

SEGURIDAD DE AQUADENT EN EL PERRO



Glucemia y función hepática en perros que recibieron un aditivo de Xilitol° en el agua de bebida a la dosis recomendada (4 mg/kg/día) y a 5 veces más de la dosis recomendada (20 mg/kg/día)

James M. G. Anthony, BSc (Ag), DVM, MRCVS, FAVD, Dip AVDC, Dip EVDC, PAg
Lynn P. Weber, BSc (Pharmacy), PhD (Pharmacology & Toxicology)
Stan Alkemade, BVSc, MRCVS

Resumen:

Se diseñó un estudio para determinar la seguridad de un aditivo para el agua potable que reduce la placa dental y el sarro en los perros, y que contiene xilitol como un ingrediente activo.

El estudio, a doble ciego, controlado con placebo se realizó en 15 perros mestizos que fueron divididos aleatoriamente en tres grupos y tuvieron su agua potable tratada durante 14 días, ya sea con:

- ✓ un producto comercial para el cuidado dental (Aquadent°) a la dosis, recomendada (4 mg/kg/día)
- ✓ un producto experimental cuidado de la salud (Aquadent°) que contiene cinco veces la cantidad de xilitol recomendada (20/mg/kg/día).
- ✓ un placebo de agua purificada con un aditivo de color.

Los resultados demostraron que en la administración continua de agua potable, así como la administración de xilitol en el agua de bebida a la dosis recomendada como también en el grupo que ingirió 5 veces la dosis recomendada durante 14 días, no se produjo ningún caso de hipoglucemia o alteración la función hepática en ninguno de los perros estudiados.

Introducción:

El xilitol es un alcohol de azúcar de cinco carbonos que se utiliza en un sin número de productos de consumo, como un edulcorante.

El consumo humano de este producto ha aumentado en los últimos años.

En los animales el xilitol ha demostrado aumentar la calcificación del hueso, así como la inhibición del crecimiento de ciertas bacterias, evitando que las bacterias de la boca, produzcan los ácidos, que desmineralizan la superficie de los dientes.

Hay informes que demuestran que los perros pueden desarrollar de leve a severa hipoglucemia inducida por insulina después de ingerir productos que contengan xilitol. El xilitol, tiene poco o ningún efecto sobre la insulina en el plasma o el nivel de glucosa en los seres humanos, sin embargo, en perros, la insulina puede aumentar con el xilitol a dosis de 500 mg/kg/día (dosis 100 veces superior a la dosis terapéutica, liberar insulina y causar hipoglucemia severa con ataxia, colapso y endurecimiento de la musculatura.

Aunque el xilitol se absorbe lentamente en los seres humanos, es rápida y casi completa la absorción en el perro, con una concentración plasmática máxima, dentro de los 30 min de administrado. Además, hay informes de que los perros pueden desarrollar insuficiencia hepática aguda después de la ingestión de xilitol.

Por lo tanto, debido a la preocupación por la seguridad de los pacientes caninos tratados con xilitol para sus cuidados de la salud dental, se realiza este estudio sobre la posible toxicidad de (Aquadent^o) en los perros. Y así demostrar la seguridad de este producto después de una administración oral de 14 días.

El estudio se realizó en el Centro de Investigación Animal de la Occidental Facultad de Medicina Veterinaria, Saskatoon, Saskatchewan, Canadá.

Material y métodos:

Un estudio, a doble ciego, controlado, con placebo se realizó en quince perros mestizos, de diversas edades (media de años: rango 2-7 años), peso (kg media: 24,8, rango 16-40) y sexo (machos y hembras: 8: 7) fueron divididos aleatoriamente en tres grupos y su agua potable de bebida, fue tratada durante 14 días, ya sea con: a) el producto comercial (Aquadent^o) de Virbac. b) Aquadent^o con una concentración cinco veces mayor de xilitol que la que posee el producto comercial y c) un grupo placebo que recibió solo (agua purificada de color para que coincida con las soluciones (a) y (b)). Al comienzo del estudio, no hubo diferencias entre los tres grupos, de raza, sexo, edad o peso. A lo largo del ensayo, todos los perros se mantuvieron en el mismo ambiente y se alimentaron con la misma comida para perros comercial (Iams Adult, Iams Company, Dayton, Ohio, EE.UU.). No se les dio, de suplementos alimenticios tales como golosinas o juguetes para masticar, durante el estudio.

La salud de todos los perros de este estudio fue examinada, en general y se aclimataron los animales a las instalaciones durante ocho días antes de comenzar el estudio.

En el día 0, se tomaron las muestras para el hemograma completo, y la química sanguínea (Na, K, Na: K, Cl, HCO₃, anión gap, Ca, P, Mg, urea, creatinina, glucosa, bilirrubina total, colesterol, AP, ALT, GGT, GLDH, CK, proteínas totales albúmina, globulina, A: G, y SDH). Se recogieron las muestras, en aproximadamente siete horas después de la alimentación. Todas las muestras fueron procesadas en un laboratorio de diagnóstico independiente (Prairie Servicios de Diagnóstico, Saskatoon, Saskatchewan, Canadá).

En cada grupo, fue colocada la medicación en el agua de bebida conteniendo el producto a evaluar, manteniendo en el agua tratada durante 24 horas al día durante 14 días.

Los investigadores y laboratoristas desconocían a qué grupo pertenecían los perros en prueba. Antes de alimentar a cada animal se le extraía sangre para la medición de la glucemia en ayunas. Los animales después de alimentados se les chequeo cada 2 horas la glucemia, tomando un total de cuatro muestras por animal. Los animales fueron observados durante todo el período de estudio apuntando cualquier efecto adverso o cambios de comportamiento. En el último día del estudio (día 14), siete horas post-alimentación se recoge 1 muestra sanguínea mayor para el recuento sanguíneo completo y química sanguínea. A partir de allí todos los animales pasaron a beber agua potable normal sin medicación. Los datos se expresaron como media (\pm), error estándar de la media (SEM). Las diferencias entre los tratamientos fueron testeados mediante el análisis de medidas repetidas de la varianza (ANOVA), seguido por la prueba de Tukey considerando las diferencias como significativas si $p < 0,05$.

Resultados:

Todos los perros bebieron libremente y aceptaron el agua con los aditivos de estudio. A lo largo del estudio no se destacan resultados de química sanguínea CSC o clínica anormales.

No se observaron efectos adversos, reportados. Todas las muestras de glucemia de todos animales tratados, pertenecientes a los tres grupos, dentro del rango normal durante todo el estudio (fig. 1). La glucosa en sangre mostró una variación, en todos los grupos tratados, el primer día del ensayo, con la glucosa en sangre en el extremo inferior del rango normal en la muestra tomada por la mañana antes de alimentar a los

perros (Fig. 1). La glucosa en sangre aumentó, después que los perros fueron alimentados durante, el resto del día, pero sin ninguna diferencia detectada entre los grupos en estudio (Fig. 1). Sin embargo, hubo un aumento menor, pero estadísticamente significativa de la glucosa en sangre en el día 14, en los perros del grupo tratado con 5 veces la dosis recomendada, en comparación con el grupo control (fig. 1). Los análisis de las pruebas de función hepática (AP, ALT, GGT) no mostraron ninguna diferencia significativa durante todo el tiempo que duró el estudio. (Tabla 1).

Discusión:

El xilitol es un alcohol de azúcar de cinco carbonos o pentitol que se utiliza principalmente como un edulcorante artificial en una variedad de productos de consumo humano, tales como la goma de mascar libre de azúcar y productos horneados. En los animales (perros y gatos), el xilitol se utiliza en algunos productos de higiene bucal.

El xilitol tiene un efecto antibacteriano en las bacterias orales, especialmente presentes en la placa, disminuyendo la formación y acumulación del cálculo o sarro en el diente.

El xilitol por vía oral, tiene un amplio margen de seguridad en la mayoría de las especies animales. Se han descrito informes en la literatura internacional, donde se describe que se pueden desarrollar una severa hipoglucemia en el perro

La hipoglucemia leve a severa sería inducida por la insulina liberada después de ingerir productos que contengan xylitol. Se ha sugerido que perros alimentados con 0,1 g / kg de xilitol, podrían desarrollar hipoglucemia. Esta teoría se basa en la observación de que en los perros dada intravenosa, el xilitol, demostró una liberación dependiente de la dosis de insulina que resultó en una disminución simultánea en la sangre de la glucosa. Después de una dosis tóxica de xilitol, ingerido por los perros, se observan vómitos, seguido de letargo, ataxia, y colapso.

La hipoglucemia con hipo-calémia (la insulina hace que el potasio, desplace dentro de las células a la glucosa) e hipo-fosfatémia (la insulina puede aumentar la permeabilidad celular a los iones de fosfato). Además, sobreviene una insuficiencia hepática aguda en perros que consumen una sola dosis muy elevada de xilitol, que resulta en una elevación de las enzimas hepáticas: la transaminasa alanina (alta), la bilirrubina (de leve a moderada elevación) y fosfatasa alcalina (leve). Por lo tanto, es la hipótesis de que una dosis oral de xilitol mayor que 0,1 g / kg puede dar lugar a signos clínicos de hipoglucemia y una dosis mayor que 0,5 g / kg

puede ser hepato-toxica. Nuestra hipótesis de que a la dosis recomendada de xilitol y una dosis 5 veces mayor a la de dosis recomendada no produce hepato-toxicidad o hipoglucemia aun en periodos largos de tratamiento. En este estudio, la glucosa en sangre y la función hepática en los perros que recibieron un producto con xilitol en cero, uno y cinco veces las dosis recomendada no mostraron diferencia estadísticamente significativas. Aquadent° ha demostrado ser un producto seguro, incluso a cinco veces la dosis en perros.

Aquadent°, contiene xilitol como un ingrediente activo. Se suministra como un concentrado que, cuando se diluyó de acuerdo con las instrucciones de uso, el agua potable de bebida que contiene 0.05mg/ml de xilitol. Perros sanos consumen 20-70 ml / kg / día de agua, dependiendo de la temperatura ambiental, de la actividad física, y si son alimentados con alimento húmedo o seco, ingerirían un máximo de xilitol de 3,5 mg / kg/ día, a la dosis recomendada y 17,5 mg / kg/día sobre dosificando cinco veces, (5 X).

Debido a que la ingesta total diaria de agua no se consume toda al mismo tiempo, los márgenes de seguridad reales serían mucho más altos.

En este estudio de la química sanguínea básica, la glucemia y la función del hepática en perros a los que se les administró, un producto con xilitol 1 y 5 veces la dosis recomendada, se demostró que Aquadent° no es hepato-tóxico y no provoca hipoglucemia en los perros. De hecho, la elevación significativa de glucosa en la sangre a los 14 días en el grupo tratado con 5 veces la dosis, sugiere que Aquadent° puede, de hecho, causar hiperglucemia y no, hipoglucemia. Sin embargo, es importante señalar que la glucosa en sangre en este momento, aunque elevada, se encontraba dentro del rango normal de glucemia. Por lo tanto, en base a los resultados de este estudio, Aquadent°, es un producto seguro, incluso a 5 veces la dosis en los perros.

Autores:

James M.G. Antonio, Departamento de SACS, WCVN, Universidad de Saskatchewan, 52 Campus Drive, Saskatoon, Saskatchewan, Canadá, S7N 5B4

Lynn P. Weber, Veterinaria Ciencias Biomédicas, Universidad de Saskatchewan, 52 Campus Drive, Saskatoon, Saskatchewan, Canadá, S7N 5B4

Stan Alkemade, todo el mundo BioMedEx Inc., 12801 Medway Road, Arva, Ontario, Canadá, N0M 1C0.

Referencias:

- 1- Cronin JR. Xilitol: un dulce para los dientes sanos y mucho más. *Terapia alternativa y complementaria* de 2003, 9: 139-141.
- 2- Gare F. El dulce milagro de xilitol. Norte Bergan, Nueva Jersey: Básico de Salud Publications Inc, 2003.
- 3- Dunayer EK. La hipoglucemia después de la ingestión canina de goma que contiene xilitol. *Vet Toxicología Humana* 2004; 46 (2): 87-88.
- 4- Foss TS. Xilitol: dulce tentación para los perros. *Veterinario Técnico* de 2004, noviembre: 773-775.
- 5- Dunayer EK. Nuevos hallazgos sobre los efectos de la ingestión de xilitol en perros. *Vet Medicina* 2006; diciembre: 791-796.
- 6- Kuzuya T, Kanazawa Y, K. Kosaka estimulación de la secreción de insulina por el xilitol en perros. *Endocrinología* 1969; 84: 200-207.
- 7- Dunayer EK, Gwaltney Brant-SM. Insuficiencia hepática aguda y coagulopatía asociada con la ingestión de xilitol en ocho perros. *J América Vet Med Asociación* 2006; 01 de octubre: 229 (7): 1113-1117.
- 8- Tranan L. xilitol: una revisión de sus actuaciones en streptococcus mutans y la placa dental, su significación clínica. *Int Dent J* 1995;45: 77-92.
- 9- Waler SM, Rolla G, Assev S, Clardi JE. El efecto de xilitol en el metabolismo de la placa. *J Dent Swed* 1984; 8: 155-161.
- 10- Makinen KK. Nuevos aspectos bioquímicos de los edulcorantes. *Int Dent J* 1995; 35: 23-35.
- 11- Clarke DE. Aditivo de agua potable disminuye la acumulación de placa y sarro en los gatos. *Vet J Dent* 2006; de junio: 23 (2): 79-82.
- 12 -Kuzuya T, Kanazawa Y, Kosaka K. respuesta de la insulina plasmática de xilitol por vía intravenosa en perros. *Metabolismo* 1966; 15: 1149-1152.
- 13- Hirata Y., Fujisawa M, Sato H, et al. Respuestas a la insulina de sangre de glucosa y plasma al xilitol administra por vía intravenosa en perros. *Biophy Res Commun* 1966; 24: 471-475.
- 14- Nelson RW. Poliuria, polidipsia y la diabetes insípida. *Proc ACVIM*, 27 de WSAVA Congreso. Granada, ES. 2002.

Tabla 1.

Las actividades de la enzima en suero (U / L) en perros (n = 5 perros por grupo) recibieron agua del grifo tratada con un colorante azul (de control), el agua con la dosis recomendada de Aquadent (1x dosis) o agua con Aquadent, formulado para que contenga xilitol 5x (5x dosis) durante 14 días. Las muestras de sangre fueron tomadas de perros un día antes de la exposición (Día 0) y al final de la exposición (Día 14).

Los resultados se muestran como media (\pm SEM).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas del tratamiento medidas por el método ANOVA.

Serum enzyme	Group	Day 0	Day 14
ALT	Control	56 \pm 9	79 \pm 17
	1x Dose	37 \pm 2	39 \pm 3
	5x Dose	136 \pm 56	57 \pm 7
GLDH	Control	4.8 \pm 0.6	5.0 \pm 1.5
	1x Dose	2.4 \pm 0.4	2.2 \pm 0.7
	5x Dose	10.0 \pm 6.0	5.4 \pm 0.9
CK	Control	169 \pm 40	388 \pm 96
	1x Dose	113 \pm 13	288 \pm 70
	5x Dose	158 \pm 32	140 \pm 20
SDH	Control	0.0 \pm 0.0	3.4 \pm 0.8
	1x Dose	0.0 \pm 0.0	2.0 \pm 1.1
	5x Dose	0.0 \pm 0.0	3.6 \pm 1.3

Figura 1.

Los niveles de glucosa en sangre determinados en perros (n = 5 perros por grupo) recibieron agua del grifo tratada con colorante azul (de control), con la dosis recomendada de Aquadent° (1x dosis) o agua con Aquadent° formulado para que contenga xilitol 5x (5x dosis) durante 14 días. Las muestras de sangre fueron tomadas de perros un día antes de la exposición (Día 0), en cuatro puntos de tiempo durante el primer día de exposición (Día 1 - T0, Día 1 - T1, Día 1 - T2 y Día 1 - T3) y al final de la exposición (Día 14). Los resultados se muestran como media ± SEM. Importantes efectos globales del tratamiento (p = 0,01) y el tiempo / día de la extracción de sangre (p <0,0005) fueron detectados, mediante un ANOVA de dos vías. ** p <0,01, *** p <0,001 en comparación con el día 0 de valor dentro del mismo grupo de tratamiento y # p <0,05 en comparación con los valores de control en el mismo punto de tiempo en las pruebas de Tukey a posteriori.

