e di ferro rispettivamente superiore ad 1 e a 20 mg/kg, possono essere messi in atto i soliti metodi di decontaminazione (emesi e/o carbone attivo e/o purganti salini). Tuttavia dato che l'ingestione delle pillole anticoncezionali di solito provoca conseguenze di lieve entità, vanno valutati bene i benefici a confronto dei rischi legati alla terapia. Pertanto, se le pillole sono a basso contenuto estrogenico, non è indicato alcun trattamento, poiché gli eventuali rischi connessi con l'induzione del vomito o la somministrazione del carbone attivo superano di gran lunga le conseguenze dovute all'intossicazione da pillole. Non ha molto senso, infatti, incorrere nella possibilità di causare polmonite ab ingestis (per aspirazione del carbone attivo nelle vie aeree profonde), a fronte dell'effettiva scarsa tossicità del farmaco. Il carbone attivo non è in grado di chelare il ferro, che invece si lega all'idrossido di magnesio: la somministrazione di tale sale riduce pertanto l'assorbimento di tale ione da parte del tratto gastrointestinale, facilitandone l'eliminazione.

Se l'animale ha assunto una dose elevata di estrogeni e non è stato prontamente trattato, è opportuno monitorare (con almeno 2 controlli settimanali per 2-3 settimane) la conta delle cellule ematiche, al fine di rilevare l'eventuale soppressione della funzionalità midollare. Se tale alterazione viene evidenziata, il monitoraggio va proseguito per le successive 4-6 settimane e va presa in considerazione la possibilità di somministrare farmaci in grado di stimolare il midollo osseo (inefficaci se è presente aplasia midollare).

BIBLIOGRAFIA

1. Beasley V.: Toxicants with Mixed Effects on the Central Nervous System - Tricyclic antidepressants and Trazodone. In: Beasley V.: Veterinary Toxicology. Ed. International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 1999.
2. Johnson L.R.: Tricyclic antidepressant toxicosis. Veterinary Clinics of North America: Small animal Practice, 1990, 20, 393-403.
3. Gfeller R. W., Messonnier S. P.: Tricyclic antidepressants. In: Handbook of small animal toxicology & poisonings. Mosby ed., St. Louis, Missouri, 1999, 235.
4. Gfeller R. W., Messonnier S. P.: Birth control pills. In: Handbook of small animal toxicology & poisonings. Mosby ed., St. Louis, Missouri, 1998, 96.
5. Gwaltney Brant S.: Toxicology of Common Household Hazards. Veterinary Support Personnel Network, http://www.vspn.org/Library/misc/VSPN_M01290.htm
6. Mensching D., Volmer P.A.: Breath with ease when managing beta2 agonists inhaler toxicoses in dogs. Veterinary Medicine, 2007, 102, 369-373.
7. Wismer T. A.: Antidepressant drug overdoses in dogs. Veterinary Medicine, 2000, 95, 520-525.
8. Wismer T. A.: Antidepressant drug overdoses. Toxicology Brief, 2006: http://www.aspc.org/site/DocServer/Wisner-Tox_Brief-may_VT_06.pdf?docID=8584.