

# Sondeo clínico de la eficacia del uso del rutin en el tratamiento de quilotórax felino y canino en Estados Unidos

Aguirre Sanceledonio, M.(1); Caballero Hidalgo, A.(3); Morales Farifia, I.(1); De León Vera, M.(1); Fossum, T. W.(2)

(1) Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Departamento de Patología Animal. Facultad de Veterinaria.

(2) Texas A&M University. Veterinary College. College Station. Texas. USA.

(3) Unidad de Investigación del Hospital Clínico Universitario Dr Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

## Clinical survey to determine the effectiveness of rutin in canine and feline chylothorax in USA

**RESUMEN:** El sondeo clínico que presentamos se realizó en Estados Unidos mediante el envío postal de un cuestionario clínico, con el fin de averiguar el uso y efectividad del rutin en el tratamiento de quilotórax felino y canino. El cuestionario se envió a un total de 2000 clínicas u hospitales veterinarios y se obtuvieron 795 respuestas (39.75%), de las cuales 542 (68,18%) centros reconocieron no haber tenido ningún caso de quilotórax en los últimos 5 años. Por otra parte, 253 (31,82%) centros contestaron afirmativamente aportando un total de 76 perros y 297 gatos. El rutin fue administrado en un total de 26 perros y 75 gatos.

**CONCLUSIÓN:** El presente estudio no revela diferencias estadísticamente significativas entre administrar los tratamientos estándar frente al quilotórax y la administración de rutin como tratamiento único o como coadyuvante. Sin embargo, sí observamos cierta tendencia en el caso del tratamiento del gato donde el rutin asociado al tratamiento dietético y quirúrgico parece tener un efecto sinérgico. Futuros estudios experimentales serán necesarios para demostrar la existencia o no de esta tendencia y la verdadera eficacia del rutin en el tratamiento del quilotórax.

**SUMMARY:** The purpose of this study was to evaluate the administration and effectiveness of rutin in the therapeutic management of feline and canine chylothorax. We present a clinical survey undertaken in the United States, designed to discern the rate of use and effectiveness of rutin in animals with chylothorax. We received 795 responses (39.75 %) to the 2000 questionnaires, among which 542 clinicians (68.18 %) stated that they had not diagnosed chylothorax in their practice in the past 5 years. 253 (31.82 %) veterinary centers answered in the affirmative, contributing to our study information which included 76 dogs and 297 cats.

**CONCLUSION:** This study did not reveal a significant difference between standard treatments for chylothorax (surgery, dietary management, thoracentesis, or chest tube placement) and administration of rutin as the only therapy administered or when rutin was combined with another therapeutic method. Nevertheless, our statistical analysis reveals that in feline cases, rutin treatment associated with dietary and surgical treatment seemed to have a synergetic effect. Further experimental studies will be necessary to demonstrate whether or not this is a trend, and to demonstrate the effectiveness of rutin in the treatment of chylothorax.

## Introducción

El quilotórax es una enfermedad compleja y poco frecuente que afecta a perros y gatos y que se caracteriza por la acumulación de quilo en el espacio pleural (Figura 1,2). Esta enfermedad puede desarrollarse secundariamente a distintas patologías o condiciones que causen obstrucción del conducto torácico o que

impida el flujo linfático en la circulación venosa. Por lo tanto, el quilotórax puede deberse a múltiples causas como la enfermedad cardíaca, presencia de masas mediastínicas, filariosis, trombosis de la vena cava y trauma. El manejo terapéutico de esta enfermedad debe de orientarse hacia la identificación de la causa que lo produce y tratar la patología subyacente en caso de que existiera.

Sin embargo, en un elevado porcentaje de pacientes que sufren de quilotórax es imposible identificar la causa primaria por lo que en estos animales el quilotórax se clasifica como idiopático.

En un primer inicio de la enfermedad se recomienda siempre el manejo médico, sobre todo en gatos ya que puede resolverse la enfermedad de manera espontánea. Además

del drenaje del tórax para aliviar la sintomatología del paciente mediante el drenaje intermitente de la cavidad torácica mediante toracocentésis y la administración de dietas bajas en grasas<sup>1</sup>. A este tratamiento poco invasivo se ha añadido la administración de flavonoides y benzopironas como es el caso de Rutin (Figura 3) debido a sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. En la actualidad se está investigando sobre la eficacia de este tipo de compuestos en el tratamiento del quilotorax y el edema linfático aunque todavía no hay resultados concluyentes a tal efecto.

El rutin se extrae mayoritariamente del fruto del árbol *Dimorphandra* originario de Brasil aunque está presente en pequeñas cantidades en distintas plantas y cítricos.

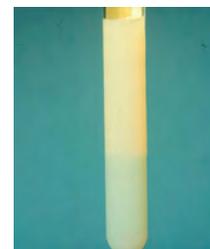
Las benzopironas han sido usadas en medicina humana para el tratamiento farmacológico de la linfan-

giectasia y del estasis linfático, más comúnmente el linfedema asociado a la cirugía axilar, como en el caso de la ablación de ganglios linfáticos metastáticos en caso de cáncer mamario, en ciertas enfermedades filariales como la elefantiasis<sup>(2)</sup>. Los dos tipos de benzopironas que se han usado terapéuticamente son por un lado derivados cumarínicos y por otro derivados flavonoides. El rutin es un derivado flavonoide de



▲ Figura 1. Acumulación de quilo en el espacio pleural.

las benzopironas y en muchas ocasiones es referido como un bioflavonoide. El destino metabólico de estas plantas flavonoides es poco



▲ Figura 2. Recolección de una muestra de quilo en un tubo de ensayo.



▲ Figura 3. Muestra de rutin comercializado en comprimidos como suplemento vitamínico.



Dear Colleague,

As you know, chylothorax is a deadly disease in dogs and cats. At present, there is not a truly effective treatment for chylothorax. In your own practice, you may have experienced frustration in treating some of your patients with this disease. We need your help in gathering information about the treatment of chylothorax in order to improve its management. **Have you treated any chylothorax cases in the past five years?** You can contribute valuable information by simply providing us with some basic information about your management of those cases, **filling out the enclosed survey**. We are investigating the efficacy of surgical and medical treatments, especially regarding the use of Rutin in medical protocols. **Even if you have never treated a case of chylothorax or used Rutin for its treatment and your answer is NO, please return the survey.** Any information you can provide us will be helpful. We greatly appreciate your help and consideration.

Sincerely,  
 Dr. Theresa W. Fossum and  
 Dr. Maria Aguirre  
 Please e-mail questions to:  
 tfossum@cvm.tamu.edu (or)  
 maguirre@cvm.tamu.edu

### QUESTIONNAIRE

1. Have you treated any patients for chylothorax in the past five years?  
 Yes [proceed to # 2]  No [skip to end and return survey]

2. How many cases in the past five years?  
 Dogs  Cats

3. What kind of treatment did they receive and how many received each type of treatment?

|   |   |
|---|---|
| Surgical  | Medical   |
| <input type="text"/> Dogs <input type="text"/> Cats | <input type="text"/> Dogs <input type="text"/> Cats |
| Both  | Neither   |
| <input type="text"/> Dogs <input type="text"/> Cats | <input type="text"/> Dogs <input type="text"/> Cats |

4. Have you used Rutin in these cases?  
 Yes [proceed to # 5]  No [skip to case 1]

5. How many times have you used Rutin?  
 Dogs  Cats

6. Did you use Rutin with other treatments?  
 Yes  No

**CASE 1**  Dog  Cat

**Treatment:**  
 Rutin (R) only Dose: \_\_\_\_\_ mg/kg  
 R + Surgery  Other \_\_\_\_\_  
 R + Other drug(s) \_\_\_\_\_  
 R + Surgery + Other Drug \_\_\_\_\_

**Results:**  
 Resolved  Relapse  Euthanasia/Death  
**Time until resolved** (enter a number):  
 Days  Weeks  Months  
**Underlying Cause:**  
 Cardiac  Trauma  Unknown  
 Surgery  Inflammatory  
 Neoplasia  Idiopathic

**CASE 2**  Dog  Cat

**Treatment:**  
 Rutin (R) only Dose: \_\_\_\_\_ mg/kg  
 R + Surgery  Other \_\_\_\_\_  
 R + Other drug(s) \_\_\_\_\_  
 R + Surgery + Other Drug \_\_\_\_\_

**Results:**  
 Resolved  Relapse  Euthanasia/Death  
**Time until resolved** (enter a number):  
 Days  Weeks  Months  
**Underlying Cause:**  
 Cardiac  Trauma  Unknown  
 Surgery  Inflammatory  
 Neoplasia  Idiopathic

**CASE 3**  Dog  Cat

**Treatment:**  
 Rutin (R) only Dose: \_\_\_\_\_ mg/kg  
 R + Surgery  Other \_\_\_\_\_  
 R + Other drug(s) \_\_\_\_\_  
 R + Surgery + Other Drug \_\_\_\_\_

**Results:**  
 Resolved  Relapse  Euthanasia/Death  
**Time until resolved** (enter a number):  
 Days  Weeks  Months  
**Underlying Cause:**  
 Cardiac  Trauma  Unknown  
 Surgery  Inflammatory  
 Neoplasia  Idiopathic

**Thank you very much for your participation!**  
 Please feel free to include additional information by attaching additional pages.  
 Please FAX this form with your personal data to (409) 845-6978 (preferred), or fold this questionnaire and mail it back to Texas A&M University at the address printed on the reverse.

▲ Figura 4. Formulario clínico.

conocido y la ausencia de efectos secundarios no está claramente demostrada, aunque existe la mención de irritación gástrica en la literatura(3).

Existen varios posibles mecanismos a través de los cuáles estos compuestos químicos podrían aliviar el linfedema. Estos podrían incluir la reducción de la extravasación de los vasos sanguíneos, incremento de la retirada de proteínas por parte de los vasos linfáticos, incremento de la fagocitosis a través de la estimulación de los macrófagos, incremento

del número de macrófagos en los tejidos y el aumento de la proteólisis y su eliminación en los tejidos. Éste último mecanismo parece ser el más probable y efectivo, aunque los mecanismos mediados por macrófagos podrían ser los mayores contribuidores a la liberación de este proceso(4).

El objetivo de este trabajo fue el de realizar un sondeo clínico para evaluar si los clínicos americanos conocían la utilización de rutin en el tratamiento del quilotórax y por otro lado en caso positivo cuál fue la

dosis utilizada y sus resultados. El nivel de respuesta para un sondeo de estas características fue aceptable (39,75%) y nos permitió realizar un estudio estadístico que reflejará el grado de utilización del rutin y su repercusión en el tratamiento del quilotórax.

### Material y métodos

El presente estudio se realizó en base al envío de un cuestionario elaborado por nuestro grupo de investigación y que se envió a 2000 direcciones de clínicas veterinarias repartidas aleatoriamente en todo Estados Unidos, cuya muestra se obtuvo del banco de datos de la AVMA (American Veterinary Medicine Association). El cuestionario (figura 4) se diseñó con 6 preguntas a nivel general, donde se interrogaba al clínico sobre si había o no tenido casos de quilotórax en perros y/o en gatos, y en caso afirmativo, debían contestar, cuántos casos y qué tipo de tratamiento se había administrado en cada caso.

Por último, se preguntaba si en algunos de esos casos se había administrado rutin sólo o asociado a cualquiera de los tratamientos estándar. Además, el cuestionario se completaba con información específica sobre el tratamiento, resultado y causa de quilotórax en cada uno de los pacientes.

### Estudio estadístico

Las variables cuantitativas se describen mediante índices de centralización y dispersión: media aritmética, desviación típica, mediana y rango de variación. Las variables cualitativas se trataron analizando la frecuencia absoluta de la aparición de cada una de las categorías así como las frecuencias relativas.

La asociación entre las variables categóricas fue analizada mediante tablas de contingencia, realizando la prueba Chi-cuadrado con la corrección exacta de Fisher cuando fuera necesario.

**Tabla 1.** Tipos de Tratamiento del Quilotórax elegidos por el Clínico en la Especie Canina y Felina.

| TRATAMIENTO PERRO |            |            | TRATAMIENTO GATO |            |
|-------------------|------------|------------|------------------|------------|
| Tipo              | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia       | Porcentaje |
| Rutin             | 5          | 6,6        | 16               | 5,4        |
| Rutin + Sx        | 7          | 9,2        | 10               | 3,4        |
| Rutin + F         | 9          | 11,8       | 39               | 13,1       |
| Rutin + Sx+F      | 5          | 6,6        | 10               | 3,4        |
| Sx                | 6          | 7,9        | 22               | 7,4        |
| Otros             | 22         | 28,9       | 116              | 39,1       |
| Ninguno           | 1          | 1,3        | 3                | 0,1        |
| Perdidos          | 21         | 27,6       | 81               | 27,3       |
| Total             | 76         | 100        | 297              | 100        |

Sx=Cirugía, F=Fármaco, Otros= Otros tratamientos  
Perdidos= Datos no aportados por el clínico.

**Tabla 2.** General del Tratamiento del Quilotórax Canino y Felino.

| RESULTADO PERRO      |            |            | RESULTADO GATO |            |
|----------------------|------------|------------|----------------|------------|
| Tipo                 | Frecuencia | Porcentaje | Frecuencia     | Porcentaje |
| Resuelto             | 21         | 27,6       | 68             | 22,9       |
| Recidiva             | 10         | 13,2       | 21             | 7,1        |
| Eutanasia/<br>Muerte | 31         | 40,8       | 171            | 57,6       |
| Ctrol Médico         | 1          | 1,3        | 2              | 0,7        |
| Perdidos             | 10         | 13,2       | 18             | 6,1        |
| Total                | 76         | 100        | 297            | 100        |

Ctrol médico= Paciente bajo control médico.

**Tabla 3.** Resultado del Tratamiento del Quilotórax Canino y Felino con Rutin Sólo o Combinado.

| RESULTADO TRAT. RUTIN PERRO |   |            | RESULTADO TRAT. RUTIN PERRO   |            |
|-----------------------------|---|------------|---|------------|
| Tipo                        | Frecuencia  | Porcentaje | Frecuencia  | Porcentaje |
| Resuelto                    | 11  | 42,3       | 20  | 26,7       |
| Recidiva                    | 4   | 15,4       | 11  | 14,7       |
| Eutanasia/<br>Muerte        | 10  | 37,8       | 39  | 57,6       |
| Ctrol Médico                | 1   | 3,8        | 10  | 3,4        |
| Perdidos                    | 0   | 00,0       | 6   | 6,6        |
| Total                       | 26  | 100        | 75  | 100        |
| Dosis de Rutin              | Dosis media de Rutin empleada en perro 51,42 ± 32,2 mg/kg |            | Dosis mediana de Rutin empleada en gato 50 mg/kg con un rango de (10-500 mg/kg) |            |

Ctrol Médico: Paciente bajo control médico.

El nivel de significación estadística se estableció para una  $p < 0.05$ . El análisis de los datos se efectuó con el paquete estadístico SPSS, versión 11.5 para Windows.

## Resultados

Se recibieron un total de 795 cuestionarios de los 2000 enviados, siendo por tanto un 39,75% el nivel de respuesta por parte del colectivo clínico encuestado.

La información aportada por los clínicos fue desglosada en función de las distintas variables que se les cuestionaba. Así, de un total de 795 respuestas, 253 clínicos (31,8%) afirmaron haber tenido algún caso de quilotorax en los últimos 5 años, mientras que 542 (68,2%) contestaron negativamente.

Por otra parte, las 253 clínicas veterinarias con pacientes tratados de quilotorax aportaron un total de 76 perros y de 297 gatos y afirmaron haber usado rutin en su manejo terapéutico 71 centros (28,1%) mientras que 182 (71,9%) contestaron negativamente. Además, de los centros que utilizaron rutin en su tratamiento el 54 clínicos (76%) lo usaron combinado con cirugía, otros fármacos o unido a ambos y los 17 restantes (24%) administraron rutin además de una dieta pobre en grasas.

## Seguimiento de los pacientes especie canina

El total de los casos de la especie canina con quilotorax remitido por parte de los clínicos fue de 76. Los perros a los que se administró sólo rutin fue de 5 (6,6%), acompañado de cirugía en 7 pacientes (9,2%), unido a otro fármaco en 9 casos (11,8%), administrado con cirugía además de otro fármaco 5 casos (6,6%) y por último, 6 casos en los que sólo se aplicó cirugía (7,9%) (Tabla 2). En términos generales de los 76 pacientes caninos con quilotorax, 26 animales (34,2%) fueron tratados con rutin sólo o combinado con otro tratamiento

frente a 28 pacientes (36,8%) que utilizaron otro tipo de tratamiento y a 1 animal que no se le trató. La información de 21 animales (27,6%) se perdió por falta de información aportada por el clínico (Tabla 1).

## Resultado del tratamiento de los 76 pacientes con quilotorax

Los datos remitidos por los clínicos aportaron la evolución de los pacientes de tal manera que se resolvieron 21 casos (27,6%), 10 pacientes (13,2%) recidivaron, 31 (40,8%) acabaron en muerte o en eutanasia y 1 (1,3%) se mantenía todavía bajo control médico. Por otra parte, la información de 10 pacientes (13,2%) se perdió por falta de datos aportados por el clínico (Tabla 2).

## Resultado del tratamiento con rutin en el grupo de 26 pacientes

Los datos remitidos por los clínicos sobre el grupo de 26 perros tratados con rutin sólo o combinado aportaron que 11 casos se resolvieron (42,3%), 4 pacientes recidivaron (15,4%), 10 animales acabaron en muerte o en eutanasia (37,8%) y 1 paciente (3,8%) se mantenía en seguimiento clínico (Tabla 3).

Dosis media de rutin utilizada en perros fue de  $51,42 \pm 32,2$  mg/kg.

## Seguimiento de los pacientes de la especie felina

El total de los casos de quilotorax en la especie felina fue de 297. Los gatos que se trataron sólo con rutin fueron 16 (5,4%), combinado con cirugía en 10 pacientes (3,4%), unido a otro fármaco en 39 casos (13,1%) y asociado a cirugía y otro fármaco en 10 casos (3,4%). Por otro lado, se aplicó cirugía como único método terapéutico en 22 casos (7,4%) y reconocieron usar otro tipo de tratamiento en 116 animales (39,1%). Por lo tanto, se utilizó rutin sólo o combinado cirugía o con otro fármaco en 75 gatos (25,3%) frente a 138 pacientes (46,5%) en los que se aplicó sólo ciru-

gía u otro tipo de tratamiento y 3 animales que no fueron tratados en absoluto. En este caso se perdieron 81 animales por falta de datos (Tabla 1).

## Resultado del tratamiento de los pacientes felinos a nivel general teniendo en cuenta que se remitieron 297 casos de quilotorax

Se solucionaron 68 casos (22,9%), se produjeron 21 recidivas (7,1%) y 171 pacientes acabaron en muerte o en eutanasia (57,6%) y 2 pacientes todavía se encontraban bajo control médico (0,7%). Desgraciadamente 18 individuos (6,1%) se perdieron en el sistema por falta de datos aportados por el clínico (Tabla 2).

## Resultado del tratamiento con rutin en el grupo de 76 animales

Se resolvieron 20 casos (26,7%), recidivaron 11 animales (14,7%) y 39 acabaron en muerte o en eutanasia (52,0%), se perdieron 6 pacientes (6,6%) en el sistema por falta de datos. (Tabla 3)

Dosis mediana de rutin utilizada en gatos fue 50 mg/kg con un rango de 10-500 mg/kg. En este caso la desviación típica es muy elevada debido a la gran variabilidad de la dosis.

En el presente estudio, se analizó la posible relación de los resultados entre cada uno de los grupos de tratamiento, comparando de esta forma los resultados en los pacientes tratados sólo con rutin, con rutin además de aplicar cirugía, o administrando rutin además de cirugía y la administración de otro fármaco. También se comparó la efectividad la aplicación de sólo la cirugía frente a los otros tipos de tratamiento y el resultado obtenido no reveló diferencias estadísticamente significativas entre cada uno de ellos.

## Discusión

El nivel de respuesta por parte de los clínicos, casi del 40%, fue aceptable para este tipo de encuestas. El diseño

del cuestionario planteó algunos problemas a la hora de recoger los datos de las respuestas, este hecho incrementó la posibilidad de que se perdiera alguna información de los pacientes.

El tratamiento quirúrgico parece ser el tratamiento más efectivo por sí sólo o combinado con rutin u otros fármacos. La variabilidad de tratamientos fue considerable y se hizo imposible llegar a una clasificación por casos que fuera concluyente o que pudiera esclarecer algún nuevo dato.

El quilotórax idiopático sigue siendo el tipo de quilotórax más frecuente aunque los clínicos contestaron una gran variabilidad de orígenes entre los que cabe destacar el origen neoplásico, trauma, cocciomicótico, cardíaco e incluso desconocido, entendiéndose que éste último tipo entra a formar parte del grupo de quilotórax idiopático.

En general, la administración de flavonoides y benzopironas se debe considerar por su potencial antiinflamatorio y sus propiedades antioxidantes. Si el tratamiento médico no consigue resolver el problema, la cirugía es el método de primera elección. El procedimiento quirúrgico más común para la resolución de este tipo de patología es la ligadura del

conducto torácico, cuyo porcentaje de resolución según algunos autores es de casi el 90% de los casos (3,6).

Del presente estudio deducimos que la cirugía mediante la ligadura del conducto torácico, el tratamiento dietético y la administración del rutin aportan una mejora en la estrategia del tratamiento de manera conjunta a diferencia de si se realizaran por separado.

La dosis de rutin empleada fue muy variable sobre todo en el caso de los gatos, esto da que pensar que no existe un régimen apropiado de dosificación del fármaco y otro hecho relevante es que no existe información detallada y clara sobre los efectos adversos de una posible intoxicación del mismo.

Finalmente, concluimos que nuestro estudio no revela diferencias estadísticamente significativas entre administrar los tratamientos estándar frente al quilotórax y la administración de rutin como tratamiento único o como coadyuvante. Sin embargo, sí observamos cierta tendencia en el caso del tratamiento del quilotórax en el gato donde el rutin asociado al tratamiento dietético y quirúrgico parece tener un efecto sinérgico. Futuros estudios experimentales serán necesarios

para demostrar la existencia o no de esta tendencia y la verdadera eficacia del rutin en el tratamiento del quilotórax.

### Bibliografía

- 1.- Fossum, TW. Update on chylothorax and pyothorax, In Proceedings. Am Ann Hosp. Assoc, 1997:311-313.
- 2.- Casley-Smith JR, Morgan RG, Piller NB. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,5-benzo-[alfa]-pyrone. N Engl J Med, 1993; 329:1158-1163.
- 3.- Fossum TW, Mertens MM, Miller MW, Peacock JT, Saunders A, Gordon S, Pahl G, Makarski LA, Bahr A, Hobson PH. Thoracic duct ligation and pericardectomy for treatment of idiopathic chylothorax. J Vet Intern Med, 2004; 18 (3):307-310.
- 4.- Thomson MS, Cohn LA, Jordan RC. Use of rutin for medical management of idiopathic chylothorax in four cats. JAVMA, 1999; 215(3):345-348.
- 5.- Kopko SH. The use of rutin in a cat with idiopathic chylothorax. Can Vet J, 2005, 46:729-731.