

Encuesta sobre el uso de la metadoxina en hepatopatías de pequeños animales en Colombia

Paula María Bermúdez Duarte¹ / José Alfredo Rivera Rojas²

Resumen

La metadoxina es un fármaco con potencial efecto antioxidante y antifibrótico suministrado en medicina humana esencialmente en el tratamiento para esteatohepatitis aguda o crónica por etanol. Numerosos ensayos clínicos e investigaciones experimentales soportan su indicación; no obstante, en medicina veterinaria no hay estudios de campo con tal propósito, pese a que reportes aislados de su indicación en hepatopatías secundarias existen en bases de datos latinoamericanas. El objetivo del presente estudio fue reportar la prescripción de metadoxina en hepatopatías de caninos y felinos en la práctica rutinaria en Colombia. Aplicando herramientas de la web en línea, se realizó una encuesta orientada a establecer algunas pautas de tratamiento con metadoxina en dicho campo. Los resultados demostraron que el 55 % de los veterinarios participantes instauraron al menos una vez la metadoxina en caninos y felinos. El 74,6 % de estos reportó una evolución favorable. Como terapia conjunta, modificaciones en la dieta, silymarina y ácido ursodeoxicólico fueron prescritos en el 80, 45,5 y 38,2 % de los casos, respectivamente. Se detectó una amplia variación respecto a la dosis, la vía, la frecuencia y la duración del protocolo terapéutico. En cuanto a la prescripción oral, la dosis fue $17,3 \pm 11,4$ mg/dl cada 12 h. Los resultados obtenidos confirman el uso de la metadoxina como tratamiento de hepatopatías en caninos y felinos en Colombia. De aquí se resalta la necesidad de efectuar ensayos clínicos que pongan a prueba el efecto de la metadoxina sobre la evolución clínica, paraclínica y el pronóstico de determinadas hepatopatías en caninos y felinos.

Palabras clave: caninos, enfermedad hepática, felinos, piridoxina.

1 Médica veterinaria, Universidad Nacional de Colombia. Especialista en Medicina Interna de Pequeños Animales, Universidad de La Salle, Colombia. Clínica Veterinaria Pet Company.

✉ pbermudez09@unisalle.edu.co

2 Médico veterinario, Universidad de La Salle, Colombia. Especialista en Medicina Interna de Pequeños Animales. Clínica Veterinaria Pet Company.

✉ jrivera09@unisalle.edu.co

Cómo citar este artículo: Bermúdez Duarte MP, Rivera Rojas JA. Encuesta sobre el uso de la metadoxina en hepatopatías de pequeños animales en Colombia. Rev Med Vet. 2018;(37): 35-41. <https://doi.org/10.19052/mv.vol1.iss37.4>

Survey on the use of metadoxine in liver diseases of small animals in Colombia

Abstract

Metadoxine is a drug with a potential antioxidant and antifibrotic effect that is essentially used in human medicine in the treatment of acute or chronic alcoholic steatohepatitis. Numerous clinical trials and experimental investigations support its use; however, in veterinary medicine there are no field studies on this topic, although there exist isolated reports of its indication in secondary liver diseases in Latin American databases. The present study aimed to report on the prescription of metadoxine in canine and feline hepatopathies in routine practice in Colombia. Applying online web tools, a survey was conducted to establish some treatment guidelines for the use of metadoxine in the said field. Results showed that 55% of participating veterinarians prescribed metadoxine at least once in canines and felines. 74.6% of them reported a favorable evolution. As a joint therapy, dietary modifications, silymarin, and ursodeoxycholic acid were also prescribed in 80, 45.5, and 38.2% of the cases, respectively. A wide variation was detected

regarding the dose, application route, frequency, and the duration of the therapeutic protocol. Regarding oral prescription, the dose was 17.3 ± 11.4 mg/dl every 12 hours. The results confirm the use of metadoxine as a treatment for hepatopathies in dogs and cats in Colombia. This highlights the need to carry out clinical trials that test the effect of metadoxine on the clinical and paraclinical evolution and prognosis of certain hepatopathies in dogs and cats.

Keywords: canines, liver disease, felines, pyridoxine.

Enquete sobre o uso da metadoxina em hepatopatias de pequenos animais na Colômbia

Resumo

A metadoxina é um fármaco com potencial efeito antioxidante e anti-fibrótico administrado em medicina humana essencialmente no tratamento para esteato-hepatite aguda ou crônica por etanol. Numerosos ensaios clínicos e investigações experimentais sustentam sua indicação; não obstante, em medicina veterinária não há estudos de campo com tal propósito, em que pese relatos isolados de sua indicação em hepatopatias secundárias existam em bases de dados latino-americanas. O objetivo do presente estudo foi relatar a prescrição de metadoxina em hepatopatias de caninos e felinos na prática rotineira na Colômbia. Aplicando ferramentas da web em linha, se realizou uma enquete orientada a estabelecer algumas pautas de tratamento com metadoxina neste campo. Os resultados demostraram que 55% dos veterinários participantes utilizaram ao menos uma vez a metadoxina em caninos e felinos. O 74,6% destes relatou uma evolução favorável. Como terapia conjunta, modificações na dieta, silimarina e ácido ursodeoxicólico foram prescritos no 80, 45,5 e 38,2% dos casos, respectivamente. Se detectou uma ampla variação com respeito a dose, a via, a frequência e a duração do protocolo terapêutico. Quanto à prescrição oral, a dose foi $17,3 \pm 11,4$ mg/dl a cada 12 horas. Os resultados obtidos confirmam o uso da metadoxina como tratamento de hepatopatias em caninos e felinos na Colômbia. Daqui se ressalta a necessidade de efetuar ensaios clínicos que ponham à prova o efeito da metadoxina sobre a evolução clínica e para clínica e o prognóstico de determinadas hepatopatias em caninos e felinos.

Palavras-chave: caninos, doença hepática, felinos, piridoxina.

INTRODUCCIÓN

La metadoxina es un compuesto de iones de piridoxina (vitamina B6) y carboxilato pirrolidona (PCA), moléculas que se han reconocido como seguras, disponibles en la naturaleza y presentes en ciertos alimentos (1,2). En medicina humana, la metadoxina se ha indicado como parte del tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica (3,4), en intoxicación por etanol aguda (5) y cró-

nica (6,7), en esteatosis no alcohólica (8), por trastorno de hiperactividad y déficit de atención (9).

En esencia, la metadoxina ejerce un efecto antioxidante en los hepatocitos, porque restaura las concentraciones de nicotinamida adenina dinucleótido (NADN), glutatión (GSH) y adenosina trifosfato (ATP), y redundante en el antagonismo de la peroxidación lipídica, reducción de radicales libres y regulación de la proporción de és-

teres y de ácidos grasos saturados e insaturados (10-16). Además, previene la depleción de ATP, glutatión y glicógeno; aminora el grado de esteatosis y la inducción de la secreción de TNF-alfa (10,13-15), mientras tiene el potencial de cumplir funciones antifibróticas y antinecróticas *in vitro* (11,12,16). Dichas ventajas se han evaluado en ensayos clínicos controlados y metaanálisis en humanos (2,5-7,10-14,16). No obstante, en medicina veterinaria no hay publicaciones de su indicación terapéutica en buscadores biomédicos anglosajones como PubMed, Science Direct, Wiley, EBSCO, SciELO y Google Scholar que incluyan términos MeSH como “Metadoxine *and* canine” o “Metadoxine *and* veterinarian”. Sin embargo, buscadores latinoamericanos como SciELO arrojan publicaciones de casos clínicos que, aunque no incluyan al fármaco como objetivo de publicación, reportan su uso como coadyuvante en hepatopatías producidas por leptospirosis, histoplasmosis, micoplasmosis y derivaciones portocavales (18-20).

El objetivo de este estudio fue reportar la prescripción de metadoxina en la terapéutica de hepatopatías en caninos y felinos en Colombia, para identificar la proporción de médicos veterinarios que lo prescriben en la práctica convencional y establecer el motivo de indicación, así como la dosis, la vía, la frecuencia y la duración del tratamiento, la evolución y la terapia combinada.

MATERIALES Y MÉTODOS

Aplicación de encuesta

Se realizó una encuesta descriptiva, autoadministrada y transversal a 100 médicos veterinarios que ejercen la medicina en caninos y felinos en cuatro ciudades de Colombia (Bogotá, Medellín, Cali y Tunja). Se formularon cinco preguntas orientadas a establecer si se había indicado al menos una vez el medicamento en caninos o felinos; si se había suministrado en enfermedad hepática, neurológica u otra; cuál había sido la dosis, la vía, la frecuencia y la duración del tratamiento; cuál había sido la evolución clínica apreciable y cuál había sido la terapia conjunta convencional. Dicho cuestionario fue respon-

dido de forma electrónica a través de herramientas de la web en línea (Online Encuestas[®], *web application for enuvo GmbH*, 2007-2017).

Análisis estadístico

Los datos fueron consignados automáticamente en una base de datos del programa Microsoft Excel[®] (versión Excel, 2010). Se realizó un análisis estadístico descriptivo utilizando el programa Windows Statistix[®] (Software PC, versión 8, 1985-2003).

RESULTADOS

Aplicación de encuesta

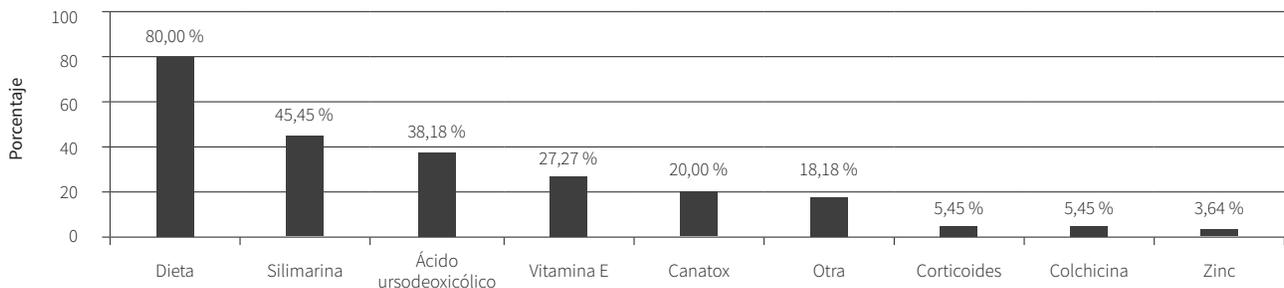
Durante el periodo comprendido entre junio y noviembre de 2016 se obtuvieron datos de 100 encuestas realizadas a médicos veterinarios que ejercen su práctica con perros y gatos en las ciudades señaladas. El 55 % (n = 55) de los veterinarios participantes instauraron al menos una vez la metadoxina en pacientes caninos o felinos. Del total de veterinarios que indicaron el medicamento, el 49,1 % (n = 27) prescribió la metadoxina en perros; el 7,3 % (n = 4), en gatos solamente, y el 43,6 % (n = 26), en ambos. Todos los veterinarios que prescribieron el fármaco lo indicaron como tratamiento de hepatopatías. El 7,3 % (n = 4) lo hizo además como coadyuvante en enfermedades neurológicas, y el 18,2 % (n = 10), para otras patologías, entre las que se destacan intoxicaciones (n = 3). El 74,6 % (n = 41) de los participantes que indicó alguna vez la metadoxina percibió una respuesta favorable; el 21,8 % (n = 12), una respuesta parcial, y el 3,6 % (n = 2), una respuesta no favorable; todas apreciadas subjetivamente e indistinto del pronóstico de la enfermedad subyacente. Sobre la terapia conjunta adicional a la metadoxina, el 80 % (n = 40) de los médicos veterinarios que indicaron el fármaco incluyó cambios en la dieta; el 45,5 % (n = 25) adicionó a la terapia silimarina, y el 38,2 % (n = 21), ácido ursodeoxicólico.

En la figura 1 se relacionan otros medicamentos instaurados en la terapia. Respecto a la dosis, la vía, la frecuencia

y la duración de la metadoxina, las respuestas fueron variables. En la figura 2 se indican el promedio y desviación estándar de la dosis aplicada según la vía de administración seleccionada. La frecuencia de administración reportada cambió según el criterio de los participantes que indicaron la metadoxina: el 2 % (n = 1)

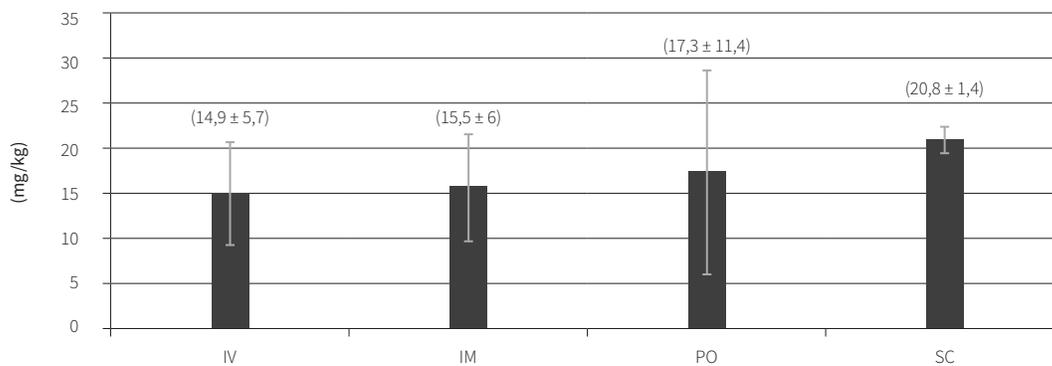
lo administró cada 48 h; el 48 % (n = 23), cada 24 h, y el 56 % (n = 27), cada 12 h. La duración de la terapia instaurada con metadoxina fue indistinta de la vía de administración o diagnóstico base y osciló entre 2 y 120 d, con promedio de 22,7 d y desviación estándar de 30,7 d.

Figura 1. Frecuencia de medicamentos instaurados como terapia conjunta a la metadoxina para hepatopatías en caninos y felinos



* Datos obtenidos de encuesta sobre terapéutica de hepatopatías en perros y gatos, a partir del criterio clínico de 55 médicos veterinarios que prescribieron al menos una vez metadoxina, 2016.

Figura 2. Dosis de metadoxina prescritas para enfermedad hepática por médicos veterinarios



* Datos obtenidos de encuesta sobre terapéutica de hepatopatías en perros y gatos, a partir del criterio clínico de 55 médicos veterinarios que prescribieron al menos una vez metadoxina, 2016.

IV: intravenoso; IM: intramuscular; PO: posología oral; SC: subcutáneo.

Según los resultados generales obtenidos, el rango de dosis reportado fue de 0,5 mg/kg a 50 mg/kg cada 12 o 24 h, con una dosis promedio de 15,88 (\pm 9,73) mg/kg cada 12 h. De aquí resultó que para la vía oral la dosis fue de 17,250 (\pm 11,35) cada 12 o 24 h; fue más frecuente cada 12 h en el 56 % de los casos y la duración más repetida de 15 d.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos con la encuesta realizada confirman el uso frecuente de la metadoxina en la terapéutica de hepatopatías en caninos y felinos por algunos médicos veterinarios en Colombia. El análisis de los datos resalta la variación de las pautas terapéuticas instauradas entre médicos veterinarios, evidenciada por el amplio rango entre dosis y duración de la terapia. Este hecho es reflejo de la ausencia de la publicación de estudios farmacológicos orientados a estandarizar la pauta posológica para caninos y felinos. Con base en los estudios preclínicos para la indicación de metadoxina en medicina humana, se conoce que la DL_{50} (dosis letal 50) oral de PCA sódico al 50 % (2-pirrolidona-5-ácido carboxílico) en ratas es mayor a 2 g/kg, y en ratones macho es de 10,4 g/kg (1). Esto sugiere que el índice terapéutico del fármaco puede ser alto, y por tanto resulta poco probable la intoxicación con el fármaco secuela de sobredosis.

Complementario a lo anterior, en medicina humana el protocolo terapéutico para la metadoxina oral es 500 mg cada 8 a 12 h durante 6 a 16 semanas según el estudio (2,14), aproximando una dosis de 8 mg/kg para un adulto de 60 kg. Respecto a los reportes de caso existentes en medicina veterinaria, Acevedo, Orozco y Gómez (20) señalaron el uso de metadoxina a 41,7 mg/kg vía oral cada 12 h, en contraste con Arias et al. (17), que sugirieron una dosis de 5 mg/kg IV cada 12 h, y con Cano (19), que reportó una dosis de 15 mg/kg IV cada 12 h. Por otra parte, Molina y Pacheco (18) propusieron una dosis de 10 mg/kg IV cada 12 h durante 30 d en un felino. Estos datos son consistentes con el rango de dosis empleadas por los médicos veterinarios encuestados respecto a la vía IV, la cual obtuvo valores de $14,9 \pm 5,7$ mg/kg y un

rango de 2,5-30 mg/kg, y corroboran la heterogeneidad de su formulación.

Pese a que cerca de tres cuartos de los participantes que indicaron el fármaco percibieron una respuesta favorable posterior al uso de la metadoxina, es de destacar que dicha respuesta fue apreciada empírica y subjetivamente. Se añade a la percepción anterior la diferencia en el pronóstico según la etiología base que lesione el tejido, reconociendo que una lesión hepática puede ser desde irreparable hasta reversible por sí misma. Por tanto, datos que confirmen la mejoría clínica y paraclínica en relación con su significancia estadística resultan necesarios para estimar imparcialmente el efecto de la metadoxina sobre determinadas hepatopatías en caninos y felinos. No obstante, la proporción de opiniones que señalan una respuesta favorable justifica una investigación profunda.

Conjuntamente, el efecto de la terapia de soporte y combinada con medicamentos de selección para hepatopatías puede incurrir en sesgos al evaluar la evolución clínica cuando no se han controlado las variables. Además de esto, la terapia combinada de la metadoxina y otros fármacos hepatoprotectores o la sencilla modificación en la dieta pueden lograr un sinergismo que refleje una mejoría clínica y posiblemente paraclínica, lo cual puede explicar la respuesta favorable que se reporta en los datos obtenidos. De nuevo, este efecto podría ser solo confirmado en estudios controladamente dirigidos y no debe deducirse del presente estudio.

Por otro lado, dicha respuesta favorable señalada en la encuesta parece ser indistinta a la lesión hepática subyacente. Al respecto es posible discutir en dos consideraciones. Primero, el diagnóstico de las hepatopatías en medicina veterinaria, según la World Small Animal Veterinary Association, puede clasificarse en siete categorías: lesión hepatocelular reversible (incluyendo esteatosis, hepatopatía inducida por corticoides y degeneración hidrópica), amiloidosis hepática, hepatopatía por necrosis y apoptosis, hepatitis primaria aguda y crónica (con cirrosis o sin esta, incluyendo la hepatitis disecante lobular), hepatitis granulomatosa y abscedativa,

enfermedades de almacenamiento metabólicas hepáticas (protoporfiria eritropoyética) y condiciones misceláneas (21). Hasta el presente no es posible diferenciar en cuáles de estas podría observarse un potencial benéfico de la metadoxina. No obstante, recordar que los mecanismos de regeneración hepática que se continúan a una noxa primaria pueden ser compartidos, convierte la respuesta de regeneración hepática en estereotipada, y la probabilidad de que la metadoxina pueda ser benéfica en más de un tipo de lesión hepática puede ser alta. El segundo punto de discusión es que el diagnóstico para clasificar las hepatopatías en las categorías mencionadas se basa solamente en la biopsia. Los datos obtenidos en la encuesta no son suficientes para inferir el método diagnóstico que los médicos veterinarios participantes emplearon. Por tanto, no es posible deducir cuál tipo de hepatopatía obtendría beneficio tras la indicación de la metadoxina.

Finalmente, debido a que algunos mecanismos de reparación hepática se desencadenan independientes a la lesión primaria, la metadoxina podría ser útil como coadyuvante en la terapéutica de ciertas hepatopatías en caninos y felinos. No obstante, reportes publicados de su indicación y efectividad no están disponibles hasta 2018.

CONCLUSIONES

Este estudio confirma el uso frecuente de la metadoxina en la terapéutica de hepatopatías en caninos y felinos en Colombia. Es el primero que señala el hecho, y hace hincapié en la necesidad de ejecutar ensayos clínicos controlados orientados a evaluar el efecto de la metadoxina en determinadas patologías hepáticas, con el objetivo de esclarecer su verdadero efecto sobre la evolución clínica, paraclínica y el pronóstico.

REFERENCIAS

1. Andersen FA. Final safety assessment for PCA and sodium PCA. *Int J Toxicol*. 1999;18(2):25-34.
2. Shenoy KT, Balakumaran LK, Mathew P, Prasad M, Prabhakar B, Sood A, et al. Metadoxine versus placebo for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4(2):94-100. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.03.041>
3. Bono G, Sinforiani E, Merlo P, Belloni G, Soldati M, Gelso E. Alcoholic abstinence syndrome: short-term treatment with metadoxine. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1990;11(1):35-40.
4. Guerrini I, Gentili C, Nelli G, Guazzelli M. A follow up study on the efficacy of metadoxine in the treatment of alcohol dependence. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2006;1(1):1. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-1-35>
5. Shpilenya L, Muzychenko A, Gasbarrini G, Addolorato G. Metadoxine in acute alcohol intoxication = a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Alcohol Clin Exp Res*. 2002;26(3):340-6. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2002.tb02543.x>
6. Caballería J, Parés A, Brú C. Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: results of a randomized double-blind, placebo-control trial. *J Hepatol*. 1998;28(1):54-60. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(98\)80202-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(98)80202-X)
7. Higuera-de la Tijera F, Servín-Caamaño AI, Serralde-Zúñiga AE, Cruz-Herrera J, Pérez-Torres E, Abdo-Francis JM, et al. Metadoxine improves the three-and six-month survival rates in patients with severe alcoholic hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(16):4975-85.
8. Fehér J, Lengyel G. A new approach to drug therapy in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Int Med Res*. 2003;31(6):437-51. <https://doi.org/10.1177/147323000303100610>
9. Manor I, Newcorn J, Faraone S, Adler L. Efficacy of metadoxine extended release in patients with predominantly inattentive subtype attention-deficit/hyperactivity disorder. *Postgrad Med J*. 2013;125(4):181-90. <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.07.2689>
10. Felicioli R, Saracchi I, Flagiello A, Bartoli C. Effects of pyridoxine-pyrrolidon-carboxylate on hepatic and cerebral ATP levels in ethanol treated rats. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1980;18(6):177-80.

11. Annoni G, Contu L, Tronci MA, Caputo A, Arosio B. Pyridoxol L, 2-pyrrolidon-5 carboxylate prevents active fibroplasia in CCl4-treated rats. *Pharm Res.* 1992;25(1):87-93. [https://doi.org/10.1016/S1043-6618\(05\)80067-2](https://doi.org/10.1016/S1043-6618(05)80067-2)
12. Arosio B, Santambrogio D, Gagliano N, Annoni G. Changes in expression of the albumin, fibronectin and type I procollagen genes in CCl4-induced liver fibrosis: effect of pyridoxol L, 2-pyrrolidon-5 carboxylate. *Pharmacol Toxicol.* 1993;73(6):301-4. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1993.tb01355.x>
13. Calabrese V, Calderone A, Ragusa N, Rizza V. Effects of metadoxine on cellular formation of fatty acid ethyl esters in ethanol treated rats. *Int J Tissue React.* 1995;17(3):101-8.
14. Calabrese V, Calderone A, Ragusa N, Rizza V. Effects of metadoxine on cellular status of glutathione and of enzymatic defence system following acute ethanol intoxication in rats. *Drugs Exp Clin Res.* 1997;22(1):17-24.
15. Gutiérrez-Ruiz M, Bucio L, Correa A, Sousa V, Hernández E, Gómez-Quiroz LE, Kershenobich D. Metadoxine prevents damage produced by ethanol and acetaldehyde in hepatocyte and hepatic stellate cells in culture. *Pharmacol Res.* 2001;44(5):431-6. <https://doi.org/10.1006/phrs.2001.0883>
16. Muriel P, Deheza R. Fibrosis and glycogen stores depletion induced by prolonged biliary obstruction in the rat are ameliorated by metadoxine. *Liver Int.* 2003;23(4):262-8. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0676.2003.00837.x>
17. Arias S, Suárez F, Álvarez I, Gutiérrez E, Castellanos I, Cardona L. Meningoencefalitis por histoplasmosis en un canino: reporte de caso. *Rev Med Vet.* 2010;(20);39-47. <https://doi.org/10.19052/mv.581>
18. Molina V, Pacheco C. Manejo terapéutico de lipidosiis hepática felina por *Mycoplasma haemofelis*. *Ces Med Vet Zootec.* 2016;11(2);103-14.
19. Cano C. Caso clínico de leptospirosis en un canino [tesis de pregrado]. Caldas, Antioquia: Corporación Universitaria Lasallista; 2012.
20. Acevedo S, Orozco S, Gomez L. Tratamiento médico y nutricional en un paciente con encefalopatía hepática de posible origen portocaval. *Rev MVZ Córdoba.* 2008;13(2);1393-9.
21. Winkle TV, Collen JM, Ingh van den TSGAM, Charles JA, Desmet VJ. Morphological classification of parenchymal disorders of the canine and feline liver. En = *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Disease*. Oxford: Elsevier Limited; 2006. p. 103-116.