



Efecto de la metadoxina en hepatopatías primarias crónicas en caninos: serie de casos

Paula-María Bermúdez-Duarte^{1*} ; José-Alfredo Rivera-Rojas¹ .

¹Universidad de la Salle, Facultad de Ciencias Agropecuarias, Programa de Medicina Veterinaria, Bogotá Colombia.

*Correspondencia: pabermudez@unisalle.edu.co

Recibido: Marzo 2023; Aceptado: Julio 2023; Publicado: Agosto 2023.

RESUMEN

Objetivo. Evaluar el efecto de la metadoxina sobre hallazgos paraclínicos, ecográficos e histopatológicos en caninos con hepatopatías primarias a través de una serie de casos. **Materiales y métodos.** Siete caninos de 2 a 14 años con signos clínicos leves a moderados de hepatopatía primaria, ácidos biliares anormales, valores aumentados de ALT o ALP tres veces sobre el rango superior durante 4 semanas, fueron sometidos a evaluación ecográfica y biopsia hepática Tru-Cut ecoguiada para confirmar la hepatopatía de acuerdo con la clasificación histológica de la WSAVA. Previo a la biopsia, debían tener fibrinógeno >100 mg/dl, plaquetas >100 células $\times 10^3/\mu\text{l}$ y tiempo de protrombina <11.5 segundos. Una vez confirmado el diagnóstico histológico, recibieron metadoxina a 17 ± 11.35 mg/kg cada 12 horas durante 4 semanas. El seguimiento clínico, paraclínico, ecográfico e histopatológico se realizó al finalizar este periodo. **Resultados.** Se detectó una disminución en la presentación de vómito y anorexia ($p=0.03$), un incremento no significativo de ALT y ALP ($p=0.84$; $p=0.43$), una reducción en los ácidos biliares ($p=0.4$) y ningún cambio en el puntaje ecográfico ($p=0.42$) o diagnóstico histopatológico ($p>0.05$). **Conclusiones.** Pese a las importantes limitaciones, esta serie de casos representa una observación preliminar que sugiere que la metadoxina puede mejorar la presentación clínica de caninos con enfermedad hepática sin modificar las variables paraclínicas, ecográficas o histológicas; se necesitan investigaciones adicionales con un diseño de Ensayo Clínico Aleatorizado para proponer protocolos de indicación de metadoxina en caninos con hepatopatías en la práctica clínica.

Palabras clave: Enfermedades hepáticas; perros; biopsia guiada por imagen; piridoxina; ácido piroglutámico (*Fuente: MeSH*).

ABSTRACT

Objective. Evaluate the effect of metadoxine in a case series of dogs with primary liver diseases, through the analysis of the paraclinical test, ultrasound, and histopathological features. **Materials and methods.** Seven canines from 2 to 14 years of age with mild to moderate clinical signs of liver disease and abnormal bile acids or ALT or ALP activity greater than threefold of the upper limit underwent 4 weeks of sonographic assessment and ultrasound-guided Tru-Cut liver biopsies to confirm the liver disease, according to the histopathologically WSAVA guidelines. To take a biopsy, they ought to have

Como citar (Vancouver).

Bermúdez-Duarte PM, Rivera-Rojas JA. Efecto de la metadoxina en hepatopatías primarias crónicas en caninos: serie de casos. Rev MVZ Córdoba. 2023; 28(3):e3103. <https://doi.org/10.21897/rmvz.3103>



©El (los) autor (es) 2023. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), que permite a otros distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir de su obra de modo no comercial, siempre y cuando den crédito y licencien sus nuevas creaciones bajo las mismas condiciones.

had fibrinogen >100 mg/dl, platelets >100 cells x 10³/µl, and prothrombin time <11.5 seconds. When primary liver disease diagnosis was histologically confirmed, they received metadoxine at 17 mg/kg every 12 hours for 4 weeks. Clinical, paraclinical, ultrasound, and histopathological follow-up was performed at the end of this period. **Results.** After end-of-period follow-up was conducted, there were several elements detected: Vomiting and hyporexia decrease (p=0.03), a non-significant ALT and ALP increase (p=0.84; p=0.43), a reduction in postprandial biliary acids (p=0.4), and no change in hepatic ultrasound score (p=0.42) or histopathology diagnosis (p>0.05). **Conclusions.** Despite important limitations, this case series represents a preliminary observation suggesting metadoxine could improve clinical signs of canines with liver disease but does not significantly modify paraclinical, ultrasound, and histological variables; further research is needed with a Randomized Clinical Trial design. These findings are not enough to set metadoxine indication protocols in canines.

Keywords: Liver diseases; dogs; image-guided biopsy; Pyridoxine; pyroglutamic acid (*Fuente: MeSH*).

INTRODUCCIÓN

La metadoxina es un compuesto de piridoxina y pirrolidona carboxilato (PCA) con acción sinérgica; ambas moléculas se han reconocido como seguras, presentes en alimentos, así como en alta concentración en el hígado funcional (1,2,3,4,5). In vitro, se ha identificado la disminución de la depleción del glutatión, la prevención de inducción de TNF- α y la reducción de la peroxidación lipídica en hepatocitos y células estrelladas expuestas a metadoxina tras la inducción de toxicidad con etanol, acetaldehído o acetaminofén (6,7,8). En concordancia, en modelos biológicos se ha descrito el efecto positivo de la metadoxina como atenuador del estrés oxidativo de hepatocitos al reducir la necrosis, inflamación y fibrosis histológica secundarias a la administración de CCL4 (tetracloruro de carbono) (9,10); también, otros modelos biológicos han identificado tras la exposición a metadoxina, el incremento de la actividad del glutatión reductasa, restauración del ATP hepático (11) e inhibición del almacenamiento de lípidos en hepatocitos expuestos a etanol (12).

En medicina humana, la metadoxina se ha propuesto como parte del tratamiento de intoxicación hepática alcohólica aguda o crónica (5,13,14) y en esteatosis no alcohólica (15). Algunos ensayos clínicos han reportado mejoría clínica y paraclínica en pacientes con hepatopatía aguda y crónica (13,14,16,17,18). En la práctica veterinaria, se ha identificado su prescripción en el 55% de la casuística atendida por enfermedades hepáticas primarias o secundarias en caninos en Colombia (19); no obstante, pese a la percepción subjetiva de mejoría clínica, no existen investigaciones que evalúen el efecto de la metadoxina sobre hepatopatías en

caninos al seguimiento del animal. Por tanto, el objetivo de esta comunicación es presentar el efecto de la metadoxina sobre parámetros clínicos, paraclínicos, ecográficos e histológicos en caninos con hepatopatía primaria crónica a través de una serie de casos.

Presentación de casos

Perfil de los pacientes, signos clínicos y datos paraclínicos. Siete caninos (2 machos esterilizados, 1 macho entero, 3 hembras esterilizadas, 1 hembra entera) entre 9.57 \pm 4.39 años (rango 2-14), de razas Schnauzer (n=2), French Poodle (n=1), Beagle (n=1), Golden Retriever (n=1), Springer Spaniel (n=1) y Mestizo (n=1) fueron diagnosticados con hepatitis crónica según los criterios definidos por el consenso ACVIM (20). Los signos clínicos cardinales identificados fueron vómito (n= 5; 71.4%), hiporexia-anorexia (n=5; 71.4%) y poliurea-polidipsia (n=4; 57.1%); un canino fue asintomático (Tabla 1). Los 6 caninos sintomáticos, manifestaron dichos signos clínicos más de 4 semanas (Mediana=8 semanas; Rango=4-48 semanas). Ningún canino contaba con el registro anamnésico de suministro prolongado de corticoides, anticonvulsivantes o fármacos con potencial hepatotóxico.

En el perfil paraclínico, se identificó un aumento de ALT (alanina aminotransferasa) y ALP (fosfatasa alcalina) más de tres veces sobre el límite superior del rango de referencia (58 U/L y 73 U/L, respectivamente) persistente durante al menos 4 semanas, así como valores anormales de ácidos biliares posprandiales (pAB) (>25 µmol/L) (Tabla 1).

Tabla 1. Hallazgos clínicos y paraclínicos de siete caninos con hepatopatía primaria crónica previo al suministro de metadoxina durante 4 semanas.

Signo clínico	Frecuencia (n)	Proporción (%)
Vómito crónico	5	71.4
Hiporexia - anorexia	5	71.4
Poliurea - Polidipsia	4	57.1
Asintomático	1	14.3

Analito	Resultado	Valor de referencia
Fibrinógeno	236.1 ± 88.6	150 - 300 mg/dl
PT	10.4 ± 1	< 11.5 segundos
Plaquetas	374.1 ± 134.8	200-400 x 10 ³ /μl
Eritrocitos	7.78 ± 1.13	5-8 x 10 ⁶ /μl
Hematocrito	52.9 ± 9.15	37-55%
Hemoglobina	17.5 ± 2.2	12-18 g/dL
HCM	22.6 ± 2.4	20-25 pg
CHCM	32.8 ± 3.9	32 - 35 g/dL
VCM	69 ± 1.6	62 - 77 fL
Leucocitos	10.21 ± 5.39	6 - 15 x 10 ³ /μl
Neutrófilos	7.83 ± 4.77	3 - 12 x 10 ³ /μl
Linfocitos	2.1 ± 0.95	1 - 4.5 x 10 ³ /μl
Monocitos	0.28 ± 0.15	0.15-0.75 x 10 ³ /μl
Eosinófilos	0.05 ± 0.06	0.12-0.9 x 10 ³ /μl
Proteínas	7.2 ± 0.8	5.7 - 7.5 g/dl
Albumina	3.8 ± 0.8	2.5 - 3.5 g/dl
Globulinas	3.4 ± 0.8	3.0 - 4.0 g/dl
Creatinina	0.83 ± 0.25	0.6 - 1.1 mg/dl
ALT	251 ± 70.3	10 - 58 U/L
ALP	384 ± 122.5	10 - 73 U/L
pAB	43.2 ± 8.8	< 25 μmol/L

PT, tiempo de protrombina; HCM, hemoglobina corpuscular media, CHCM, concentración de hemoglobina corpuscular media; VCM, volumen corpuscular medio.

Seguimiento ecográfico. Con el fin de complementar el proceso diagnóstico, a cada paciente se le realizó una ecografía abdominal con énfasis hepático para descartar patologías extrahepáticas que explicaran las alteraciones paraclínicas antes mencionadas. Así, se excluyeron del diagnóstico diferencial patologías biliares primarias, peritoneales, intestinales o metabólicas. Los parámetros inspeccionados fueron: ecogenicidad comparada con parénquima renal y esplénico, eco-textura hepática, claridad de los vasos portales, bordes

y límites hepáticos, grosor de la pared de la vesícula biliar, diámetro del conducto cístico, ecogenicidad del contenido de la vesícula biliar y estatus de la cava caudal. Con el objetivo de medir semi-cuantitativamente la severidad de los hallazgos evaluados en una escala de 0 a 4, se planteó un valor numérico asignado a cada parámetro de modo que en una escala de 6 a 31, los puntajes más altos se correspondían con apariencias ecográficas más anormales del hígado. Dicha categorización fue adaptada de la validación previa realizada por Feeney et al (21) para la descripción de anomalías ecográficas intrahepáticas en caninos.

Obtención de biopsias hepáticas.

Adicionalmente, cumpliendo los criterios de selección para ser sometidos a biopsia hepática (22), a todos los caninos se les realizaron exámenes preanestésicos dirigidos a estimar el riesgo de sangrado tras el procedimiento. Todos ellos exhibieron valores de fibrinógeno mayores a 100 mg/dl (236.1±88.6 mg/dl), tiempo de protrombina menor a 11.5 segundos (10.4±1 segundos), conteo de plaquetas sobre 100 células x 10³/μl (374.1±134.8 células x 10³/μl), así como parámetros habituales de exploración preanestésica normales, como creatinina <1.6 mg/dl (0.83±0.25 mg/dl), albúmina >2.5 mg/dl (3.8±0.8 mg/dl) y leucogramas no inflamatorias (leucocitos 10.21±5.39 células x 10³/μl) (Tabla 1).

Una vez obtenido el consentimiento informado de cada tutor, cada canino fue sometido a una biopsia hepática transcutánea con aguja Tru-Cut guiada por ultrasonido (Figura 1). El procedimiento de obtención de biopsias hepáticas se realizó de acuerdo con protocolos previamente descritos (23,24), bajo el paciente anestesiado con acepromacina a 0.05 mg/kg más fentanilo a 5 μg/kg intravenosos en la premedicación y propofol a 1-3 mg/kg intravenoso en la inducción para la intubación y suplemento de oxígeno según necesidad individual, con la instilación adicional de lidocaína 2% en el hipocondrio derecho o izquierdo según la orientación de la inspección ecográfica. Con aguja Tru-Cut semiautomática, en cada paciente se obtuvieron tres a cuatro muestras de tejido, de 2 a 3 cm de longitud y 20-30 mg de peso. Cada paciente fue vigilado clínicamente y a través de A-FAST entre 6 a 12 horas post-biopsia, según descripciones previas (25). Todos los pacientes recibieron meloxicam a 0.1 mg/kg en el periodo de recuperación anestésica.

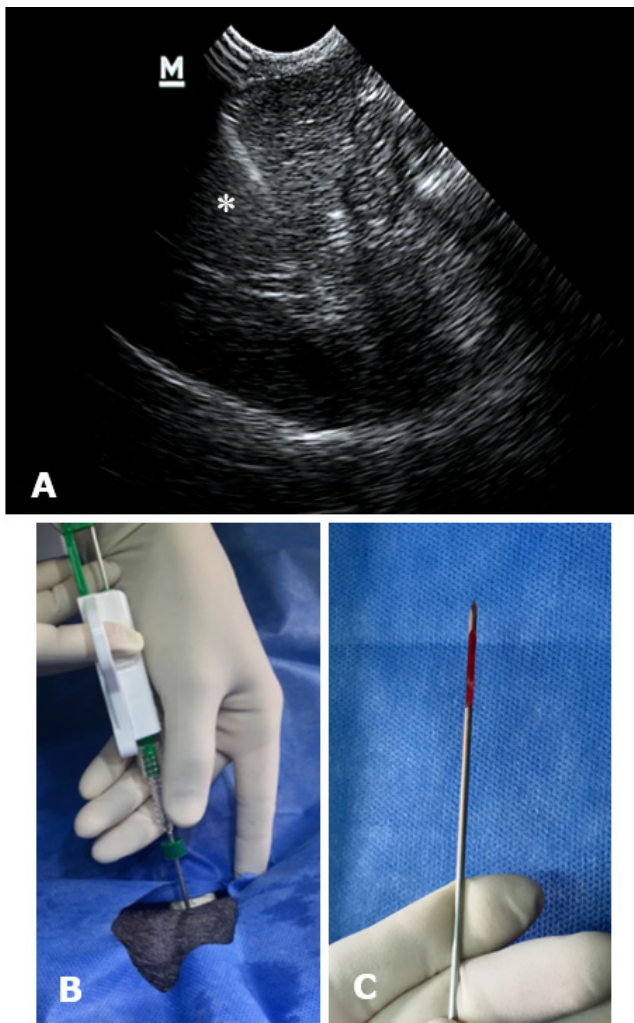


Figura 1. Técnica de biopsia hepática percutánea con aguja Tru-Cut guiada por ultrasonido (26). (A) Vista ecográfica de sitio de obtención de muestra hepática; (*) Ubicación de la aguja. (B) Aguja Tru-Cut 16 gauges en ingreso percutáneo. (C) Tejido hepático recolectado por Aguja Tru-Cut.

El promedio de tiempo anestésico desde la premedicación hasta la obtención de biopsias percutáneas fue de 19.4 ± 4.4 minutos (rango: 14–25). Ninguno de los caninos presentó complicaciones durante o 12 horas posteriores a la biopsia; todos los pacientes fueron dados de alta el mismo día y al seguimiento telefónico durante los 3 días posteriores no se identificaron anomalías relacionadas.

Todas las muestras de tejido hepático fueron almacenadas en formalina 10% y procesadas las primeras 48 horas posteriores a su recolección; estas fueron teñidas con hematoxilina-eosina (H&E) y fueron evaluadas por un patólogo entrenado de acuerdo con los lineamientos del WSAVA para biopsias hepáticas (24,27,28,29).

Pauta posológica de metadoxina. Habiéndose obtenido el diagnóstico histopatológico consistente con el grupo de hepatopatías primarias, cada paciente recibió metadoxina (Laboratorios Incobra, Atlántico, Colombia) a dosis de 17 ± 11.35 mg/Kg cada 12 horas durante 4 semanas vía oral, adicional al ajuste dietario de acuerdo con el requerimiento individual de cada paciente; ningún canino recibió otro fármaco durante dicho periodo. El protocolo descrito fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de la Salle, Bogotá Colombia (N° 162).

Plan de seguimiento clínico, ecográfico e histológico. Dentro del plan de seguimiento, se estableció un control clínico y paraclínico (ALT, ALP) a las 2 semanas de inicio de medicación. Una vez finalizadas las 4 semanas de tratamiento, se realizó un control clínico, paraclínico (ALT, ALP, pAB), ecográfico e histológico de cada paciente.

Análisis estadístico. Para evaluar el progreso clínico, paraclínico, ecográfico e histológico del grupo de animales, se realizó una prueba t-student de muestras pareadas, una prueba de rango signado de Wilcoxon y una correlación de Spearman, definiéndose un valor p menor a 0.05 de significancia estadística; Se utilizó un software analítico comercial (Statistix® analytical software, Tallahassee, Florida).

Seguimiento clínico, paraclínico, ecográfico e histológico tras el suministro de metadoxina. Posterior al suministro de metadoxina durante 4 semanas, se identificó en la evolución clínica la reducción del vómito crónico ($n=5/5$; $p=0.03$), la hiporexia-anorexia ($n=5/5$; $p=0.03$) y la poliurea-polidipsia ($n=1/4$; $p=0.13$).

Adicionalmente, los valores de ALT y ALP exhibieron un incremento durante el tratamiento, sin representar significancia estadística desde el inicio del tratamiento y posterior a 4 semanas de tratamiento con metadoxina ($p=0.84$ y $p=0.43$ respectivamente) (Figura 2); Dicho aumento de enzimas estructurales hepáticas tampoco representó una elevación significativa comparando al límite superior fijado del rango de referencia para ALT (<174 U/L; $p=0.72$) o ALP (<219 U/L; $p=0.93$). Respecto a los ácidos biliares, en tres de los caninos se identificó una tendencia a su reducción, incluso alcanzando valores normales (<25 $\mu\text{mol/L}$) sin representar significancia estadística ($p=0.24$) respecto a los basales.

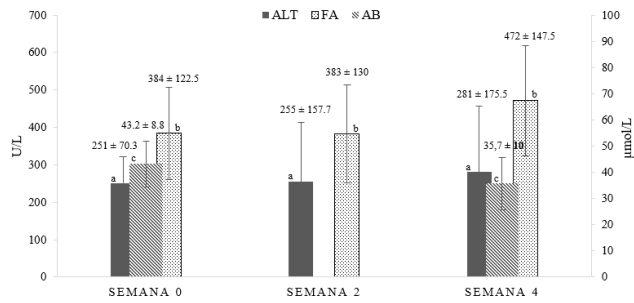


Figura 2. Tendencia de ALT, ALP y ácidos biliares posprandiales de siete caninos con hepatopatías primarias sometidos a tratamiento con metadoxina durante 4 semanas. ALT, alanina aminotransferasa; ALP, fosfatasa alcalina; pAB, ácidos biliares posprandiales. ^a p=0.84; ^b p=0.43; ^c p=0.24.

Respecto a la evaluación ecográfica, no se identificó una reducción del puntaje ecográfico (p=0.42) dado que todos los pacientes permanecieron en puntaje de 2/4 respecto a los criterios evaluados. No obstante, se identificó una moderada correlación entre la reducción de la claridad de la pared de vasos portales y la presentación de esteatosis histológica (r=0.55; p=0.045). Los hallazgos más frecuentes identificados fueron: parénquima hepático hiperecoico respecto a la corteza renal (n= 6) o isoecoico al parénquima esplénico (n=1), distribución difusa de dicha hiperecogenicidad con reducción de la visualización de las paredes portales (n=3). También ecotextura granular (n=4), claridad del sistema portal (n=5), bordes hepáticos lisos (n=6) o irregulares (n=1) y discretamente redondeados (n=2), con el grosor de la pared de la vesícula biliar menor a 2 mm (n=7) y diámetro del ducto biliar < a 3 mm (n=5), además de discreto contenido biliar

en forma de precipitados misceláneos (n=2) o barro biliar leve (n=5) y ninguna alteración del diámetro de la cava caudal (n=7).

Sobre los parámetros histopatológicos, el promedio de triadas portales colectadas por el método Tru-Cut fue 3.69±0.75 (rango: 3–5) considerándose todas las muestras suficientes para evaluación. Tres tipos de diagnóstico fueron hallados en las 14 muestras (pre y post metadoxina): Hepatitis primaria (aguda, n=3; crónica, n=1; indefinida, n=1, esteatosis, n=5; hepatopatía vacuolar, n=3). En un canino, el diagnóstico histopatológico de hepatitis primaria se modificó tras la intervención terapéutica a esteatosis hepática. Los hallazgos histopatológicos hepáticos previo al inicio del tratamiento y 4 semanas posteriores se detallan en la tabla 2. La comparación entre hallazgos previos a la metadoxina y posterior a ella, no identificó cambios significativos en el tipo o extensión del infiltrado inflamatorio (p=0.68). En ninguna de las biopsias se identificaron centros de regeneración hepatocelular tras el tratamiento con metadoxina. En dos de las biopsias iniciales, el hallazgo de hiperplasia ductal se redujo posterior a la metadoxina (p=0.25). En solo un paciente se identificaron focos de fibrosis en la primera biopsia, que al seguimiento histológico no fueron observados; dicha fibrosis fue leve y no modificó la estructura acinar. Respecto de los cambios degenerativos microvesiculares en tres pacientes redujeron (p=0.1) mientras que los macrovesiculares en dos pacientes progresaron posterior a la intervención (p=0.5). Finalmente, sobre la retención de pigmentos biliares y los cambios congestivos y hemorrágicos no se evidenciaron cambios durante el seguimiento (p=0.5; p=0.25 y p=0.75).

Tabla 2. Hallazgos histopatológicos hepáticos de siete caninos diagnosticados con hepatopatía primaria crónica previo y posterior al suministro de metadoxina oral durante 4 semanas.

	1		2		3		4		5		6		7	
	Pre	Pos	Pre	Pos	Pre	Pos	Pre	Pos	Pre	Pos	Pre	Pos	Pre	Pos
Infiltrado polimorfo nuclear	+	++	++	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Infiltrado mononuclear	-	+	+	-	-	-	+	++	-	-	++	-	-	-
Regeneración hepatocelular	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hiperplasia de ductos biliares	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Fibrosis micronodular	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Degeneración microvesicular	+++	++	++	-	-	++	++	++	++	++	+	+	+	-
Degeneración macrovesicular	-	-	-	+++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
Retención de pigmentos biliares	+	+	+++	-	+	-	+	++	-	-	-	-	+	+
Congestión	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-
Edema	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hemorragia	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-

Pre: Previo al suministro de metadoxina; Pos: posterior a cuatro semanas de metadoxina a 17 mg/kg cada 12 horas vía oral. (-) hallazgo ausente; (+) leve; (++) moderado; (+++) severo

DISCUSIÓN

La metadoxina se ha propuesto en la terapéutica de enfermedades hepáticas relacionadas con estrés oxidativo en humanos dado el incremento de glutatión (GSH) y el efecto positivo del balance redox tras su indicación (2,9,10,13,30). En caninos, el rol del estrés oxidativo en enfermedades hepáticas, ha sido descrito en hepatitis primaria (necrosis e inflamación), hepatopatía metabólica (vacuolar, esteatosis, esteato-inflamatoria, tóxica) o hepatopatía isquémica (31); por tanto, existe un potencial teórico de su utilidad en dichas entidades. Esta serie de casos documenta la mejoría clínica tras el suministro de metadoxina durante 4 semanas en siete caninos con hepatopatías primarias, pese a la ausencia de normalización de parámetros paraclínicos, ecográficos e histológicos.

Dado que el fosfato de piridoxal interviene en más de 60 reacciones metabólicas (síntesis de aminoácidos, esfingolípidos, hemoglobina, neurotransmisores y glucogenólisis) (4) y que el PCA es un intermediario en la síntesis y degradación del glutatión (32), el efecto en el balance redox de la metadoxina sobre los hepatocitos podría explicar la mejoría clínica (vómito crónico e hiporexia-anorexia) observada en pacientes con enfermedades hepáticas; no obstante, los resultados aquí presentados no permiten deducir que los efectos *in vitro* se correlacionan con una mejoría clínica y funcional *in vivo*; Además, dicha reducción de signos clínicos podría también ser consecuencia a la intervención en el plan nutricional de cada individuo.

La actividad incrementada de ALT y ALP a través del curso de la terapia con metadoxina podría explicarse por tres vías: una elevación subsecuente al proceso de regeneración justo posterior al proceso primario de injuria hepatocelular, la perpetuación de las vías inflamatorias progresando a estadios de fibrosis micronodular o bien un estímulo metabólico *in vivo* de enzimas de inducción y filtración tras la metadoxina tal como se ha detectado *in vitro*. Esta última hipótesis se correlaciona con la participación de la piridoxina en catalizar la transferencia de grupos α -amino a α -cetoácido del ácido cetoglutárico para generar ácido pirúvico y oxalacético integrados al ciclo de Krebs (31,33,34).

Los valores de enzimas hepáticas en pacientes humanos con esteatohepatitis difieren entre

estudios. Shenoy et al reportaron una reducción significativa de ALT y AST ($p=0.001$ y $p=0.014$, respectivamente) posterior a 16 semanas de tratamiento con metadoxina en personas con esteatohepatitis no-alcohólica (4). Sin embargo, en su investigación no hubo diferencias significativas entre el grupo tratado vs el placebo mientras se cumpliera el tratamiento estándar. Los investigadores sugirieron que la normalización de parámetros podría alcanzarse antes con la metadoxina. Esta hipótesis fue consistente con dos investigaciones previas que reportaron una mejoría acelerada en pacientes con esteatohepatitis alcohólica cuyos valores de ALT, AST y GGT declinaron después del tratamiento con metadoxina 4 a 12 semanas ($p<0.05$) (13,35). En contraste, otras investigaciones en medicina humana no han identificado una reducción significativa de transaminasas tras 1 a 6 semanas de metadoxina (36,37).

Por otro lado, la tendencia en la reducción de ácidos biliares en esta serie de casos, no alcanzó significancia estadística. Lo anterior evidencia que la remisión completa de la disfunción hepática no se logró por completo durante el tiempo de tratamiento (31)

La precisión ecográfica para la predicción de hepatopatías infiltrativas difusas no sobrepasa el 40% en caninos (21). Específicamente, la sensibilidad ecográfica para la hepatitis primaria, esteatosis, y hepatopatía vacuolar no excede el 48, 76 y 67%, respectivamente cuando se compara el diagnóstico histopatológico (38). Este hecho subraya la importancia de la biopsia en la precisión diagnóstica de hepatopatías caninas. Aun así, es esperable que la fibrosis hepática, la hepatitis crónica, esteatosis y hepatopatía vacuolar, evidencien un incremento en la ecogenicidad comparada con otros órganos, menor visualización de las paredes de los vasos portales y mayor atenuación de sonido a través del parénquima (39). De ahí se explica la correlación moderada entre la esteatosis y la menor claridad portal encontrada en este reporte de casos. Por ende, cambios significativos en la descripción ecográfica post-metadoxina no fueron encontrados.

En contraste, en medicina humana, la sensibilidad diagnóstica para la esteatohepatitis es mayor (39); así mismo la reducción significativa de características ecográficas anormales y grado de esteatosis en pacientes con esteatohepatitis alcohólica tras 12 y 16 semanas de tratamiento

con metadoxina, ha sido bien documentada en previos estudios (4,13). Empero, es importante mencionar que estos resultados se han logrado añadiendo la metadoxina al tratamiento estándar con modificaciones dietarias y estilo de vida.

El método de biopsia hepática Tru-Cut ecoguiada fue seguro y efectivo para la interpretación histológica en las 14 veces que se realizó en este reporte de casos. Pese a que el riesgo de hemorragia mayor tras la técnica se ha reportado alrededor del 6% (22), en ninguna de los casos aquí descritos se identificaron complicaciones relacionadas. El promedio de triadas portales obtenidas fue 3.69 (rango: 3 – 5), consistente con el mínimo requerido para la interpretación histológica (40); no obstante, la posibilidad de subestimar estados de fibrosis o errar el diagnóstico es alta, toda vez que haya escasas triadas portales para evaluar (22,41). Adicionalmente, los cambios histológicos de necrosis, inflamación, proliferación y degeneración antes y después de la metadoxina, no representaron un cambio significativo. Probablemente, esto pueda en parte explicarse por las limitaciones intrínsecas de la técnica (muestra escasa, distribución heterogénea de lesiones, etc.) o simplemente por la ausencia de cambios tras la metadoxina. En un paciente, el grado de fibrosis y retención de pigmentos biliares fue menor posterior a la metadoxina. En concordancia, en medicina humana los cambios histológicos hepáticos tras la metadoxina han sido leves y sin significancia (4).

Finalmente, investigaciones farmacológicas enfocadas en la metadoxina, deben realizarse para estimar la dosis terapéutica, biodisponibilidad, farmacocinética y efecto sinérgico con otros antioxidantes previo a considerar una recomendación estándar sobre su uso en hepatopatías caninas.

En conclusión, pese a la aparente mejora clínica de los caninos en este reporte de casos, los datos recolectados no son suficientes para recomendar protocolos de indicación en hepatopatías caninas. Así pues, la tendencia de los datos recopilados debe ser corroborada en estudios de casos y controles o bien con ensayos clínicos aleatorios y controlados que incluyan distinción entre tipo de patologías, tinciones diferenciales, intervenciones terapéuticas concomitantes y pauta posológica comprobada.

Conflicto de interés

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés potencial relacionado con la publicación de este reporte de casos.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Manuel Bejarano por realizar las evaluaciones ecográficas y al Dr. Cesar Díaz por la orientación estadística.

Financiación

El financiamiento de esta investigación fue realizado por la Clínica Veterinaria Pet Company, Bogotá, Colombia.

REFERENCIAS

1. Addolorato G, Mirijello A, Barrio P, Gual A. Treatment of alcohol use disorders in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 2016;65(3):618–630. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.029>
2. Di Miceli M, Gronier B. Pharmacology, Systematic Review and Recent Clinical Trials of Metadoxine. *Rev Recent Clin Trials.* 2018;13(1):114–125. <https://doi.org/10.2174/1574887113666180227100217>
3. Mirijello A, Addolorato G. Treatment of acute alcohol intoxication: The role of metadoxine. *Eur J Intern Med.* 2023; 110:128. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2023.02.012>
4. 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>

5. Mirijello A, Sestito L, Antonelli M, Gasbarrini A, Addolorato G. Identification and management of acute alcohol intoxication. *Eur J Intern Med* 2022; 108:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2022.08.013>
6. Gutiérrez-Ruiz MC, Bucio L, Correa A, Souza V, Hernández E, Gómez-Quiroz LE, et al. Metadoxine prevents damage produced by ethanol and acetaldehyde in hepatocyte and hepatic stellate cells in culture. *Pharmacol Res.* 2001; 44(5):431–436. <https://doi.org/10.1006/phrs.2001.0883>
7. Mazraati P, Minaiyan M. Hepatoprotective Effect of Metadoxine on Acetaminophen-induced Liver Toxicity in Mice. *Adv Biomed Res.* 2018; 7(1):67. https://doi.org/10.4103/abr.abr_142_17
8. Yang YM, Kim HE, Ki SH, Kim SG. Metadoxine, an ion-pair of pyridoxine and l-2-pyrrolidone-5-carboxylate, blocks adipocyte differentiation in association with inhibition of the PKA-CREB pathway. *Arch Biochem Biophys.* 2009; 488(2):91–99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2009.07.007>
9. Annoni G, Contu L, Tronci MA, Caputo A, Arosio B. Pyridoxol l,2-pyrrolidone-5 carboxylate prevents active fibroplasia in CCl4-treated rats. *Pharmacol 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)
10. 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-Pyrrolidone-5 Carboxylate. *Pharmacol Toxicol.* 1993;73(6):301–304. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1993.tb01355.x>
11. 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* 1996; 22(1):17–24.
12. Ki SH, Choi JH, Kim CW, Kim SG. Combined metadoxine and garlic oil treatment efficaciously abrogates alcoholic steatosis and CYP2E1 induction in rat liver with restoration of AMPK activity. *Chem Biol Interact.* 2007; 169(2):80–90. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2007.05.008>.
13. Caballería J, Parés A, Brú C, Mercader J, Plaza AG, Caballería L, et al. 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)
14. Shpilenya L, Muzychenko A, Gasbarrini G, Addolorato G. Metadoxine in acute alcohol intoxication: a double blind. *Alcohol Clínica.* 2002; 26(3):340–346. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2002.tb02543.x>
15. Fehér J, Lengyel G. A new approach to drug therapy in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Int Med Res.* 2003; 31(6):537–551. <https://doi.org/10.1177/147323000303100610>
16. Díaz Martínez MCLR, Díaz Martínez A, Villamil Salcedo V, Cruz Fuentes C. Efficacy of metadoxine in the management of acute alcohol intoxication. *J Int Med Res.* 2002; 30(1):44–51. <https://doi.org/10.1177/147323000203000107>
17. Higuera-De la Tijera F, Servín-Caamaño AI, Cruz-Herrera J, Serralde-Zúñiga AE, Abdo-Francis JM, Gutiérrez-Reyes G, et al. Treatment with metadoxine and its impact on early mortality in patients with severe alcoholic Hepatitis. *Ann Hepatol.* 2014; 13(3):343–352. [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)30863-4](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)30863-4)
18. 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):4975–4985. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i16.4975>

19. Bermúdez Duarte PM, Rivera Rojas JA. Encuesta sobre el uso de la metadoxina en hepatopatías de pequeños animales en Colombia. *Rev Med Vet.* 2019; 1(37):35–41. <https://doi.org/10.19052/mv.vol1.iss37.4>
20. Webster CRL, Center SA, Cullen JM, Penninck DG, Richter KP, Twedt DC, et al. ACVIM consensus statement on the diagnosis and treatment of chronic hepatitis in dogs. *J Vet Intern Med.* 2019; 33(3):1173–200. <https://doi.org/10.1111/jvim.15467>
21. Feeney DA, Anderson KL, Ziegler LE, Jessen CR, Daubs BM, Hardy RM. Statistical relevance of US criteria in diffuse liver disease in dogs and cats. 2008; 69(2). <https://doi.org/10.2460/ajvr.69.2.212>
22. Lidbury JA. Getting the Most Out of Liver Biopsy. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 2017; 47(3):569–583. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.007>
23. Rothuizen J, Twedt DC. Liver Biopsy Techniques. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 2009; 39(3):469–480. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.02.006>
24. Rothuizen J, Desmet VJ, van den Ingh TSGAM, Twedt DC, Bunch SE, Washabau RJ. Sampling and handling of liver tissue. *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases.* Elsevier Ltd; 2006. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-2791-8.50006-X>
25. Boysen SR, Lisciandro GR. The use of ultrasound for dogs and cats in the emergency room AFAST and TFAST. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 2013; 43(4):773–797. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2013.03.011>
26. Bermúdez P, Rivera A. Evaluación para Clínica, Ecográfica e Histológica de caninos con Hepatopatías no neoplásicas tratados con Metadoxina. Maestría en Ciencias Veterinarias. Universidad de la Salle: Colombia; 2018. https://ciencia.lasalle.edu.co/maest_ciencias_veterinarias/79
27. van den Ingh TSGAM, Van Winkle T, Cullen JM, Charles JA, Desmet VJ. Morphological classification of parenchymal disorders of the canine and feline liver: 2. Hepatocellular death, hepatitis and cirrhosis. *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases.* Elsevier Ltd; 2006. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-2791-8.50011-3>
28. Van Winkle T, Cullen JM, van den Ingh TSGAM, Charles JA, Desmet VJ. Morphological classification of parenchymal disorders of the canine and feline liver: 3. Hepatic abscesses and granulomas, hepatic metabolic storage disorders and miscellaneous conditions. *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases.* Elsevier Ltd; 2006. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-2791-8.50012-5>
29. Cullen JM, van den Ingh TSGAM, Van Winkle T, Charles JA, Desmet VJ. Morphological classification of parenchymal disorders of the canine and feline liver: 1. Normal histology, reversible hepatocytic injury and hepatic amyloidosis. *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases.* Elsevier Ltd; 2006. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7020-2791-8.50010-1>
30. Caballeria J. Treatment of alcoholic fatty liver: Is the metabolic effect of metadoxine the only reason for improved liver function? *J Hepatol.* 1999; 30(4):739–740.
31. Webster CRL, Cooper J. Therapeutic Use of Cytoprotective Agents in Canine and Feline Hepatobiliary Disease. *Vet Clin North Am - Small Anim Pract.* 2009; 39(3):631–652. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2009.02.002>
32. Andersen FA. Final safety assessment for PCA and sodium PCA. *Int J Toxicol.* 1999; 18(SUPPL. 2):25–34. <https://doi.org/10.1177/109158189901800206>
33. Vanderlinde RE. Review of pyridoxal phosphate and the transaminases in liver disease. *Ann Clin Lab Sci.* 1986; 16(2):79–93.

34. Bexfield N. Diagnosing Liver Disease. Clin Br. 2015; 19–22.
35. Mao YM, Zeng M de, Li YM, Wang BY, Shang J, Shi RH, et al. [Capsule metadoxine in the treatment of alcoholic liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study]. Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi. 2009; 17(3):213–216. <https://doi.org/10.3760/CMA.J.ISN.1007-3418.2009.03.013>
36. Guerrini I, Gentili C, Nelli G, Guazzelli M. A follow up study on the efficacy of metadoxine in the treatment of alcohol dependence. Subst Abus Treat Prev Policy. 2006; 1(1):1–5. <https://doi.org/10.1186/1747-597X-1-35>
37. Leggio L, Kenna G, Ferrulli A, Zywiak W, Caputo F, Swift R, et al. Preliminary findings on the use of metadoxine for the treatment of alcohol dependence and alcoholic liver disease. J Clin Psychiatry. 2011; 26:554–549. <https://doi.org/10.1002/hup.1244>
38. Warren-Smith CMR, Andrew S, Mantis P, Lamb CR. Lack of associations between ultrasonographic appearance of parenchymal lesions of the canine liver and histological diagnosis. J Small Anim Pract. 2012;53(3):168–173. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2011.01184.x>
39. Larson MM. Ultrasound Imaging of the Hepatobiliary System and Pancreas. Vet Clin North Am - Small Anim Pract. 2016; 46(3):453–480. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2015.12.004>
40. Kemp SD, Zimmerman KL, Panciera DL, Monroe WE, Leib MS, Lanz OI. A Comparison of Liver Sampling Techniques in Dogs. J Vet Intern Med. 2015; 29(1):51–57. <https://doi.org/10.1111/jvim.12508>
41. Bedossa P, Dargère D, Paradis V. Sampling Variability of Liver Fibrosis in Chronic Hepatitis C. Hepatology. 2003; 38(6):1449–1457. <https://doi.org/10.1016/j.hep.2003.09.022>