

**INSUFICIENCIA HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS: REPORTE DE  
CASO, MANEJO GENERAL Y TRATAMIENTO.**

**AUTOR: VALENTINA ALFONSO CASTAÑEDA**

**DIRECTOR: MARCO GIOVANNI LEAL GARCÍA**

**FACULTAD DE CIENCIAS PECUARIAS**

**MEDICINA VETERINARIA**

**2020**

## **INSUFICIENCIA HEPÁTICA INDUCIDA POR FÁRMACOS. REPORTE DE CASO, MANEJO GENERAL Y TRATAMIENTO.**

### **DRUG-INDUCED LIVER INSUFFICIENCY. CASE REPORT, GENERAL MANAGEMENT AND TREATMENT.**

Valentina Alfonso Castañeda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de Medicina Veterinaria. Facultad de Ciencias Pecuarias. Universidad de Ciencias Aplicadas y Ambientales (U.D.C.A), Calle 222 No 55 – 37 Bogotá D.C., Colombia. e-mail: [vaalfonso@udca.edu.co](mailto:vaalfonso@udca.edu.co).

## **INTRODUCCIÓN**

El hígado, es un órgano con diversas funciones que son fundamentales para el buen funcionamiento del organismo de todos los seres vivos. Comprende un conjunto de diversos procesos entre los cuales se encuentra el metabolismo de lípidos, carbohidratos, proteínas, almacenamiento de vitaminas, grasas, glucógeno y metabolismo de xenobióticos. (Ettinger, 2006)

Los xenobióticos se definen como compuestos extraños para el organismo, por lo tanto, los fármacos son considerados xenobióticos. (Murray, R. K., 2010).

Algunos fármacos son lo suficientemente lipofílicos como para poder ser eliminados del organismo tan fácilmente, por esta razón deben sufrir ciertos cambios químicos para facilitar su excreción. Este proceso es denominado Metabolismo o Biotransformación de los fármacos, se divide fundamentalmente en dos fases:

En la fase 1 se llevan a cabo una serie de reacciones de oxidación, reducción

o hidrólisis. En los cuales se crean, modifican o eliminan moléculas dando como resultado nuevos grupos funcionales los cuales le aportan mayor hidrosolubilidad a sus metabolitos, favoreciendo su excreción urinaria y biliar.

La fase 2 o fase de conjugación, consiste en la unión del fármaco o metabolito resultante del mismo, con sustancias endógenas como el ácido glucurónico, acético o sulfúrico, que a su vez generan metabolitos más polares facilitando su excreción. (Tejada, 2010)

No necesariamente la fase 1 procede a la fase 2. Algunos fármacos logran la hidrosolubilidad suficiente, al sufrir reacciones en cualquiera de las dos fases. (Murray, R. K., 2010).

Las reacciones de fase 1 se lleva a cabo por medio de un grupo de enzimas denominado Citocromo P-450 (CYP). Son hemoproteínas que participan en el metabolismo de fármacos, hormonas y sustancias químicas ambientales. Se encuentran en la mayoría de los órganos unidas a la membrana y se expresan en el retículo endoplásmico de intestino,

riñón, cerebro y suprarrenales, pero el hígado contiene las mayores cantidades. (Murray, R. K., 2010).

Al ser el hígado el principal órgano implicado en los procesos metabólicos más importantes del organismo, como el metabolismo de los fármacos y xenobióticos que poseen gran potencial tóxico, contiene una importante irrigación en su estructura, por lo tanto, es el más afectado cuando se cursa con algún proceso tóxico.

La hepatotoxicidad se define como la lesión o desarrollo de una alteración ya sea estructural o funcional del hígado, causada por la exposición a un fármaco, sus metabolitos o agente químico. (Tejada, 2010)

Las toxinas y las reacciones a los fármacos causan con más frecuencia una hepatitis aguda necrotizante (Insuficiencia hepática aguda) que una hepatitis crónica. Existen gran variedad de causas que pueden llevar a insuficiencia hepática aguda, entre las más comunes en los perros se encuentran las de origen infeccioso o tóxico que comprenden las inducidas por fármacos. (Couto, 2010)

### **Características clínicas.**

Los signos clínicos que se presentan en pacientes con insuficiencia hepática aguda pueden ser atribuibles a numerosos procesos patológicos, están asociados con la pérdida aguda de la función hepática, necrosis de hepatocitos y liberación de citocinas inflamatorias y factores tisulares. Los signos pueden aparecer de manera drástica en los perros, los principales y más comunes son: anorexia,

vómitos, letargo, polidipsia, deshidratación, signos neurológicos resultantes de la encefalopatía hepática que van desde depresión hasta convulsiones y/o coma, posible hematemesis, diarrea con o sin hematoquecia o melena, dolor abdominal craneal, presencia de piel icterica, esclerótica o membranas mucosas, y en algunos casos, distensión abdominal en pacientes con ascitis y como resultado de la hipertensión portal aguda, esplenomegalia. (Couto, 2010)

Los signos no son evidentes hasta que se ha perdido una gran masa de hepatocitos funcionales. Al ser tan inespecíficos los signos, el diagnóstico definitivo depende de la anamnesis, el examen clínico y resultados de pruebas de laboratorio e imágenes diagnósticas. (Thawley, 2016)

### **Factores Que Afectan El Proceso De Biotransformación**

**Edad.** La actividad del sistema enzimático por el cual se metabolizan los fármacos es diferente en cada etapa de vida. Por ejemplo, en los fetos está disminuida y va incrementando progresivamente en el recién nacido, hasta alcanzar un nivel de actividad óptimo en la edad adulta. (Ruiz, 2001)

Sin embargo, a medida que llegan a una edad avanzada y son considerados animales seniles, ciertos procesos fundamentales empiezan a sufrir cambios como capacidad metabólica reducida ya que se disminuye la síntesis de enzimas (proteínas) que intervienen en estos procesos, cambios en el flujo sanguíneo hepático, reducida respuesta inmune tisular y

disminución en procesos de excreción renal. (Tejada, 2010)

Mientras que, en los animales muy jóvenes sus mecanismos de biotransformación y excreción aún son inmaduros y no se han desarrollado por completo. Por esta razón, los procesos de biotransformación y excreción en animales jóvenes y adultos son más eficientes. (Ruiz, 2001)

**Sexo.** Los únicos estudios reportados sobre las diferencias en el metabolismo de los fármacos respecto al sexo se han realizado en ratas. Resulto que el sistema microsómico en machos es mucho más activo que en hembras, se cree que es debido a la acción de las hormonas sexuales masculinas. Sin embargo, no hay estudios que comprueben esto. (Murray, R.K., 2010)

**Nutricionales.** El aporte nutricional es de gran importancia ya que una dieta baja en minerales como el calcio, potasio, vitaminas como el ácido ascórbico y proteínas, bloquea la actividad del sistema microsómico enzimático y aumenta la sensibilidad a los fármacos, por lo tanto, incrementa el riesgo de toxicidad hepática. (Ruiz, 2001)

**Factores Genéticos.** Existe gran variabilidad genética en los CYP, a esto se le llama polimorfismo. Esto determina la respuesta individual en el metabolismo de los fármacos, por esta razón aumenta la probabilidad de hepatotoxicidad. (Tejada, 2010).

Los factores genéticos regulan la respuesta inmunológica, determinan la actividad de las vías metabólicas y la efectividad de los factores

protectores del organismo. (Moreno, 2002).

**Enfermedades Asociadas.** Una hepatopatía previa interfiere en el metabolismo de medicamentos o altera su farmacodinámica. (Moreno, 2002).

Por lo tanto, un paciente con enfermedad hepática preexistente que involucre una disminución en la reserva funcional hepática tiene mayor riesgo de presentar hepatotoxicidad grave. (Tejada, 2010)

**Interacciones Farmacológicas.** Es un factor muy importante ya que es muy común la práctica de polimedicación en pacientes con diversos padecimientos. En ocasiones las interacciones pueden ser positivas ya que se pueden llevar a cabo potenciaciones, sinergias o sumaciones. Sin embargo, pueden modificar los efectos de las sustancias generando consecuencias letales. (Sumano, 2006)

### Diagnóstico

Debido que los signos son tan inespecíficos, el diagnóstico se basa principalmente en la anamnesis, los signos clínicos y los hallazgos clinicopatológicos. (Couto, 2010) Un dato que nos indicaría que la insuficiencia hepática aguda fue causada por un fármaco, es indagar con el propietario si el animal tiene antecedentes de exposición reciente a fármacos o tóxicos.

La mayoría de las reacciones hepatotóxicas cursan de forma asintomática o con síntomas inespecíficos, por lo que se descubren habitualmente mediante la aparición de una elevación de los niveles de

transaminasas (ALT y AST) o de las enzimas de colestasis (GGT y FA) en la analítica sanguínea (Lawrence, Y. A. 2016).

No existen pruebas diagnósticas específicas. Las pruebas de reexposición positiva, en las que es recurrente el daño hepático, confirma que el fármaco si es la causa de la insuficiencia hepática. (Tejada, 2010) Sin embargo, esto constituye un riesgo inminente principalmente en hepatitis inmunoalérgicas.

El diagnóstico por imagen no suele ser muy útil en los casos de hepatitis aguda ya que los hallazgos son inespecíficos y no es posible definir el grado de daño hepático. Con frecuencia se encuentra hepatomegalia difusa y cambios en la ecogenicidad hepática. También se puede evidenciar congestión esplénica y/o ascitis. (Couto, 2010)

### **Tratamiento**

Consiste en discontinuar de manera inmediata el fármaco y tratar de manera específica los signos que se desencadenaron.

La Metadoxina (piridoxina-L-2-pirrolidona-5-carboxilato). Es un fármaco activo que exhibe propiedades farmacológicas multifactoriales. Entre las más destacadas, se encuentra su efecto antioxidante y antifibrótico suministrado en medicina humana en pacientes con intoxicación alcohólica aguda y enfermedad hepática alcohólica crónica y puede ser efectivo en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH). (Higuera F et al. 2014).

En el estudio realizado por Kotacherry T et al. (2014) en ratas con Tetracloruro de Carbono (CCI<sub>4</sub>), la Metadoxina disminuyó la síntesis de fibronectina y procolágeno en el hígado, los resultados obtenidos sugieren que la Metadoxina podría retrasar el desarrollo de la fibrosis hepática mediada por CCI<sub>4</sub>. En las células estrelladas del hígado, previno el aumento del colágeno y atenuó la secreción alfa de los factores de necrosis tumoral (TNF) causada por el acetaldehído. Por otro lado, actúa en los sistemas neurotransmisores, aumentando la liberación de GABA y acetilcolina, este último favorece los procesos de vaciamiento de la vesícula biliar, dando como resultado un efecto colerético y colagogo (Molina y Pacheco, 2016). Actualmente, no hay estudios publicados que tengan relación con el uso de este fármaco en medicina veterinaria, que evalúen su indicación o eficacia en hepatopatías caninas, pese a su constante prescripción en Colombia. Sin embargo, se realizó una encuesta a 100 médicos veterinarios de diferentes ciudades de Colombia, el 55% de los encuestados usaron la Metadoxina y el 74,6% obtuvo resultados favorables en hepatopatías caninas y felinas. (Bermúdez & Rojas, 2018).

### **DESCRIPCIÓN DEL CASO**

El 29 de marzo de 2020 ingresó a consulta un canino, Jack Russell Terrier, macho, castrado, de 11 años. Alimentación con Hill's u/d y caldo de pollo debido a antecedentes de cálculos renales. Vacunación y desparasitación al día.

El motivo de consulta comprende coloración amarilla en la piel, hace varios días vomita en la mañana, come y en la tarde vomita nuevamente. Los propietarios reportan que vieron trazas de sangre en la materia fecal y se encuentra decaído. El último episodio de vómito fue ese mismo día en la mañana y contenía pasto. El día anterior le administraron Drontal y lo llevaron a otra clínica, como motivo de consulta: Heces blandas. Allí lo enviaron a casa con Metronidazol oral. Aproximadamente 36 horas después de la administración de metronidazol, los vómitos se intensificaron e inició el proceso de ictericia.

Al examen clínico general presentó: T° 38.5 centígrados (C°), FC: 80 latidos por minuto (lpm), FR: 30 respiraciones por minuto (rpm), MM ictéricas, TLLC: 2 segundos, DH: 0.00%, NL: No reactivos, peso; 8.7 kg y actitud deprimida. Hallazgos anormales: Ictericia generalizada, dolor a la palpación abdominal en porción craneal. Como diagnósticos diferenciales se plantearon Insuficiencia hepática inducida por fármacos, infección por hemoparásitos, colangitis, gastroenteritis bacteriana y gastroenteritis parasitaria. Como planes diagnósticos se plantearon cuadro hemático, donde se evidenció leucocitosis moderada con granulocitosis moderada y hematocrito levemente disminuido (Tabla 1). En la química sanguínea se evidencia ALT Y ALP marcadamente aumentadas (Tabla 2), se realizó ecografía abdominal donde se evidencia hepatomegalia, patrón mixto y vasos hepáticos dilatados (Imagen 1), vesícula biliar con contenido y

presencia de estructuras hiperecoicas sugerentes de lodo biliar (Imagen 2), esplenomegalia, textura granular uniforme y vasos esplénicos dilatados (Imagen 3) y parcial de orina donde se reportó hematuria (++++), bilirrubinuria (++) , proteinuria (++) , bacterias (++) y presencia de leucocitos (Tabla 4.). Se realiza SNAP 4DX el cual resulta negativo. Adicionalmente se toma muestra para coprológico el cual confirma la presencia de quistes de Giardia (++) , hematies (++) , fibra vegetal (+++) y flora bacteriana muy aumentada. (Tabla 5).

El tratamiento intrahospitalario instaurado fue fluidoterapia con NaCl 0.9% (60 ml/kg/día), Liv. 52 cada 12 horas durante 1 mes, Ursacol cada 12 horas durante 7 días, Lactulosa cada 12 horas, Ampicilina+ Sulbactam cada 12 horas durante 4 días, Fluimucil (40 mg/kg) cada 12 horas durante 4 días, Vitamina K cada 24 horas durante 5 días.

El 30 de marzo de 2020 el paciente permanece decaído, inapetente y con adipsia. Durante la noche del 29 de marzo presenta 2 episodios de vómito de coloración café y trazas de alimento, 1 episodio en la madrugada del 30 de marzo y 2 episodios más en la noche de textura líquida y coloración amarilla. Persiste la ictericia en membranas mucosas, presenta hematuria y no defeca durante el paseo. Se administra medicación previamente instaurada excepto la medicación oral debido al vómito (Liv. 52, Ursacol, Lactulosa). Se adiciona a la medicación Ondansetrón (0.3 mg/kg) IV diluido BID y se realiza receta magistral para preparación de Metadoxina en galletas cada 12 horas durante 30 días.

**Imagen 1.** Hígado aumentado de tamaño, patrón mixto y vasos hepáticos dilatados.



Fuente: Autor, 2020.

**Imagen 2.** Vesícula biliar con contenido y presencia de estructuras hiperecoicas.



Fuente: Autor, 2020.

**Imagen 3.** Bazo aumentado de tamaño, textura granular uniforme y vasos esplénicos dilatados



Fuente: Autor, 2020.

**Tabla 1.** Resultados del cuadro hemático del 28 y 31 de marzo.

REPORTE DE RESULTADO HEMATOLOGIA

PACIENTE	OZZY			SEXO	MACHO
ESPECIE	CANINO			EDAD	11 AÑOS
RAZA	JACK RUSSELL TERRIER				
PROPIETARIO	ANDREA ACOSTA				
<b>1. Hemograma</b>					
<b>1.1 Eritrograma</b>	<b>Resultado 28 marzo</b>	<b>Resultado 31 marzo</b>	<b>Unidad</b>	<b>Valores de Referencia</b>	
RBC	7.14	10.84	x10 <sup>12</sup> /L	5.50 - 8.50	
HGB	11.9	18.4	g/dl	11.9 - 19.0	
HCT	34.4	53.1	%	39.0 - 56.0	
MCV	48.3	49	fL	62.0 - 72.0	
MCH	16.6	16.9	pg	20.0 - 25.0	
MCHC	34.5	34.6	g/dl	30.0 - 38.0	
<b>1.2 Leucograma</b>					
WBC	21.4	12.1	x10 <sup>9</sup> /L	6.0 - 17.0	
LYM %	14	13.6		12.0 - 30.0	
MID %	7.8	3.2		2.0 - 9.0	
GRAN%	78.2	83.2		60.0 - 83.0	
LYM #	2.9	1.6	x10 <sup>9</sup> /L	0.8 - 5.1	
MID #	1.6	0.3	x10 <sup>9</sup> /L	0.0 - 1.8	
GRAN #	19.6	10.2	x10 <sup>9</sup> /L	4.0 - 12.6	
<b>1.3 Recuento de Plaquetas</b>					
PLT		228	x10 <sup>9</sup> /L	117 - 500	
MPV		12.4	fL	7.0 - 12.0	

Fuente: Laboratorio Clínico Veterinario Novavet, 2020.

**Tabla 2.** Resultados de química sanguínea del 29 y 31 de marzo y 04, 21 y 28 de abril.

REPORTE DE RESULTADO QUIMICA SANGUINEA

PACIENTE OZZY  
 ESPECIE CANINO SEXO MACHO  
 RAZA JACK RUSELL EDAD 11 AÑOS  
 PROPIETARIO ANDREA ACOSTA

Analito	LIP : 0			HEM: 0		ICT: 0	
	Resultado 29-03	Resultado 31-03	Resultado 04-04	Resultado 21-04	Resultado 28-04	Rango	Unidad
ALB	3.0	2.8	2.7	3.0	3.2	2.6 - 4.6	g/dL
TP	7.3	6.5	7.0	6.6	6.5	5.2 - 8.2	g/dL
GLU	99	83	95	99	86	60 - 110	mg/dL
ALP	↑ 1225	N.A	↑ >2000	↑ 1414	↑ 744	0 - 212	U/L
ALT	↑ >1100	↑ >1108	↑ 368	↑ 507	↑ 117	0 - 88	U/L
BUN	10.2	11.2	14.2	11.6	11.9	6.0 - 26.0	mg/dL
CREA	0.9	0.8	0.6	0.6	0.7	0.4 - 1.6	mg/dL
#GLOB	4.3	3.7	4.3	3.6	3.3	2.5 - 4.5	g/dL
#UREA	-	24.8	30.4	24.8	25.5	12.8 - 55.6	mg/dL
#A/G	-	↓ 0.8	↓ 0.6	↓ 0.8	↓ 1.0	2.5 - 4.5	
#B/C	-	14.0	↑ 23.7	19.3	17.0	13.0 - 20.0	

Fuente: Laboratorio Clínico Veterinario Novavet, 2020.



**Tabla 3.** Resultados de panel hepático del 11 de abril y 14 y 26 de mayo.

## REPORTE DE RESULTADO PANEL HÍGADO

PACIENTE	OZZY	SEXO	MACHO
ESPECIE	CANINO	EDAD	11 AÑOS
RAZA	JACK RUSELL		
PROPIETARIO	ANDREA ACOSTA		

Analito	Resultado 11-04	Resultado 14-05	Resultado 26-05	Rango	Unidad
ALB	2.8	3.2	3.1	2.6 - 4.6	g/dL
TP	6.0	6.5	6.3	5.2 - 8.2	g/dL
ALP	↑ 1150	↑ 435	↑ 353	0 - 212	U/L
ALT	↑ 208	↑ 104	83	0 - 88	U/L
AST	31	↑ 65	21	0 - 50	U/L
GGT	↑ 16	<10	<10	0 - 10	U/L
TBIL	< 0.4	<0.4	<0.4	0.0 - 0.9	mg/dL
BUN	10.5	14.3	12.7	6.0 - 26.0	mg/dL
#GLOB	3.2	3.3	3.2	2.2 - 4.6	g/dL
#UREA	22.5	30.6	27.2	12.8 - 55.6	mg/dL
#A/G	↓ 0,9	↓ 1.0	↓ 1.0	2.5 - 4.5	

Fuente: Laboratorio Clínico Veterinario Novavet, 2020.

**Tabla 4.** Resultados de parcial de orina del 29 de marzo.

## REPORTE DE RESULTADOS PARCIAL DE ORINA

FECHA	29 de marzo	RAZA	Jack Russell
PACIENTE	Ozzy	PROPIETARIO	Andrea Acosta
ESPECIE	Canino	SEXO	Macho
COLOR	Rojo	EDAD	11 años
ASPECTO	Turbio	EVALUACION DEL SEDIMENTO	
GLU	-	BACTERIAS (+)	++
BIL	++	LEUCOCITOS (#/C)	0-3/C
KET	-	HEMATIES (+)	++
BLO	++++	CEL. EPIT BAJAS (#/C)	2-5/C
PH	9	CEL. EPIT ALTAS (#/C)	0-5/C
PRO	++	CRISTALES (+)	NEGATIVO
URO	-	CILINDROS	NEGATIVO
NIT	-	MOCO (+)	+
LEU	+		
DU	1,015		

Fuente: Laboratorio Clínico Veterinario Novavet, 2020.

Resultado válido únicamente para la muestra analizada

**Tabla 5.** Resultados de coprológico del 29 de marzo.

REPORTE DE RESULTADO COPROLOGICO			
Fecha	29/03/2020		
Paciente	OZZY	Edad	11 AÑOS
Especie	CANINO	Sexo	MACHO
Raza	JACK RUSSELL TERRIER		
Propietario	ANDREA ACOSTA		
RESULTADOS MUESTRA ANALIZADA			
Parasitología	Resultado		
<b>1. EXAMEN FISICO</b>			
Color	CAFÉ		
Olor	FÉTIDO		
Consistencia	BLANDA		
<b>2. EXAMEN MICROSCOPICO</b>			
Fibras vegetales	+++		
Moco	+++		
Hematis	++		
Pigmentos Biliares	++		
Flora bacteriana	MUY AUMENTADA		
Levaduras	-		
Almidon	-		
<b>3. PARASITOS</b>			
Giardia adulta	-		
Quistes de Giardia	++		
Quistes de Coccidia	-		
Quistes de Amebas sp	-		
Huevos de Isospora	-		
Quistes de Toxocara sp	-		
Resultado válido únicamente para la muestra procesada			

Fuente: Laboratorio Clínico Veterinario Novavet, 2020.

El 31 de marzo se encuentra alerta el paciente, al examen clínico se evidencian MM ictéricas, no presentó episodios de vómito y se administra medicación previamente instaurada, sin embargo, sigue suspendida la medicación oral. Se toma muestra para cuadro hemático y química sanguínea de control (Tabla 1 y 2).

Para el 01 de abril el manejo del paciente se complica, se requiere uso de bozal para medicar. Recibió alimento a la propietaria. Debido a que el paciente ya no es manejable se

decide enviar a casa bajo alta ambulatoria. Fue dado de alta con la siguiente medicación, LIV 52 cada 12 horas durante 1 mes, Ursacol cada 12 horas durante 7 días, Pedialyte cada hora, Metadoxina 1 galleta cada 12 horas durante 1 mes, Ampicilina cada 12 horas durante 5 días, alimento Vet Life Hepatic.

El 02 de abril de 2020 ingresó paciente para administrar dosis de Vitamina K SC, propietaria reporta que ha comido bien y ha estado bien de ánimo. Se programa control para toma de muestra de sangre.

El 04 de abril de 2020 se tomó muestra para control de química sanguínea y hemograma. Encontrando disminución en valores de ALT y ALP. (Tabla 2)

Nuevamente regresa el 11 de abril de 2020 para toma de muestras. Se realiza perfil hepático, encontrado disminución de estas respecto a los valores del 04 de abril. (Tabla 3)

El 15 de abril ingresa paciente a consulta en la Clínica Veterinaria Novavet. Como motivo de consulta: presenta nuevamente coloración amarilla en la piel, no recibe alimento ni toma agua. Al examen clínico general presentó T° 37.7 centígrados (C°), FC: 120 lpm, FR: 40 rpm, MM ictéricas, DH: <5% y actitud alerta. Se instaura medicación anteriormente usada y se agrega mezcla de fármacos de laboratorios Heel (Nuxeel, Ubichinon, coenzyme, traumeel y flamosin 1 ml c/u BID hasta terminar el producto.

El día 16 y 17 de abril de 2020 el paciente se encuentra alerta, con buen apetito y bebe agua a voluntad, persiste ligera ictericia en mucosas. Se administra medicación previamente instaurada.

Nuevamente se envía a casa bajo observación con la receta anterior y se adicionó terapia de Heel hasta terminar el producto y se programa control para el 20 de abril.

El 21 de abril de 2020 paciente asiste a exámenes de control. No se observan MM ictericas, persiste aumento de ALT y ALP respecto a los valores anteriores. (Tabla 2).

Se continúa monitorizando las enzimas elevadas, nuevamente se toman exámenes de control el 28 de abril de 2020 (Tabla 2), 14 de mayo de 2020 y 26 de mayo de 2020 (Tabla 3). Se evidencia disminución progresiva en valores de ALT y ALP. Finalmente, la ALT se encuentra en valores de referencia mientras que la ALP se encuentra levemente aumentada.

## DISCUSIÓN

En el paciente Ozzy, se pueden correlacionar cada uno de los signos clínicos, con lo que reporta la literatura para explicar la fisiopatología del proceso que fue diagnosticado, con lo observado en el animal.

La principal fuente de proteínas hemo son los eritrocitos seniles; sin embargo, se pueden encontrar en pequeñas cantidades en los sistemas enzimáticos del hígado que contienen grupo hemo y la mioglobina. En el bazo y la médula ósea, se lleva a cabo

el proceso de fagocitosis mediado por las células del sistema fagocítico mononuclear. La hemo oxigenasa abre el anillo de la protoporfirina de la hemoglobina y se forma la biliverdina que a su vez se reduce por acción de la biliverdina reductasa a bilirrubina no conjugada (liposoluble), que se libera a la circulación, donde se une a la albúmina para su transporte a las membranas hepáticas sinusoidales. Para facilitar su excreción, se modifica su estructura química agregando hidratos de carbono para aumentar su hidrosolubilidad y da como resultado la bilirrubina conjugada, que, a su vez, se almacena en la vesícula biliar hasta que se libera en el duodeno. (Couto, 2010). De esta manera, la ictericia en este paciente se puede explicar por dos vías: hepática, debido a la necrosis hepatocelular, la cual impide la conjugación y excreción hacia los canalículos biliares y que fue demostrada mediante la elevación de ALT y presuntamente infringida por el metronidazol y por otro lado, pos hepática ya que en el paciente se encontró elevación de FAS, lo que puede explicarse por la disminución de la excreción biliar, vía colédoco, lo que produce una colestasis causada por la inflamación e incluso por la posible existencia de enfermedad hepática pre existente.

Por otro lado, el vómito se puede explicar mediante la estimulación nerviosa del centro del vómito a través de la vía vagal y simpática mediante estímulos aferentes provenientes del sistema hepatobiliar. Los procesos inflamatorios, isquémicos o que ocluyen estas estructuras, generan impulsos que son dirigidos por vía vagal y simpática activando el centro del vómito. (Feldman y Ettinger, 2007).

Sin embargo, el centro del vómito recibe impulsos aferentes viscerales procedentes de estómago, intestino, mesenterio y peritoneo. (Montoro, S.F.). De acuerdo con lo anterior, los diferentes episodios de vómito en este paciente están relacionados con los procesos inflamatorios hepatobiliares y adicionalmente por la gastroenteritis parasitaria y bacteriana presente.

Según Couto (2010) la colestasis localizada resulta de la obstrucción del conducto cístico de salida de la vesícula biliar independientemente de la causa o si hay bloqueo de uno de los conductos biliares hepáticos presentes en el hígado. Ésta se puede correlacionar con hallazgos en la bioquímica sanguínea en la que se evidencia un aumento en la fosfatasa alcalina sérica. Se caracteriza por no presentar ictericia ya que el hígado conserva sus procesos fisiológicos en condiciones normales. La bioquímica sanguínea en el paciente demuestra niveles marcadamente aumentados de ALP y las imágenes ecográficas son sugerentes de lodo biliar y aumento en el tamaño de la vesícula biliar, estos hallazgos son sugerentes de colestasis previa.

Según Guzmán (2006), el CYP- 450 sufre cambios en la actividad enzimática tanto hepática como extrahepática frente a procesos inflamatorios e infecciosos. El hígado responde iniciando la síntesis de proteínas de fase aguda como respuesta a la inflamación sistémica. Al parecer, las citocinas involucradas en la reducción de la actividad del CYP-450 mediante la inhibición en la expresión enzimática, son el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , el antígeno CD14 e interleucina 6. De acuerdo con lo

anterior, el metabolismo del metronidazol se hace más lento, los metabolitos reactivos permanecen en sangre más tiempo generando permanentemente una lesión hepatocelular desencadenando los signos en el paciente.

En perros con enfermedad hepatobiliar, la hemorragia puede ser un signo presente. (Couto, 2010). La mayoría de los factores de coagulación, anticoagulación y la fibrinólisis se sintetizan y/o eliminan por el hígado. Adicionalmente, es sitio de activación de los factores II, VII, XI, X proteína C dependiente de la vitamina K (VK). Sin embargo, con una enfermedad hepatobiliar puede presentarse hipocoagulabilidad y como consecuencia, mayor tendencia a presentar sangrados. (Webster, 2016). Esto coincide con los signos de hematuria y hematoquecia, sin embargo, cursaba con infección urinaria y gastroenteritis bacteriana y parasitaria que igualmente pueden manifestarse con sangrado, lo que pudo complicar el cuadro clínico.

Cortada (2006) reporta que los compuestos nitroimidazólicos, al sufrir procesos de reducción enzimática del grupo nitro, origina intermediarios reactivos los cuales son responsables de la citotoxicidad y potencial mutagénico. Adicionalmente, reporta que la muerte celular es de tipo apoptótica. Esto confirma que, aunque el metronidazol sea considerado como seguro y como medicamento esencial, tiene la capacidad de generar hepatotoxicidad especialmente en pacientes susceptibles como en el presente caso.

Ruiz (2000) menciona factores fisiológicos que modifican la acción de los fármacos, algunos de ellos incluyen: edad, nutrición, sexo, condición corporal y susceptibilidad individual a los fármacos. Por otro lado, Otero (2002) propone como factores de riesgo la edad, factores genéticos, enfermedades concomitantes y hepatopatía previa. De acuerdo con lo anterior, el paciente presentaba una susceptibilidad mayor ya que es de edad avanzada (11 años) y presentaba una hepatopatía previa que fue detectada en la ecografía abdominal, sugerente de colestasis.

Según el estudio realizado por Kotacherry T et al. (2014) en ratas con Tetracloruro de Carbono (CCl<sub>4</sub>), la Metadoxina ejerce un efecto antifibrótico mediante la disminución en la síntesis de procolágeno y fibronectina, actúa como potente antioxidante ya que restaura los niveles de glutatión, inhibe los factores de necrosis tumoral (TNF) y actúa en los sistemas colinérgicos, favoreciendo los procesos de vaciamiento de la vesícula biliar, dando como resultado un efecto colerético y colagogo. (Molina y Pacheco, 2016). En este paciente se usó como coadyuvante para la colestasis y también reducir los efectos tóxicos del proceso inflamatorio. Se observó un descenso progresivo tanto en la ALT como la ALP y la ictericia se resolvió progresivamente.

Idrovo (2003) plantea la lactulosa como parte fundamental del tratamiento para la encefalopatía hepática. Es un disacárido que no se absorbe en la mucosa intestinal, entra en contacto con las bacterias

colónicas donde se transforma en componentes ácidos orgánicos, provocando una disminución en el pH intestinal. Por lo tanto, disminuirá la absorción del amonio y los niveles en el sistema nervioso serán menores. Por otro lado, actúa como procinético y laxante osmótico favoreciendo así, la eliminación de la carga nitrogenada intestinal por medio de las heces. Aunque el paciente no tenía signos sugerentes de encefalopatía hepática, con el fin de evitar que llegase a este estado, se inició el tratamiento preventivo con lactulosa.

## CONCLUSIONES

Los fármacos tienen diferentes mecanismos de lesión celular, esto depende del fármaco, grado de susceptibilidad del paciente y factores fisiológicos y genéticos del individuo.

El Metronidazol es de prescripción frecuente en la práctica diaria y se considera como medicamento esencial y seguro. Sin embargo, de acuerdo con la revisión bibliográfica y los signos que presentó el paciente luego de su administración, es más fuerte la teoría de que este medicamento causó hepatotoxicidad e insuficiencia hepática aguda en este paciente.

Se demostró en este paciente que la Metadoxina en conjunto con la medicación instaurada, proporcionó una terapéutica balanceada y efectiva ya que las enzimas hepáticas y biliares disminuyeron favorablemente y los signos fueron resueltos en corto tiempo.

## REFERENCIAS

1. Bermúdez Duarte, P. M., & Rivera Rojas, J. A. (2019). Encuesta sobre el uso de la metadoxina en hepatopatías de pequeños animales en Colombia. *Revista de Medicina Veterinaria*, 1(37), 35–41. <https://doi.org/10.19052/mv.vol1.is37.4.11>.
2. Cortada, M. (2006). Cytotoxicity And P-Glycoprotein In Treatment With Nitroimidazoles. *Theoria*, vol. 15, núm. 2.
3. Couto, G. (2010). *Medicina Interna de Pequeños Animales*. Cuarta edición. Elsevier España, S.L.
4. Guzmán, V. (2006). El citocromo P-450 y la respuesta terapéutica a los antimaláricos, *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 19(1), 19(1), 9–22.
5. Idrovo. (2003). Encefalopatía hepática, *Rev Colomb Gastroenterol* 18(3), 163–167.
6. Kotacherry. T, Balakumaran. L, Mathew. P, Prasad. M, Prabhakar. B, Sood. A, Singh. S, Rao. N, Zargar. S, Bignamini. A. (2014) Metadoxine Versus Placebo for the Treatment of Non-alcoholic Steatohepatitis: A Randomized Controlled Trial, *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, Volume 4, Issue 2, Pages 94-100, ISSN 0973-6883, <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.03.041>. (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0973688314002187>)
7. Lawrence, Y. A. (2016). Laboratory Evaluation of the Liver Hepatic enzymes Bile acids Bilirubin Liver disease Ammonia. *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.005>
8. Molina, V. M., & Pacheco, C. (2016). Manejo terapéutico de lipidosis hepática felina por *Mycoplasma haemofelis*. *CES Medicina Veterinaria y Zootecnia*, 11(2), 103–114. <https://doi.org/10.21615/cesmvz.11.2.8>
9. Murray, R. K. (2010). *Harper Bioquímica Ilustrada*. Ed. McGraw-Hill. Page 621.
10. Otero, R. M. (2002). Hepatotoxicidad por fármacos, (60). *Revista Española de Reumatología Suplementos*, Volumen 1, Número 1.
11. Ruiz, J. (2001). Factores fisiológicos que modifican la acción de los fármacos en medicina veterinaria, *Rev Col Cienc Pec Vol. 14: 1, 2001* 14, 36–48.
12. Sumano, H. (2006). *Farmacología Veterinaria*. 3 Ed. McGraw-Hill.
13. Tejada, F. (2010). Hepatotoxicidad por Fármacos, 3(3), *Rev Clín Med Fam* 2010; 3 (–191).
14. Thawley, V. (2016). Acute Liver Injury and Failure Liver injury Liver failure Hepatic encephalopathy Coagulopathy. *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.010>
15. Webster, C. R. L. (2016). Hemostatic Disorders Associated with Hepatobiliary Disease Coagulation Liver Portal vein thrombosis Hyperfibrinolysis Hemorrhage. *Veterinary Clinics of NA: Small Animal Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2016.11.009>