

# Trattamento di emergenza dell'avvelenamento da rodenticidi a base di coalecalciferolo – consigli per i veterinari

 **BASF**

We create chemistry



Questo documento è stato  
preparato per BASF dal Veterinary  
Poisons Information Service

Questo documento è stato originariamente scritto in inglese dal Veterinary Poisons Information Service (VPIS) per BASF. Le traduzioni di questo documento in lingue diverse dall'inglese sono fornite esclusivamente per comodità del pubblico non di lingua inglese e BASF o VPIS non ne garantiscono la correttezza o la completezza. BASF e VPIS non forniscono garanzie e accettano qualsiasi responsabilità per eventuali danni derivanti da traduzioni non aggiornate o errate del testo originale in lingua inglese. Abbiamo cercato di fornire una traduzione accurata del materiale originale in lingua inglese; tuttavia, a causa delle sfumature di traduzione in una lingua straniera, potrebbero sussistere lievi differenze. Si consiglia vivamente di richiedere la versione originale in lingua inglese di questo documento in caso di domande o dubbi.

## Punti chiave

- Il colecalciferolo è un composto della vitamina D. Non è un rodenticida anticoagulante.
- I principali rischi derivanti dall'avvelenamento da colecalciferolo sono l'ipercalcemia e l'iperfosfatemia che possono causare segni gastrointestinali, renali, cardiaci e neurologici.
- La calcificazione dei tessuti è irreversibile.
- Il trattamento ha l'obiettivo di controllare la concentrazione di calcio tramite fluidi EV, furosemide, steroidi, antiemetici, gastroprotettori, un chelante del fosfato e un bifosfonato.

## Descrizione del prodotto

BASF produce un rodenticida a base di colecalciferolo, con il marchio internazionale Selontra. Selontra® è un'esca rodenticida contenente colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) allo 0,075% (0,75 mg/g, 750 ppm). È disponibile come un blocco di pasta morbida semisolido con un colore che va dal grigio al verde e con un lieve odore dolciastro. Ciascun blocco di esca da 20 g è quadrato ed è avvolto in una pellicola di poliolefina trasparente, non assorbente e permeabile agli odori. Ciascun blocco di esca contiene 15 mg di colecalciferolo.

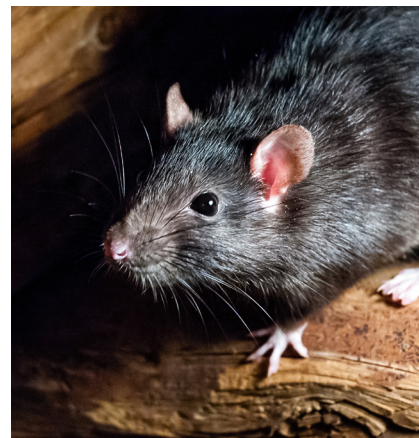
### Quantità di colecalciferolo in un blocco da 20 g di Selontra®:

Grammi	Milligrammi	Microgrammi	Unità internazionali
0,015 g	15 mg	15000 µg	600000 IU

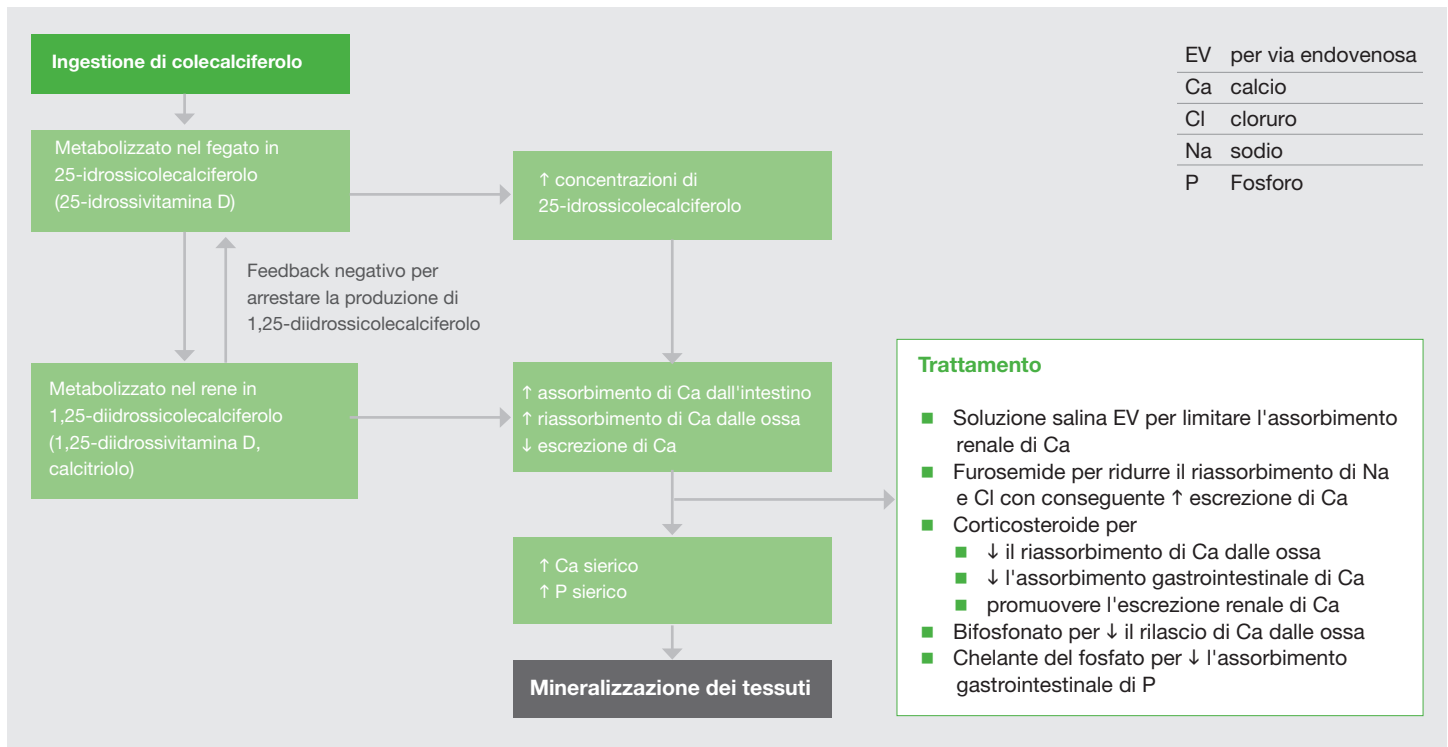
## Farmacocinetica e meccanismo di tossicità

L'assorbimento del colecalciferolo avviene in modo rapido e completo nell'intestino tenue. Viene metabolizzato nel fegato in 25-idrossicolecalciferolo (25-idrossivitamina D), il principale metabolita che si trova in circolo. Ha un'attività limitata, ma ad alte concentrazioni può esercitare effetti metabolici. Questo metabolita viene convertito dalla 1 $\alpha$ -idrossilasi renale in 1,25-diidrossicolecalciferolo (1,25-diidrossivitamina D, calcitriolo) fisiologicamente attivo. Normalmente questa attivazione è dipendente e controllata dalle concentrazioni plasmatiche di ormone paratiroideo, calcio, fosforo e calcitriolo. Quando le concentrazioni di 1,25-diidrossicolecalciferolo raggiungono un determinato livello, l'ulteriore attivazione del 25-idrossicolecalciferolo in 1,25-diidrossicolecalciferolo viene soppressa mediante un meccanismo di feedback negativo. Tuttavia, non esiste un controllo simile sulla produzione di 25-idrossicolecalciferolo; pertanto, le concentrazioni di questo composto aumentano fino a un livello in cui inizierà a esercitare effetti simili all'intermedio attivo. L'1,25-diidrossicolecalciferolo si lega ai recettori della vitamina D con un'affinità 500 volte superiore a quella del 25-idrossicolecalciferolo e 1000 volte superiore a quella del colecalciferolo (Gupta, 2007). I principali metaboliti di queste vie vengono escreti principalmente attraverso la bile e nelle feci. Meno di un terzo viene escreti nelle urine. Nei cani a cui viene somministrata una singola dose di colecalciferolo (8 mg/kg), l'emivita della 25-idrossivitamina D è di 29 giorni (Rumbeiha *et al.*, 1999).

In caso di sovradosaggio, il 25-idrossicolecalciferolo e, in misura minore, l'1,25-diidrossicolecalciferolo, determinano un aumento del riassorbimento di calcio dalle ossa, un aumento dell'assorbimento di calcio nell'intestino, il trasporto intestinale del calcio e il riassorbimento di calcio nel tubulo renale prossimale nei reni (Figura 1). Ciò causa ipercalcemia, iperfosfatemia ed effetti tossici.



**Figura 1. Descrizione del meccanismo di tossicità del colecalciferolo in sovradosaggio.**



## Dose tossica

Esiste una certa variabilità interindividuale nella predisposizione alla tossicosi da colecalciferolo.

- La LD<sub>50</sub> orale del colecalciferolo nei cani è 10-80 mg/kg (EU, 2018), 80 mg/kg (Gunther *et al.*, 1988) e 88 mg/kg (Marshall, 1984), che equivalgono a 13,3-117,3 g di esca Selontra® per chilogrammo di peso corporeo.
- Segni di avvelenamento possono manifestarsi dopo l'ingestione di 0,5 mg (20.000 IU) di colecalciferolo per chilogrammo di peso corporeo (Peterson e Fluegeman, 2013; Rumbelha, 2013), che equivalgono a 0,67 g di esca Selontra® per chilogrammo di peso corporeo.
- Sono stati segnalati decessi nei cani dopo 2-13 mg/kg (Gunther *et al.*, 1988; Dorman, 1990; Talcott *et al.*, 1991; Rumbelha *et al.*, 1999; Hare *et al.*, 2000), che equivalgono a 2,7-17,3 g di esca Selontra® per chilogrammo di peso corporeo.
- In uno studio sperimentale, 8 dei 10 gatti a cui erano stati somministrati 0,375 mg (15.000 IU)/kg/giorno di colecalciferolo sono deceduti nei giorni 3-31. Il decesso si è verificato 1-2 giorni dopo l'insorgenza dei segni clinici. Gli altri due gatti si sono mantenuti in salute (Morita *et al.*, 1995). Questa dose equivale a 0,5 g di esca Selontra® per chilogrammo di peso corporeo.
- L'avvelenamento grave da colecalciferolo è stato segnalato nei gatti, ma nella maggior parte dei casi la dose ingerita non era nota (Moore *et al.*, 1988; Peterson *et al.*, 1991). L'ingestione acuta di 50 g di un'altra esca allo 0,075% in un gatto domestico a pelo corto di 6 mesi di età è risultata fatale, sebbene sia stato portato alla visita 4 giorni dopo l'ingestione (Thomas *et al.*, 1990).



## Avvelenamento secondario

Il rischio di esposizione secondaria al colecalciferolo derivante da ingestione di animali morti per avvelenamento è basso.

- Dodici gatti alimentati per 5 giorni consecutivi esclusivamente con carcasse intere di opossum con avvelenamento da colecalciferolo (esca allo 0,8%) si sono mantenuti in salute con una concentrazione sierica di calcio vicina o all'interno dell'intervallo normale (Eason *et al.*, 1996; Eason *et al.*, 2000).
- Cani alimentati per 14 giorni con ratti morti per ingestione di un'esca a base di colecalciferolo (0,075%) non hanno sviluppato effetti avversi (Marshall, 1984).
- Cani alimentati giornalmente, per 5 giorni, con opossum con avvelenamento da colecalciferolo (esca allo 0,8%) hanno manifestato un aumento delle concentrazioni sieriche di calcio entro una settimana dall'inizio della somministrazione di questo tipo di alimentazione, e le concentrazioni sono rimaste al di sopra dell'intervallo normale per ulteriori 1-2 settimane. Anche le concentrazioni sieriche di urea hanno superato i valori normali entro il giorno 4, ad indicare danni renali indotti dalla tossina o disidratazione secondaria ad anoressia. L'urea sierica è tornata alla normalità entro il giorno 28 dopo la somministrazione della dose. In nessun gruppo di trattamento sono state osservate alterazioni dei valori ematici correlate alla tossina (Eason *et al.*, 2000).
- I cani alimentati con opossum soppressi 48 ore dopo l'ingestione dell'esca a base di colecalciferolo (0,8%), in modo che contenessero alte concentrazioni di 25-idrossicolecalciferolo e residui di esca nell'intestino, hanno manifestato anoressia e vari gradi di letargia dal giorno 4 al giorno 14 dopo la somministrazione della dose. Entro il giorno 7, il peso corporeo medio era diminuito del 5% rispetto ai valori pre-trattamento. Tutti i cani interessati hanno iniziato a riprendersi circa 14 giorni dopo l'inizio dell'esposizione. L'esame istopatologico ha rivelato una mineralizzazione dei reni, coerente con una tossicosi da colecalciferolo, in tutti i cani soppressi il giorno 14 e precedentemente ipercalcemici (Eason *et al.*, 2000).

## Effetti clinici

Le concentrazioni di calcio vengono fornite come calcio totale. Fare riferimento alla Tabella 1 per i valori di riferimento e alla Tabella 2 per le conversioni.

**Tabella 1 Valori di riferimento per calcio ed ipercalcemia nei cani e nei gatti**

	Cane	Gatto
Calcio totale normale	2,2-2,8 mmol/L (9-11,5 mg/dL)	2,0-2,6 mmol/L (8-10,5 mg/dL)
Calcio ionizzato normale	1,2-1,5 mmol/L (4,8-6,0 mg/dL)	1,1-1,4 mmol/L (4,4-5,6 mg/dL)
Ipercalcemia (calcio totale)	>3 mmol/L (>12 mg/dL)	>2,7 mmol/L (>11 mg/dL)
Ipercalcemia (calcio ionizzato)	>1,45 mmol/L (>5,7 mg/dL)	>1,4 mmol/L (>5,6 mg/dL)

**Tabella 2 Conversioni per vitamina D, calcio e fosforo**

<b>Vitamina D</b>	1 mg = 41000 IU circa 1 µg = 41 IU circa 1 IU = 0,025 µg circa
<b>Calcio</b>	1 mmol equivale a 40,46 mg 1 mg equivale a 0,025 mmol o 25 µmol Per convertire mmol/L in mg/dL, dividere per 0,2495 Per convertire mg/dL in mmol/L moltiplicare per 0,2495
<b>Fosforo</b>	1 mmol equivale a 30,95 mg 1 mg equivale a 0,032 mmol o 32 µmol Per convertire mmol/L in mg/dL, dividere per 0,323 Per convertire mg/dL in mmol/L moltiplicare per 0,323

L'insorgenza degli effetti dopo l'ingestione di colecalciferolo è variabile ed i segni solitamente si manifestano entro 12-36 ore.

I segni iniziali possono essere aspecifici con presenza di polidipsia (talvolta in assenza di altri segni), anoressia, depressione, debolezza, letargia, decubito, poliuria, polidipsia, vomito profuso e diarrea. I segni diventano più pronunciati quando la concentrazione di calcio supera i 3 mmol/L (12 mg/dL), il che si verifica di solito dopo 24-36 ore. Possono manifestarsi vomito grave, anoressia, costipazione, atassia, dispnea, tachipnea, spasmi muscolari, contrazioni e convulsioni.

Nei casi gravi, l'ipercalcemia, l'iperfosfemia e il deposito di calcio nei tessuti possono causare un'iniziale tachicardia, quindi bradicardia e compromissione renale o insufficienza renale. La calcificazione dei tessuti può causare dolore. Ematemesi e diarrea emorragica possono manifestarsi a seguito di calcificazione del tratto gastrointestinale; è stata segnalata anche l'emorragia polmonare. Occasionalmente vengono segnalati acidosi metabolica, leucocitosi e trombocitopenia. All'ECG si possono osservare anomalie cardiache (comunemente, accorciamento del tratto QT, allungamento dell'intervallo PR e aritmie ventricolari). Se la concentrazione sierica di calcio supera il valore di 3,5 mmol/L (14 mg/dL) può manifestarsi insufficienza cardiaca ipercalcemica. Il decesso può avvenire a causa di insufficienza renale acuta o di calcificazione dei tessuti del tratto gastrointestinale, dei reni o del cuore. È stata anche segnalata la calcificazione polmonare (Wehner *et al.*, 2013).

Gli animali che non muoiono durante la fase acuta dell'avvelenamento da colecalciferolo possono sviluppare insufficienza renale cronica a causa della calcificazione dei reni.



## Diagnosi

- Una concentrazione sierica di calcio totale superiore a 3 mmol/L (12 mg/dL) è caratteristica della tossicosi da colecalciferolo.
- L'anoressia è un segno precoce di aumento della concentrazione ematica di calcio.
- Anche la calciuria è un segno precoce comune, ma spesso non viene rilevata poiché non viene misurata di routine.
- Dopo 12-72 ore la concentrazione di fosforo (>1,7 mmol/L; >5,2 mg/dL) aumenta e può precedere l'ipercalcemia.
- Le concentrazioni di urea e creatinina sono elevate e il peso specifico dell'urina può variare tra 1,002 e 1,006.
- Con il progredire della condizione, un esame radiologico può mostrare la mineralizzazione dello stomaco, del tratto gastrointestinale superiore e di altri tessuti.

Nel Riquadro 1 vengono riportate le diagnosi differenziali per l'ipercalcemia.

## Riscontri post-mortem

Negli animali morti o soppressi dopo una tossicosi da colecalciferolo di solito vi sono prove di grave disidratazione, calcificazione dei tessuti molli e dei vasi sanguigni, emorragie petecchiali, striature pallide nei reni, reni con chiazze e depressioni, emorragia diffusa del tratto gastrointestinale, placche ruvide in rilievo sull'intima dei grandi vasi e sulla superficie dei polmoni e dei visceri addominali. Gli organi comunemente interessati dalla calcificazione sono i reni (Morita *et al.*, 1995; Rumbeiha *et al.*, 1999), lo stomaco (Rumbeiha *et al.*, 1999), il cuore (Gunter *et al.*, 1988; Thomas *et al.*, 1990; Morita *et al.*, 1995) e i polmoni (Thomas *et al.*, 1990; Peterson *et al.*, 1991; Talcott e Kowitz, 1991; Morita *et al.*, 1995; Rumbeiha *et al.*, 1999).

Le lesioni microscopiche comprendono la mineralizzazione dei tubuli renali, delle arterie coronarie, della mucosa gastrica, della pleura parietale, dei bronchioli polmonari, del pancreas e della vescica urinaria. I tubuli renali possono essere degenerati o necrotici e il miocardio può anche mostrare segni di necrosi.

## Trattamento

- L'obiettivo della terapia è garantire un'adeguata idratazione ed un'adeguata produzione di urina, controllando le concentrazioni sieriche di calcio e riducendo le concentrazioni di fosforo.
- L'obiettivo è mantenere la concentrazione di calcio totale <3 mmol/L (12.5 mg/dL), di calcio ionizzato <1,3 mmol/L (5,4 mg/dL) e di fosforo <2,3 mmol/L (7 mg/dL) (Dee e Hovda, 2012).
- La terapia farmacologica include soluzione salina EV con furosemide, steroidi, un antiemetico, gastroprotettori, un chelante del fosfato e un bifosfonato.

## Decontaminazione dell'apparato gastrointestinale

- Se l'animale viene portato alla visita entro 2 ore dall'ingestione, è possibile indurre il vomito e in seguito somministrare carbone attivo (1 g/kg ogni 4 ore) (Peterson e Fluegeman, 2013).
- Altrimenti può essere somministrata colestiramina per via orale (0,3-1 g/kg) 3 volte al giorno per 4 giorni (DeClementi e Sobczak, 2012; Peterson e Fluegeman, 2013).

## Riquadro 1. Diagnosi differenziali per l'ipercalcemia

- Iperparatiroidismo primario
- Pseudoiperparatiroidismo conseguente a linfosarcoma, mieloma multiplo e vari altri tipi di cancro
- Ipoadrenocorticismo
- Emoconcentrazione
- Osteomielite
- Patologia renale
- Avvelenamento da uva, uva passa, uva sultanina o ribes
- Ipercalcemia idiopatica del gatto
- Ipercalcemia giovanile



## Monitoraggio

- La concentrazione sierica di calcio totale deve essere monitorata inizialmente ogni 12 ore e successivamente una volta al giorno per almeno 4 giorni (a seconda dei segni clinici). La concentrazione di calcio deve essere monitorata per 4 giorni anche nei casi asintomatici. Se la concentrazione di calcio rimane normale e l'animale non presenta segni dopo 4 giorni, non è necessario alcun intervento ulteriore (DeClementi e Sobczak, 2012).
- È necessario monitorare anche gli altri elettroliti (in particolare fosforo, potassio e magnesio), poiché una somministrazione di fluidi a lungo termine può causare ipokaliemia e ipomagnesiemia.
- È essenziale monitorare la funzionalità renale, il peso specifico dell'urina, il bilancio idrico e la produzione di urina. Il peso corporeo deve essere misurato più volte al giorno (Peterson e Fluegeman, 2013).
- È necessario monitorare i gas ematici e, negli animali sintomatici, controllare l'ECG.

## Assistenza generale

- Negli animali con tossicosi da colecalciferolo è importante garantire un'idratazione adeguata e una buona produzione di urina.
- Gli antiemetici devono essere somministrati in caso di vomito grave o persistente.
- I protettori gastrointestinali devono essere somministrati per prevenire danni alla mucosa gastrica (Tabella 3).
- I chelanti del fosfato come l'idrossido di alluminio possono essere utilizzati in animali con iperfosfatemia.
- Diazepam può essere somministrato per le crisi epilettiche, se necessario.
- Può essere necessario un piano di analgesia.

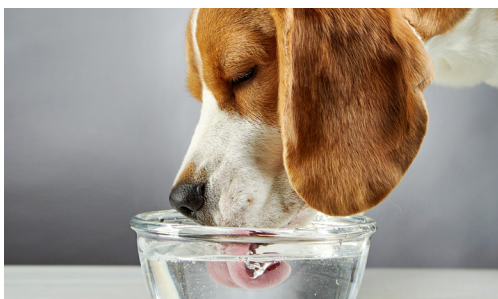
## Gestione dell'ipercalemia

Se la concentrazione di calcio totale è superiore a 3 mmol/L (>12 mg/dL) o in caso di ingestione di una dose tossica si deve tentare di eliminare il calcio tramite le urine.

- I fluidi EV prevengono l'ipovolemia e limitano l'assorbimento renale del calcio.
- Si utilizza la soluzione salina poiché a differenza di altri fluidi non contiene calcio, e gli ioni di sodio migliorano l'escrezione del calcio riducendo il riassorbimento tubulare del calcio e migliorando l'eliminazione del calcio tramite le urine (DeClementi e Sobczak, 2012). Evitare i fluidi contenenti calcio (ad esempio Ringer lattato). La soluzione salina (0,9%) deve essere inizialmente somministrata con una velocità 2-3 volte superiore a quella di mantenimento e, una volta corretto lo stato di idratazione, deve essere aggiunta furosemide (Tabella 3).
- La furosemide riduce il riassorbimento di sodio e cloruro nell'ansa ascendente di Henle, determinando un aumento dell'escrezione di calcio. Non utilizzare i diuretici tiazidici in quanto riducono l'escrezione renale di calcio. Il trattamento con furosemide può essere necessario per diversi giorni ed è preferibile passare alla somministrazione orale in un secondo momento. Prestare attenzione all'eventuale comparsa di ipokaliemia dovuta all'uso prolungato di furosemide. Questa è una possibile conseguenza della somministrazione concomitante di corticosteroidi (vedere sotto), e potrebbe essere necessaria un'integrazione di potassio.
- Il bicarbonato di sodio potrebbe essere necessario per correggere l'acidosi metabolica o per indurre un'alcalosi lieve che aumenterebbe la conversione del calcio ionizzato attivo nella sua forma non ionizzata inattiva.
- Una gestione aggressiva dell'ipercalemia può talvolta causare ipocalcemia che va corretta con sali di calcio per via orale, se lieve, o gluconato di calcio per via parenterale, se grave.

## Corticosteroidi

I corticosteroidi sono raccomandati nella tossicosi da colecalciferolo poiché riducono il riassorbimento di calcio dalle ossa, diminuiscono l'assorbimento gastrointestinale e promuovono l'escrezione renale del calcio. Se vengono utilizzati per più di 2 settimane, il dosaggio deve essere ridotto gradualmente per prevenire l'insufficienza surrenalica.



**Tabella 3. Dosaggi dei farmaci utilizzati nella gestione della tossicosi da colecalciferolo nei cani e nei gatti**

Farmaco	Dosaggio	Note
<b>Eliminazione del calcio tramite le urine</b>		
Soluzione salina allo 0,9%	EV, iniziare con 2-3 volte la dose di mantenimento.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Una volta corretto lo stato di idratazione, aggiungere furosemide</li> </ul>
Furosemide	Dose iniziale in bolo di 0,66 mg/kg in bolo EV, seguita da CRI a 0,66 mg/kg/ora.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il trattamento con furosemide può essere necessario per diversi giorni e in un secondo momento può essere preferibile passare ad una somministrazione orale (1-5 mg/kg per via orale, 1-3 volte al giorno).</li> <li>La furosemide può essere necessaria per 1-2 settimane dopo l'interruzione della diuresi salina e successivamente la dose può essere ridotta gradualmente.</li> </ul>
<b>Corticosteroide</b>		
Prednisolone	1-3 mg/kg per via orale ogni 12 ore per 2-4 settimane	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitorare l'ipokaliemia</li> </ul>
<b>Antiemetici</b>		
Maropitant	<i>Cani:</i> 1 mg/kg SC ogni 24 ore o 2 mg/kg per via orale ogni 24 ore. <i>Gatti:</i> 1 mg/kg SC o per via orale ogni 24 ore	
Metoclopramide	0,25-0,5 mg/kg EV, IM, SC o per via orale ogni 12 ore, o 0,17-0,33 mg/kg EV, IM, SC o per via orale ogni 8 ore.	
<b>Gastroprotettori</b>		
Famotidina	0,5-1,0 mg/kg per via orale ogni 12-24 ore	<ul style="list-style-type: none"> <li>In caso di somministrazione di adsorbenti, attendere 2 ore prima di somministrare famotidina, per ridurre al minimo il legame del carbone con il farmaco.</li> <li>Se è necessario utilizzare sucralfato, attendere 2 ore prima di somministrare famotidina.</li> </ul>
Cimetidina	<i>Cani:</i> 5-10 mg/kg per via orale, EV, IM ogni 8 ore <i>Gatti:</i> 2,5-5 per via orale, EV, IM ogni 12 ore	<ul style="list-style-type: none"> <li>In caso di somministrazione di adsorbenti, impiegare vie parenterali nelle fasi iniziali.</li> <li>Se è necessario utilizzare la via EV, somministrare mediante iniezione EV lenta nell'arco di 30 minuti per ridurre il rischio di ipotensione e aritmie.</li> <li>In caso di utilizzo di metoclopramide o se è necessario utilizzare sucralfato, attendere due ore prima di somministrare cimetidina.</li> </ul>
Ranitidina	<i>Cani:</i> 2 mg/kg EV lenta, SC, per via orale ogni 8-12 ore <i>Gatti:</i> 2 mg/kg CRI, 2,5 mg/kg EV lenta ogni 12 ore, 3,5 mg/kg per via orale ogni 12 ore	<ul style="list-style-type: none"> <li>In caso di somministrazione di adsorbenti, impiegare vie parenterali nelle fasi iniziali.</li> <li>In caso di utilizzo di metoclopramide o se è necessario utilizzare sucralfato, attendere due ore prima di somministrare ranitidina.</li> </ul>
Omeprazolo	<i>Cani:</i> 0,5-1,5 mg/kg EV o per via orale ogni 24 ore <i>Gatti:</i> 0,75-1 mg/kg per via orale ogni 24 ore	
<b>Gestione dell'ipercalcemia</b>		
Somministrare <b>uno</b> dei seguenti. Si preferisce un bifosfonato (DeClementi e Sobczak, 2012), di solito pamidronato.		
<b>Pamidronato</b> (il più comunemente usato)	<i>Cani:</i> 1,3-2 mg/kg, diluiti in soluzione salina allo 0,9% e somministrati nell'arco di 2-4 ore EV. <i>Gatti:</i> 1-2 mg/kg EV nell'arco di 4 ore	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Non somministrare</b> insieme a <b>calcitonina</b>.</li> <li>Dovrebbe ridurre la concentrazione di calcio entro 24-48 ore.</li> <li>I cani con ipercalcemia refrattaria potrebbero aver bisogno di un unico nuovo trattamento dopo 5-7 giorni.</li> <li>Dosi elevate di pamidronato (&gt;10 mg/kg) possono causare nefrotossicità.</li> </ul>
<b>Clodronato</b>	<i>Cani:</i> 5-14 mg/kg per via EV lenta nell'arco di almeno 2 ore. Può essere diluito in soluzione salina allo 0,9% (Ulutas <i>et al.</i> , 2006) <b>O</b> 10-30 mg/kg per via orale ogni 8-12 ore. <i>Gatti:</i> nessuna informazione disponibile.	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Non somministrare</b> insieme a <b>calcitonina</b>.</li> <li>Il clodronato deve essere somministrato almeno un'ora dopo l'assunzione di un pasto e almeno 2 ore prima o dopo la somministrazione di cimetidina.</li> </ul>
<b>Calcitonina</b>	4-7 IU/kg SC ogni 6-8 ore.	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Non somministrare</b> insieme a <b>bifosfonato</b>.</li> <li>Continuare fino a quando il calcio sierico non si stabilizza a &lt;3 mmol/L (&lt;12 mg/dL) (potrebbe richiedere 3-4 settimane, poiché la calcitonina ha una breve emivita nei cani).</li> <li>Gli animali possono diventare refrattari al trattamento.</li> <li>Anoressia e vomito sono effetti indesiderati comuni.</li> <li>I cani tendono a riacquistare l'appetito circa 18 ore dopo l'interruzione della somministrazione di calcitonina (Hare <i>et al.</i>, 2000).</li> </ul>
<b>Altri farmaci</b>		
<b>Diazepam</b>	0,5-1,0 mg/kg EV ripetuti ogni 10 minuti fino a 3 volte, se necessario.	

CRI infusione a velocità costante, IM intramuscolare, EV endovenoso, SC sottocutaneo



### **Bifosfonati o calcitonina**

I bifosfonati (in particolare pamidronato ma a volte clodronato) o la calcitonina possono essere utilizzati nella gestione dell'ipercalcemia indotta da colecalciferolo. I bifosfonati inibiscono l'azione degli osteoclasti e sopprimono il rilascio di calcio dalle ossa e sono stati utilizzati efficacemente in sperimentazioni (Rumbeiha *et al.*, 1999; Ulutas *et al.*, 2006) e casi clinici (Pedillo *et al.*, 2002; Hostutler *et al.*, 2005) sulla tossicosi da colecalciferolo nei cani. Questi farmaci sono relativamente costosi, ma riducono rapidamente la concentrazione di calcio e possono consentire un monitoraggio ambulatoriale giornaliero (Morrow e Volmer, 2002).

Se non è disponibile un bifosfonato, può essere somministrata calcitonina, un composto di calcitonina sintetica di salmone che inibisce il riassorbimento osseo e intestinale del calcio. Si preferisce un bifosfonato (DeClementi e Sobczak, 2012), in quanto la calcitonina è meno efficace e ha una vita molto breve e richiede dosi ripetute. Si noti che è necessario utilizzare un bifosfonato o calcitonina, non entrambi. L'uso combinato di bifosfonati e calcitonina, insieme o in sequenza, è controverso in quanto gli studi sperimentali su animali che ricevevano entrambi i farmaci non hanno dato gli stessi risultati di quelli su animali che ricevevano l'uno o l'altro farmaco. Nell'uomo, tuttavia, l'uso a breve termine della calcitonina in concomitanza ad una terapia basata su bifosfonati è il trattamento preferito per l'ipercalcemia di emergenza in caso di patologie maligne (Morrow, 2001).

La diuresi salina e le altre terapie (furosemide, chelanti del fosfato, steroidi) devono proseguire durante la terapia con bifosfonati o calcitonina.

### **Assistenza continua**

- È necessario continuare a somministrare fluidi EV fino alla normalizzazione della concentrazione di calcio (Peterson e Fluegeman, 2013).
- In seguito, è necessario continuare a somministrare furosemide e prednisolone (o altri corticosteroidi) per altre 2-4 settimane con una riduzione graduale della dose; tuttavia questi farmaci devono essere sospesi in caso di rischio di ipocalcemia.
- Una volta stabilizzata la concentrazione di calcio, si può interrompere la somministrazione di fluidi all'animale, ma è comunque necessario monitorare le concentrazioni di calcio e fosforo e la funzionalità renale. La concentrazione di calcio e la funzionalità renale devono essere valutate a 24, 48, 72 ore e poi 2-3 volte a settimana per 2 settimane e infine una volta a settimana per 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento. Se le concentrazioni di urea e creatinina sono elevate, si raccomanda il trattamento convenzionale per l'insufficienza renale. Se il calcio inizia ad aumentare, riprendere la diuresi salina e somministrare un'altra dose di pamidronato (se utilizzata).
- Inizialmente, somministrare agli animali con tossicosi da colecalciferolo una dieta a basso contenuto di fosforo e a basso contenuto di calcio per 4 settimane. La calcificazione dei tessuti molli è irreversibile, ma si consiglia di limitare l'assunzione di integratori alimentari di calcio e multivitaminici/minerali.

## **Prognosi**

L'esito negli animali con avvelenamento da colecalciferolo dipende dalla gravità e dalla durata dell'ipercalcemia. La prognosi degli animali con tossicosi acuta da colecalciferolo è generalmente buona se il trattamento viene avviato in tempo, se le concentrazioni di calcio vengono controllate e se si previene la calcificazione dei tessuti. La prognosi è riservata se i segni sono gravi o avanzati, in particolare negli animali con calcificazione del tratto gastrointestinale o del tessuto cardiaco. La rapida riduzione delle concentrazioni di calcio può non portare necessariamente a un esito favorevole se si è già verificata la mineralizzazione dei tessuti (Fan *et al.*, 1998). L'ematemesi è considerata un segno infausto poiché indica una grave ulcerazione gastrointestinale (Rumbeiha, 2013). Gli animali con avvelenamento grave di solito muoiono entro 2-5 giorni dall'insorgenza dei segni clinici.

Negli animali adulti in cui il prodotto delle concentrazioni di calcio [Ca] e di fosforo [P] (misurate in mg/ dL) supera 60, è probabile che si verifichi la mineralizzazione dei tessuti (ossia se  $[Ca] \times [P] > 60$ , laddove le unità di entrambi sono in mg/dL). Si noti che  $[Ca] \times [P]$  superiore a 70 può essere normale nei cuccioli e nei gattini. I cuccioli sono più sensibili alla tossicosi da colecalciferolo e ciò è aggravato dal fatto che il colecalciferolo è concentrato nel latte materno (altamente lipofilo) (Peterson e Fluegeman, 2013). I cani con patologia renale preesistente sono più sensibili alla tossicosi da colecalciferolo (Rumbeiha, 2013).

Questo documento è stato scritto per BASF dal Veterinary Poisons Information Service ("VPIS") e si basa esclusivamente sulla consulenza indipendente di VPIS. Il presente documento viene fornito da BASF solo a scopo informativo. BASF non garantisce né assicura l'accuratezza, la completezza o la validità scientifica/veterinaria o l'attualità di qualsiasi suo contenuto. BASF non è responsabile del contenuto o dell'aggiornamento delle informazioni fornite in questo documento.







## Bibliografia

DeClementi C, Sobczak BR. Common rodenticide toxicosis in small animals. *Vet Clin Small Anim.* 2012;42:349-360.

Dee T, Hovda LR. Cholecalciferol rodenticide toxicosis. *Vet Technician.* 2012;33(1):E1-E3.

Dorman DC. Anticoagulant, cholecalciferol, and bromethalin-based rodenticides. *Vet Clin N Am: Sm Anim Pract.* 1990;20(2):339-352.

Eason CT, Wright GR, Meikle L, Elder P. The persistence and secondary poisoning risks of sodium monofluoroacetate (1080), brodifacoum, and cholecalciferol in possums. *Proc Vertebr Pest Conf.* 1996;17:54-58.

Eason CT, Wickstrom M, Henderson R, Milne R, Arthur D. Non-target and secondary poisoning risks associated with cholecalciferol. *NZ Plant Protect.* 2000;53:299-304.

Fan TM, Simpson KW, Trasti S, Birnbaum N, Center SA, Yeager A. Calcipotriol toxicity in a dog. *J Sm Anim Pract.* 1998;39:581-586.

Gunther R, Felica LJ, Nelson RK, Franson AM. Toxicity of a vitamin D3 rodenticide to dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1988;193(2):211-214.

Gupta R. Non-anticoagulant rodenticides. In: Gupta RC (ed). *Veterinary Toxicology.* Amsterdam, Elsevier, 2007, pagine 548-560.

Hare WR, Dobbs CE, Slayman KA, Kingsborough BJ. Calcipotriene poisoning in dogs. *Vet Med.* 2000;95(10):770-778.

Hostutler RA, Chew DJ, Jaeger J Q, Klein S, Henderson D, DiBartola SP. Uses and effectiveness of pamidronate disodium for treatment of dogs and cats with hypercalcaemia. *J Vet Intern Med.* 2005;19:29-33.

Marshall EF. Cholecalciferol: a unique toxicant for rodent control. *Proc 11a Vertebrate Pest Conference, 1984, documento 22.*

Moore, FM, Kudisch M, Richter K, Faggella A. Hypercalcaemia associated with rodenticide poisoning in three cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1988;193(9): 1099-1100.

Morita T, Awakura T, Shimada A, Umemura T, Nagai T, Haruna A. Vitamin D toxicosis in cats: Natural outbreak and Experimental study. *J Vet Med Sci.* 1995;57(5):831-837.

Morrow C. Cholecalciferol poisoning. *Vet Med.* 2001;96(12):905-911.

Morrow CK, Volmer PA. Hypercalcaemia, hyperphosphataemia, and soft tissue mineralization. *Compend Contin Educ Vet.* 2002;24(5):380-388.

Pesillo SA, Khan SA, Rozanski EA, Rush JE. Calcipotriene toxicosis in a dog successfully treated with pamidronate sodium. *J Vet Emerg Crit Care.* 2002;12(3):177-181.

Peterson EN, Kirby R, Sommer M, Bovee KC. Cholecalciferol rodenticide intoxication in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1991;199(7):904-6.

Peterson ME, Fluegeman K. Cholecalciferol. *Topics Compan Anim Med.* 2013;28:24-37.

Rumbeih WK. Cholecalciferol. In: Peterson ME, Talcott PA (ed). *Small Animal Toxicology, 3a edizione.* St Louis, Missouri, Elsevier Saunders, 2013, pagine 489-498.

Rumbeih WK, Kruger JM, Fitzgerald SD, Nachreiner RF, Kaneene JB, Braselton WE, Chiapuzio CL. Use of pamidronate to reverse vitamin D3-induced toxicosis in dogs. *Am J Vet Res.* 1999;60(9):1092-1097.

Talcott PA, Mather G, Kowitz EH. Accidental ingestion of a cholecalciferol containing rodent bait in a dog. *Vet Hum Toxicol.* 1991;33(3):252-256.

Thomas JB, Hood JC, Gaschk F. Cholecalciferol rodenticide toxicity in a domestic cat. *Aust Vet J.* 1990;67(7):274-275.

Ulutas B, Voyvoda H, Pasa S, Alingan MK. Clodronate treatment of vitamin D-induced hypercalcaemia in dogs. *J Vet Emerg Crit Care.* 2006;16(2):141-145.

Wehner A, Katzenberger J, Groth A, Dorsch R, Koelle P, Hartmann K, Weber K. Vitamin D intoxication caused by ingestion of commercial cat food in three kittens. *J Feline Med Surg.* 2013;15(8):730-6.

Questo documento è stato scritto per BASF da VPIS

## Veterinary Poisons Information Service

Il Veterinary Poisons Information Service (VPIS) è stato istituito nel 1992 ed è un servizio telefonico di emergenza 24/7 rinomato a livello internazionale. Forniamo consulenza sulla gestione di avvelenamenti reali o sospetti in tutti gli animali e i nostri membri includono sia veterinari del Regno Unito che numerosi studi veterinari all'estero. Il nostro team di specialisti formato da veterinari, tossicologi e scienziati dell'informazione ha una grande esperienza e gestiamo circa 14000 casi all'anno.

Per garantire che le informazioni fornite siano accurate e aggiornate, ci impegniamo attivamente nella ricerca. Inoltre, pubblichiamo riesami e relazioni su riviste scientifiche utilizzando i dati raccolti dalle nostre indagini, monitoriamo le tendenze nel campo della tossicologia e istruiamo veterinari ed infermieri veterinari nel campo della tossicologia tramite corsi online e giornalieri. Inoltre teniamo lezioni in tutte le principali conferenze in campo veterinario nel Regno Unito. Abbiamo creato un database di oltre 260000 casi e una libreria completa di monografie basate su prove.

Inoltre, VPIS gestisce un secondo servizio, Animal PoisonLine (APL), che è un servizio di triage per i proprietari di animali domestici preoccupati per una possibile esposizione del loro animale domestico a qualcosa di potenzialmente dannoso.

### Dettagli di contatto per l'iscrizione a VPIS:

**Telefono** +44 (0)20 7305 5055 (opzione 2)  
**Email** admin@vpisglobal.com  
**Sito web** www.vpisglobal.com

Inoltre, disponiamo di numeri di contatto VPIS nei seguenti paesi:

<b>Australia</b>	02 8607 8342
<b>Repubblica d'Irlanda</b>	01 247 5171
<b>Paesi Bassi</b>	0800 022 7529
<b>Germania</b>	0800 664 5141
<b>Sudafrica</b>	0800 064 566
<b>Nuova Zelanda</b>	09 887 3026