

ECTOPIA VENTRICOLARE IPOKALIEMIA-INDOTTA IN DUE CANI CON INSUFFICIENZA CARDIACA

HYPOKALEMIA-INDUCED VENTRICULAR ECTOPY IN TWO DOGS WITH HEART FAILURE

DANIELE DELLA SANTA ⁽¹⁾, MARCO BIZZETI ⁽²⁾

RIASSUNTO

Nel cane l'ipokaliemia è una rara complicazione della terapia diuretica con furosemide. In medicina umana circa il 10% dei pazienti in terapia con diuretici d'ansa ed il 20-30% di quelli in terapia con diuretici tiazidici, sviluppa ipokaliemia. Tale incidenza risulta superiore per i tiazidici (nonostante l'escrezione frazionata del potassio legata alla somministrazione dei diuretici d'ansa sia superiore) in virtù della loro maggiore durata d'azione. Non esistono studi analoghi condotti nel cane, ma si ritiene che l'incidenza sia molto più limitata. È stato inoltre osservato che i diuretici d'ansa, inibendo il riassorbimento del magnesio a livello di ansa di Henle, ne aumentano l'escrezione urinaria e possono, anche se raramente, causare ipomagnesiemia. In due cani (affetti da miocardiopatia dilatativa e malattia valvolare degenerativa mitralica) alla somministrazione di furosemide, pimobendan e, in un caso, spironolattone ha fatto seguito lo sviluppo di un'ectopia ventricolare. In entrambi i casi è stata riscontrata ipokaliemia; l'integrazione orale di potassio ha comportato la normalizzazione della potassiemia e la scomparsa dell'aritmia ventricolare senza che venisse somministrato alcun farmaco antiaritmico. In ogni cane con insufficienza cardiaca ed in terapia con furosemide in cui si verifici l'improvvisa insorgenza di un'aritmia ventricolare dovrebbero essere valutati i livelli plasmatici del potassio.

Parole chiave: cane, ipokaliemia, furosemide, ectopia ventricolare, insufficienza cardiaca congestizia.

SUMMARY

Both loop and thiazide diuretics administration induces marked kaliuresis that, in people, leads to the development of hypokalemia in a significant percentage of patients. 20-30% of patients receiving standard doses of thiazides and about 10% of patients treated with loop diuretics develop hypokalemia. Viceversa in the dog hypokalemia is a rare complication of diuretic therapy. Hypokalemia may promote, especially if the patient is concurrently receiving digitalis, the appearance of supraventricular and ventricular

⁽¹⁾ Dottorando in Medicina Veterinaria, Dipartimento di Clinica Veterinaria, Direttore Prof. Fabio Carlucci.

⁽²⁾ Dipartimento di Clinica Veterinaria, Direttore Prof. Fabio Carlucci.

ectopic rhythms. This arrhythmias may be enhanced by hypokalemia/induced increased automaticity and/or facilitation of re-entry. Potassium repletion is the preferred therapeutic approach in human medicine, but routine oral supplementation is not currently recommended. This report describes two clinical cases of dogs (affected by either dilated cardiomyopathy and degenerative mitral valve disease) in which ventricular ectopy developed following administration of furosemide, pimobendan and, in one case, spironolactone. In the former case ventricular bigeminism leading to syncope was diagnosed; in the latter isolated premature ventricular complexes with two different morphologies were detected. In both cases hypokalemia was detected and subsequent oral potassium supplementation led to normalization of serum potassium levels and ventricular arrhythmia without the need of administering any antiarrhythmic drug. In all dogs with heart failure receiving furosemide, sudden onset of a ventricular arrhythmia should prompt evaluation of serum potassium levels.

Key words: dog, hypokalemia, furosemide, ventricular ectopy, congestive heart failure.

INTRODUZIONE

L'ipokaliemia è una nota complicazione della terapia diuretica in medicina umana. Viceversa nel cane la somministrazione di dosi anche elevate di furosemide raramente ne determina la comparsa, in particolar modo se il paziente si alimenta normalmente. Studi condotti nell'uomo hanno mostrato che in pazienti con insufficienza cardiaca l'ipokaliemia predispone allo sviluppo di aritmie ventricolari, soprattutto in caso di concomitante terapia digitalica. Tale possibilità è un evento molto raro nel cane. In medicina umana circa il 10% dei pazienti in terapia con diuretici d'ansa ed il 20-30% di quelli in terapia con diuretici tiazidici sviluppa ipokaliemia (Kokko, 1994). L'incidenza è superiore per i tiazidici (nonostante l'escrezione frazionata del potassio legata alla somministrazione dei diuretici d'ansa sia superiore) in virtù della loro maggiore durata d'azione (Kokko, 1994). Non esistono studi analoghi condotti nel cane, ma si ritiene che l'incidenza sia molto più limitata (Eyster, 2002).

L'effetto kaliuretico della furosemide consegue al legame e alla conseguente inibizione del meccanismo di cotrasporto $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-Cl}^-$ a livello della porzione spessa ascendente dell'ansa di Henle (Boothe, 2001). Poiché i diuretici d'ansa inibiscono il riassorbimento del magnesio a livello dell'ansa di Henle, ne aumentano l'escrezione urinaria e possono, anche se raramente, causare ipomagnesemia (Kokko,

1994; Boothe, 2001). Anche questo disordine elettrolitico può rendersi responsabile di ectopia ventricolare (Kokko, 1994).

In rari casi l'ipokaliemia si rende responsabile della comparsa di un disturbo della conduzione. Sperimentalmente è stato dimostrato che l'ipokaliemia può causare ritardo/blocco della conduzione atrio-ventricolare; più raramente può verificarsi un ritardo della conduzione intraventricolare (Rardon & Fisch, 1994). Il meccanismo secondo il quale si verifica il ritardo di conduzione non è stato chiarito.

Studi condotti in medicina umana hanno dimostrato che l'ipokaliemia può favorire inoltre la comparsa di ritmi ectopici ventricolari e sopraventricolari (Rardon & Fisch, 1994). Solitamente l'ipokaliemia riduce la velocità della ripolarizzazione determinando un prolungamento del tempo di recupero (Rardon & Fisch, 1994). In questo periodo di tempo la differenza tra il potenziale transmembrana ed il potenziale soglia, risulta essere molto ridotta; ne deriva che per un certo periodo l'eccitabilità dei miocardiociti è aumentata e questo facilita la comparsa di complessi ectopici (Rardon & Fisch, 1994). L'incidenza e la potenziale pericolosità di tale evento nella clinica del cane non è stata studiata.

MATERIALI E METODI

Il presente lavoro descrive i casi clinici di due cani con scompenso cardiaco, esaminati presso il Dipartimento di Clinica Veterinaria dell'Università di Pisa, in cui l'inizio della terapia dell'insufficienza cardiaca ha comportato lo sviluppo di un'aritmia ventricolare risultata, in entrambi i casi, secondaria ad uno stato di ipokaliemia.

RISULTATI

Caso n. 1. Epagneul breton maschio intero di nove anni di età e venti Kg di peso presentato alla visita clinica per tosse. Sulla base dei rilievi clinici, radiografici ed ecocardiografici è stata emessa una diagnosi di insufficienza mitralica grave, secondaria a malattia valvolare degenerativa. Il paziente è stato collocato nella classe di insufficienza cardiaca II, sulla base della classificazione I.S.A.C.H.C.

L'esame elettrocardiografico ha evidenziato una tachicardia sinusale con frequenza cardiaca di 120 B.P.M. Non è stata rilevata alcuna aritmia ventricolare (complessi prematuri ventricolari o tachicardia ventricolare). Il paziente era già in terapia con ramipril (VasotopTM – Intervet) alla dose di 0.125 mg/Kg S.I.D. PO e furosemide (Diuren MaxiTM – Teknofarma) alla dose di 2 mg/kg B.I.D. PO. È stato quindi introdotto nel regime terapeutico pimobendan (VetmedinTM – Boehringer Ingelheim) alla dose di 0.25 mg/Kg B.I.D. PO; il ramipril è stato sospeso gradualmente nell'arco di una settimana. La sintomatologia è scomparsa dopo pochi giorni di terapia. Dopo circa 90 giorni il paziente è stato nuovamente presentato alla visita clinica in quanto aveva presentato due episodi sincopali. L'esame elettrocardiografico ha evidenziato un bigeminismo ventricolare intervallato a coppie di extrasistoli ventricolari monomorfe. La kaliemia è risultata pari a 3.0 mmol/l. Al regime terapeutico è stato aggiunto spironolattone (AldactoneTM – Lepetit) alla dose di 1.25 mg/Kg B.I.D. PO. Dopo dieci giorni il paziente non aveva presentato ulteriori episodi sincopali, ma l'aritmia, per quanto migliorata, era ancora presente; la kaliemia è risultata pari a 3.1 mmol/l (range normale: 3.5-5.5 mmol/l). È stato così aggiunto cloruro di potassio alla dose di 1 mEq/kg T.I.D. PO. Dopo 30 giorni sia la kaliemia (3.6 mmol/l) che il tracciato elettrocardiografico sono risultati nella norma. L'integrazione orale di cloruro di potassio è stata ridotta a 0.5 mEq/kg B.I.D. PO (dosaggio che è stato poi mantenuto per tutta la vita dell'animale).

Il paziente è stato sottoposto ad eutanasia 456 giorni dopo l'emissione della diagnosi per insufficienza cardiaca intrattabile.

Caso n. 2. Mastino napoletano maschio intero di sei anni di età e sessantuno Kg di peso condotto alla visita clinica per versamento addominale, polipnea ed intolleranza all'esercizio. Sulla base dei rilievi clinici, radiologici ed ecocardiografici è stata emessa una diagnosi di miocardiopatia dilatativa. Il paziente è stato collocato nella classe di insufficienza cardiaca IIIa in base alla classificazione I.S.A.C.H.C.

L'esame elettrocardiografico ha evidenziato una fibrillazione atriale con frequenza ventricolare di 140 B.P.M. e rari complessi ventricolari prematuri monomorfi isolati.

È stato quindi instaurato un regime terapeutico a base di pimobendan (VetmedinTM – Boehringer Ingelheim), furosemide (Diuren MaxiTM – Teknofarma) e spironolattone (UractoneTM – SPA), rispet-

tivamente alle dosi di 0.25 mg/Kg B.I.D. per os, 3.3 mg/Kg B.I.D. per os e 0.8 mg/Kg B.I.D. per os. Il cane è stato nuovamente presentato ad una visita di controllo dopo sette giorni. La sintomatologia clinica era scomparsa, ma l'esame elettrocardiografico ha evidenziato un peggioramento dell'aritmia ventricolare: i battiti extrasistolici presentavano due diverse morfologie ed erano più precoci e frequenti rispetto al controllo precedente. La kaliemia è risultata pari a 2.9 mmol/l. È stata quindi ridotta la dose di furosemide a 2.6 mg/Kg B.I.D. per os ed è stato somministrato del cloruro di potassio (KCl-Retard TM – Novartis Farma) alla dose di 0.8 mEq/Kg T.I.D. per os.

Dopo altri sette giorni il quadro clinico era invariato e non sono stati rilevati battiti ectopici ventricolari. La kaliemia è risultata pari a 3.8 mmol/l. Il dosaggio del cloruro di potassio è stato ridotto a 0.4 mEq/Kg B.I.D. per os. Dopo altri tredici giorni i quadri clinico ed elettrocardiografico erano invariati.

Il paziente è deceduto improvvisamente 48 giorni dopo l'emissione della diagnosi.

DISCUSSIONE

Studi condotti in medicina umana hanno dimostrato che l'ipokaliemia può favorire inoltre la comparsa di ritmi ectopici ventricolari e sopraventricolari (Rardon & Fisch, 1994). Solitamente l'ipokaliemia riduce la velocità della ripolarizzazione determinando un prolungamento del tempo di recupero (Rardon & Fisch, 1994). In questo periodo di tempo la differenza tra il potenziale transmembrana ed il potenziale soglia, risulta essere molto ridotta; ne deriva che per un certo periodo l'eccitabilità dei miocardiociti è aumentata e questo facilita la comparsa di complessi ectopici (Rardon & Fisch, 1994). L'incidenza e la potenziale pericolosità di tale evento nella clinica del cane non è stata studiata.

Sia nell'uomo che nel cane l'ipokaliemia è una condizione che predispone alla tossicità digitalica (Boothe, 2001). I digitalici glicosidici si legano ed inibiscono la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$ di membrana causando un aumento della concentrazione del sodio ed una riduzione del potassio a livello intracellulare. Il sodio intracellulare viene quindi scambiato con il calcio extracellulare la cui concentrazione aumenta all'in-

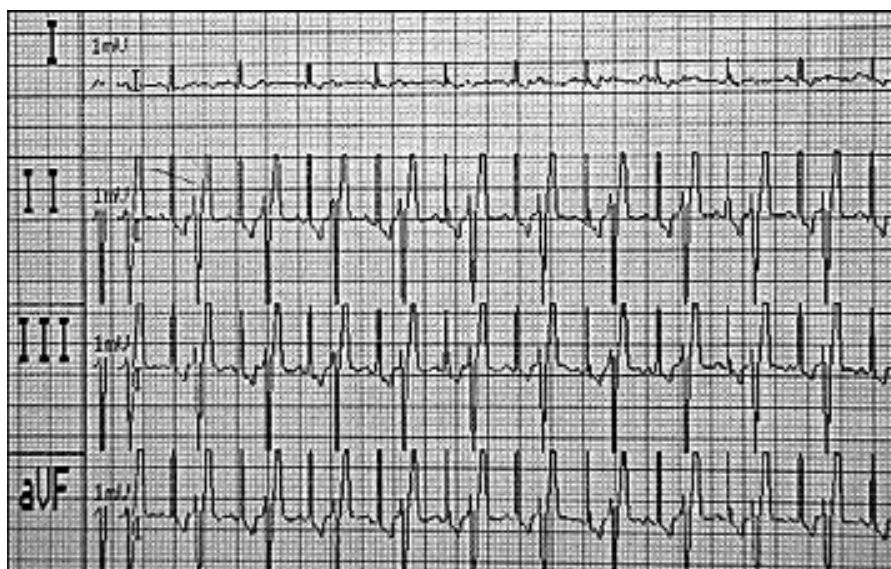


Fig. 1. Elettrocardiogramma transtoracico (0,5 mm = 1 mV; velocità scorrimento carta 12,5 mm/sec): bigeminismo ventricolare (caso N. 1). *Transthoracic electrocardiogram (0,5 mm = 1 mV; paper speed 12,5 mm/sec): ventricular bigeminiism (case N° 1).*

terno della cellula miocardica. Si verificano così sia un aumento del rilascio del calcio dal reticolo sarcoplasmatico in sistole (responsabile dell'effetto inotropo dei digitalici), che un aumento dell'automatilità (Roden, 1998). Gli effetti della digitale (e dunque la sua tossicità) sulle cellule miocardiche sono influenzati dalla concentrazione extracellulare del potassio; ciò perché una sua ridotta concentrazione facilita il legame dei digitalici alla $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasi}$ di membrana (Boothe, 2001). La tossicità digitalica si manifesta con un aumento dell'automatilità cui consegue la comparsa di extrasistolia e/o tachicardia (Boothe, 2001). I cani da noi osservati non erano sottoposti a terapia con farmaci digitalici ma ad entrambi, per ottenere un effetto inotropo, era stato somministrato pimobendan. Questo farmaco non determina un aumento della concentrazione intracellulare del calcio ed è dunque improbabile che sia direttamente responsabile della comparsa dell'aritmia ventricolare (Ichihara & Abiko, 1991). È viceversa più verosimile che le cardiopatie presenti abbiano determinato un aumento del tono adrenergico e questo possa aver avuto un ruolo nel determinismo dell'aritmia.

È inoltre da valutare, nel cane cardiopatico, se l'ectopia ventricolare secondaria all'ipokaliemia possa comportare un aumento del rischio di morte improvvisa e dunque sia indicato approntare un regime terapeutico. Le sincopi presenti in uno dei due casi da noi osservati fanno ritenere che molto probabilmente, almeno in un soggetto, l'aritmia sia risultata responsabile di alterazioni emodinamiche significative .

La gestione terapeutica di soggetti asintomatici, che presentano però ipokaliemia secondaria all'azione di farmaci diuretici, è un argomento dibattuto in medicina umana. La tendenza è quella di limitare il trattamento nei pazienti diabetici, con insufficienza cardiaca o in terapia con farmaci digitalici (Kokko, 1994). In pazienti sintomatici è invece sempre indicata l'integrazione di cloruro di potassio (Kokko, 1994). Non è solitamente consigliato somministrare diuretici risparmiatori di potassio in quanto questi alterano i meccanismi deputati a regolare l'escrezione renale; viceversa tali meccanismi non vengono modificati dall'integrazione di potassio (Kokko, 1994). In medicina umana in alcuni pazienti può essere difficile correggere l'ipokaliemia fino a che non è stato ripristinato un normale livello plasmatico del magnesio (Kokko, 1994). In uno dei soggetti da noi osservati la sola aggiunta di spironolattone non ha comportato la normalizzazione della potassiemia; viceversa questa si è verificata in conseguenza dell'integrazione orale di cloruro di potassio.

CONCLUSIONI

Nei soggetti cardiopatici un'intensa terapia diuretica può comportare la comparsa di ipokaliemia che, a sua volta, predispone all'insorgenza di aritmie ventricolari. La comparsa improvvisa di un'aritmia ventricolare in un cane in cui è stata iniziata una terapia con furosemide (o la cui posologia è stata aumentata) dovrebbe consigliare il clinico ad eseguire un dosaggio degli elettroliti plasmatici (in particolar modo potassio e magnesio). In caso di ipokaliemia l'integrazione orale di cloruro di potassio ha dimostrato di essere un metodo efficace per ripristinarne la normale concentrazione plasmatica.

BIBLIOGRAFIA

- BOOTHE D.M. (2001). Drugs affecting the kidneys and urination. In: *Small Animal Clinical Pharmacology and Therapeutics.*, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 515-527.
- EYSTER G.E. (2002). Dati non pubblicati.
- ICHIHARA K., ABIKO Y. (1991). The Effect of Pimobendan on Myocardial Mechanical Function and Metabolism in Dogs: Comparison with Dobutamine. *J. Pharm. Pharmacol.*, 43: 583-588
- KOKKO J.P. (1994). Diuretics. In Schlant R.C., Wayne Alexander R., eds. *Hurst's the heart.* 8th ed., McGraw Hill, New York, 595-610.
- RARDON D.P., FISCH C. (1994). Electrolytes and the heart. In Schlant R.C., Wayne Alexander R., eds. *Hurst's the heart.* 8th ed., McGraw Hill, New York, 759-774.
- RODEN D.M. (1998). Mechanism and management of proarrhythmia. *Am. J. Cardiol.*, 82: 491-571.