

Palabras clave:

Rivaroxabán, hepatopatía, canina, anticoagulantes, inhibidor factor Xa

Keywords:

rivaroxaban, hepatopathy, canine, anticoagulant, factor Xa inhibitor

Caso clínico: Hepatopatía severa secundaria a la administración de rivaroxabán en un perro



Caso clínico:
**Hepatopatía severa
secundaria a la administración
de rivaroxabán en un perro**

<https://axoncomunicacion.net/caso-clinico-hepatopatia-grave-tras-la-administracion-de-rivaroxaban-en-un-perro/>



Allison P. Mosichuk, Candace Wimbish, Kristen Poplawski, Adam Birkenheuer, Karyn Harrell y Kursten V. Pierce *

Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh, NC, United States

Rivaroxaban, un inhibidor específico del factor anticoagulante comúnmente utilizado anticoagulante, se sabe que puede causar hepatotoxicidad y fallo hepático en humanos. Aunque el rivaroxabán se usa con frecuencia en medicina veterinaria, la hepatotoxicidad no se ha descrito previamente en perros. Este caso describe a un perro que desarrolló una severa hepatopatía después de la administración de rivaroxabán como tratamiento a un gran trombo arterial pulmonar. Una perra mestiza, esterilizada, de aproximadamente 6 años de edad desarrolló anorexia y letargia 9 días después de empezar la administración de rivaroxabán. Los análisis de laboratorio posteriores revelaron hepatopatía hepatocelular grave y se suspendió el rivaroxabán. Las pruebas adicionales no detectaron otra posible etiología subyacente, aunque la citología hepática podía ser consistente con lesión tóxica. Tanto la hepatopatía como los signos clínicos mejoraron al discontinuar el tratamiento con rivaroxabán. El tiempo de presentación, tipo de hepatopatía y tiempo de resolución fueron similares a los descritos en humanos. Este caso proporciona un precedente para abogar por un seguimiento mejor y más estrecho de los perros que reciben inhibidores del factor Xa. En casos de sospecha de hepatotoxicidad sin otra causa identificable, se debe realizar un análisis riesgo-beneficio y se debe considerar la interrupción de la administración de rivaroxabán y considerar medicamentos anticoagulantes alternativos.

Introducción

Rivaroxaban es un inhibidor específico del factor Xa utilizado en humanos para la prevención y el tratamiento de la trombosis (1,2). Los inhibidores del factor Xa se dirigen a la cascada de la coagulación tanto en la vía intrínseca como en la extrínseca, lo que lleva a la reducción de la trombina y, en última instancia, a la formación de coágulos (3). Rivaroxabán inhibe competitivamente el factor Xa libre y unido al coágulo, además de inhibir la actividad de la protrombina, siendo, de este modo, un potente anticoagulante oral (4). En humanos, rivaroxabán y otros inhibidores del factor Xa tienen muchas indicaciones aprobadas, incluida la reducción del accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular, el tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, y la profilaxis después de la cirugía (5). Aunque rivaroxabán es un anticoagulante eficaz, en humanos se han informado efectos adversos importantes, como sangrado, malestar abdominal, dolor de espalda, anorexia, fiebre e insuficiencia hepática (3, 6–9).

Rivaroxaban se prescribe "off-label" como anticoagulante en perros y gatos en medicina veterinaria (1,10). Los pacientes con un elevado riesgo de trombosis incluyen perros con anemia hemolítica inmuno-mediada (AHIM), nefropatía con pérdida de proteínas, dirofilariosis y cardiomiopatías en felinos. Sin embargo, hay otras muchas situaciones en las que está indicado el uso de fármacos antitrombóticos (10-12). Mientras hay muchos anticoagulantes que se utilizan en medicina veterinaria no existen recomendaciones basadas en la evidencia ni los protocolos de tratamientos específicos (13). En este momento, la dosis recomendada de rivaroxabán es de 1-2 mg/kg/día por vía oral en perros (13). Rivaroxaban parece ser seguro y





bien tolerado en perros con efectos adversos leves como pequeños sangrados y vómitos (1, 14, 15). Sin embargo, cabe señalar que la evidencia de seguridad y tolerancia general todavía es bastante limitada en pacientes veterinarios en comparación con los humanos debido al número limitado y al pequeño tamaño de las muestras de estos estudios. A diferencia de los humanos, aún no se ha informado de hepatotoxicidad por rivaroxabán en perros.

El presente artículo describe un caso de un perro que desarrolló hepatopatía grave después de la administración de rivaroxabán. No se identificó ninguna otra causa desencadenante de la hepatopatía, que se resolvió tras la interrupción del tratamiento.

Caso clínico

Una hembra, esterilizada, mestiza, de aproximadamente 6 años de edad y 21 kg de peso se presenta en el servicio de cardiología del Hospital Veterinario del Estado de Carolina del Norte para evaluar un soplo de reciente aparición y una cardiomegalia generalizada observada en radiografía (Día – 30; **Figura 1**). El soplo fue detectado por su veterinario habitual en chequeo anual 3 meses antes. Cuando se presentó en el hospital, el animal era asintomático. Había tenido un episodio de disnea caracterizado por un esfuerzo espiratorio significativo con un ratio respiratorio normal (32 respiraciones por minuto) aproximadamente 2 meses antes. Este episodio se resolvió en 2 horas sin ningún tratamiento. El perro había sido adoptado ya adulto aproximadamente 2 años antes sin conocimiento de su previa historia médica. En el momento de la adopción, el perro dio positivo en infección por el gusano del corazón (*Dirofilaria immitis*) y exposición a *Borrelia burgdorferi* y *Ehrlichia sp.* (*Ehrlichia canis*, *Ehrlichia ewingii* o *Ehrlichia chaffeensis*). El perro fue tratado en el momento de la adopción con un protocolo de tratamiento desconocido contra el gusano del corazón y desde entonces dio negativo. El perro también fue tratado con doxiciclina (dosis y duración desconocidas) por las exposiciones a *Borrelia* y *Ehrlichia*.

En la exploración física se escucha un soplo grado II-III/VI paraesternal derecho sistólico. Se realiza un ecocardiograma en el que se observa un moderado aumento del ventrículo derecho, regurgitación tricúspide (RT) moderada y moderada hipertensión pulmonar (gradiente de presión de RT -60 mmHg). El hallazgo más significativo fue una estructura hiperecoica de 1.5x5.5 cm en la zona distal de la arteria pulmonar principal y en la rama derecha (**Figura 2A**). Estos hallazgos ecográficos indican la realización de pruebas adicionales incluyendo análisis (hemograma, bioquímicas, urianálisis, ratio proteína-creatinina en orina e IDEXX Snap 4Dx Plus Test), tromboelastografía activada con caolín (TEG) y TC torácico y abdominal bajo anestesia. Los hallazgos laboratoriales alterados incluyeron una elevación moderada de alanina aminotransferasa (ALT 118 IU/L, RR 17-78 IU/L), moderada proteinuria (en tira de orina) y una moderada hipercolesterolemia (colesterol 498 mg/dL, RR 151-348 mg/dL) (**Tabla 1**). El perro fue persistentemente positivo a anticuerpos frente a *Borrelia burgdorferi* y *Ehrlichia sp.* Y fue negativo a anticuerpos frente a gusano del corazón. La TEG se encontró dentro del rango de referencia. En el TC se observaron trombos mineralizados en la

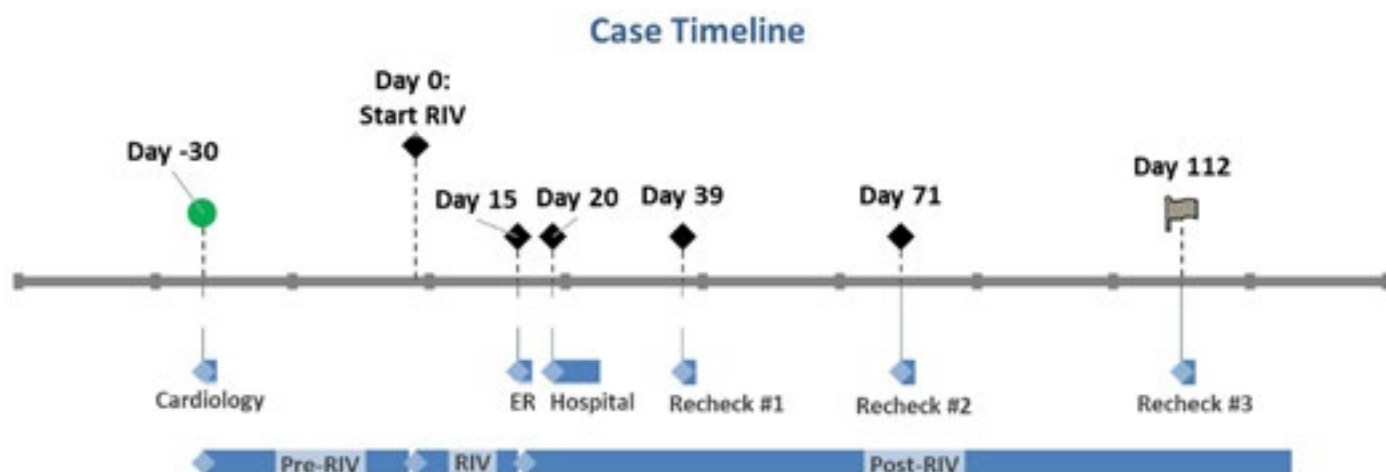


Figura 1. Cronología del caso donde el día 0 marca el día en que se inició rivaroxabán. El día 30 marca la cita inicial de cardiología del paciente. El día 15 marca la visita inicial a urgencias cuando se suspendió rivaroxabán. Los días 20 a 27 marcan la estancia hospitalaria del paciente. Los exámenes de revisión posteriores están marcados por los días 39, 71 y 112. RIV, Rivaroxaban.

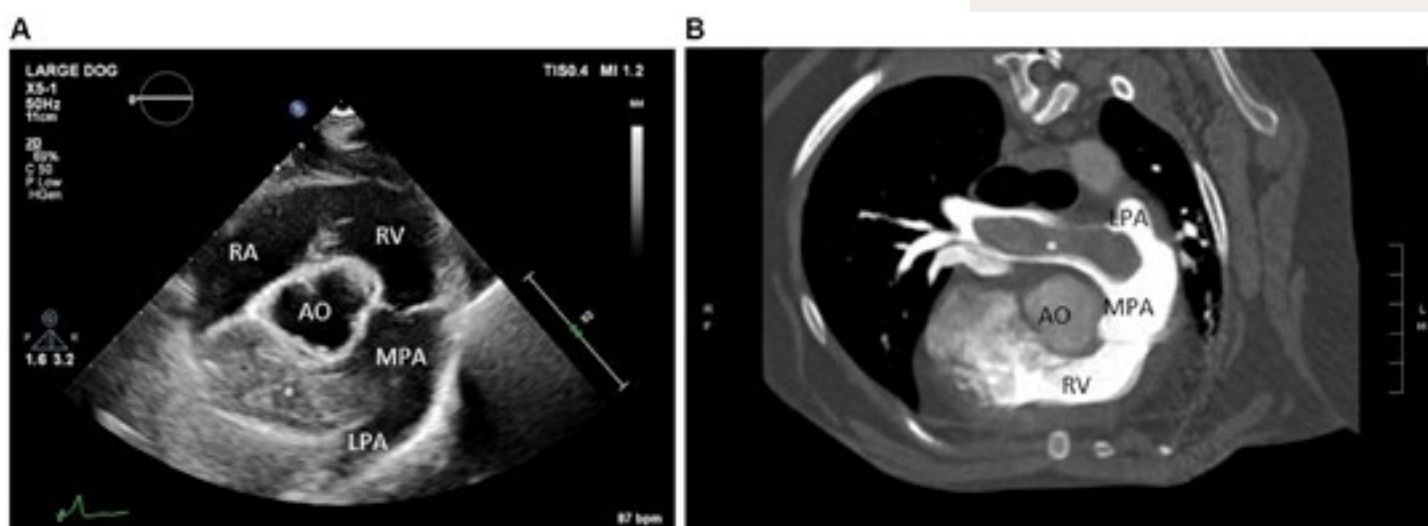


Figura 2. Imagen de ecocardiografía (vista de eje corto paraesternal derecho al nivel de la arteria pulmonar) y (B) imágenes de tomografía computarizada (vista transversal) que identifican un gran trombo dentro de la rama derecha de la arteria pulmonar. RA: aurícula derecha; RV: ventrículo derecho; MPA, arteria pulmonar principal; AO, aorta; LPA: rama izquierda de la arteria pulmonar; *trombo grande en la rama derecha de la arteria pulmonar.

arteria pulmonar derecha y trombos parcialmente oclusivos dentro de las arterias lobares caudal derecha, media derecha y caudal izquierda (**Figura 2B**). Se sospechó que la condición protrombótica subyacente era secundaria a su previamente diagnosticada enfermedad por el gusano del corazón. A la luz de su tromboembolismo pulmonar (TEP) actual y para la prevención de aparición de nuevos TEPs a la perra se le recetó clopidogrel (1,8 mg/kg VO cada 24 h), con planes de comenzar con rivaroxabán (0,5 mg/kg VO cada 12 h).

Tres días después de comenzar con clopidogrel (Día - 27), la perra desarrolló una diarrea severa persistente refractaria al manejo médico con dieta blanda y probióticos. Se retiró el clopidogrel después de haber administrado 7 dosis en total y la diarrea mejoró en aproximadamente 36 horas. Después de 7 días se probó con dosis reducidas de clopidogrel (0,9 mg/kg PO q24h); sin embargo, empezó

Blood biochemistry results														
Test	Day -177	Day -30	Day 15	Day 20	Day 21	Day 22	Day 24	Day 25	Day 27	Day 39	Day 71	Day 112	RR	Units
Glu	152	89	91	114	95	94	119	142	120	102	96	117	75-126	mg/dL
BUN	23	17	13	5	3	3	2	1	3	15	18	16	11-27	mg/dL
Creatinine	0.6	0.5	0.4	0.7	0.3	0.4	0.3	0.3	0.3	0.6	0.6	0.9	0.5-1.4	mg/dL
ALT	175	118	2,688	2035	1,664	1790	1,090	907	633	760	126	134	17-78	IU/L
ALP	125	39	320	445	450	515	415	392	438	335	65	55	9-88	IU/L
AST	~	29	401	~	299	336	100	87	86	~	24	~	16-42	IU/L
GGT	1	5	49	~	44	73	60	53	55	37	3	2	0-4	IU/L
Total bilirubin	0.2	<0.2	0.2	0.7	0.5	0.4	0.5	0.5	0.3	0.3	<0.2	0.1	0.0-0.2	mg/dL
Cholesterol	226	493	613	~	403	406	275	241	252	230	438	178	151-348	mg/dL
Albumin	2.7	3.8	3.8	4.2	3.5	3.4	3.3	3.3	3.2	3	3.7	2.6	3.2-4.3	g/dL

Days -177 and -30 are a previous annual labwork panel and cardiology workup, respectively. Days 15 and 20-27 were during the initial emergency visit and internal medicine hospitalization, respectively. Days 39, 71, and 112 were post-hospitalization follow-up values. The normal reference ranges and units of measurement are provided. RR, Reference range; Glu, Glucose; BUN, Blood urea nitrogen; ALT, Alanine transaminase; ALP, Alkaline phosphatase; AST, Aspartate aminotransferase; and GGT, Gamma-glutamyltransferase.

TABLA 1 Resultados seriados de la bioquímica sérica, siendo el día 0 cuando se inició el tratamiento con Rivaroxabán.

Los días -177 y -30 son un panel de análisis de laboratorio anual previo y un estudio de cardiología, respectivamente. Los días 15 y 20 a 27 fueron durante la visita inicial de emergencia y la hospitalización por medicina interna, respectivamente. Los días 39, 71 y 112 fueron valores de seguimiento poshospitalización. Se proporcionan los rangos de referencia normales y las unidades de medida. RR, rango de referencia; Glu, Glucosa; BUN, nitrógeno ureico en sangre; ALT, alanina transaminasa; ALP, fosfatasa alcalina; AST, aspartato aminotransferasa; y GGT, gamma-glutamyltransferasa.

de nuevo con una diarrea severa 4 días después. En ese momento, se retiró definitivamente clopidogrel (Día - 7). No se obtuvieron analíticas durante este periodo. No se empezó a administrar inmediatamente rivaroxabán debido al retraso en que el propietario recibiera la medicación. A la perra se le administró la primera dosis (0,5 mg/kg PO q12h) de rivaroxabán 30 días después de su presentación en el servicio de cardiología y 7 días después de la dosis final de clopidogrel (Día 0; **Figura 1**).

En la nueva revisión programada 5 días después de comenzar con rivaroxabán (Día 5), la perra estaba bien en casa sin signos respiratorios recurrentes, diarrea resuelta y sin efectos adversos observados. En la ecocardiografía de esta visita se observaron hallazgos similares a los anteriores (tamaño estático del trombo de la arteria pulmonar derecha). Se continuó la administración de rivaroxabán a las mismas dosis y se citó para otra revisión en 2 meses.

La perra se presentó de nuevo en servicio de urgencias del Hospital Veterinario del Estado de Carolina del Norte 10 días después de la visita anterior en cardiología presentando hiporexia progresiva y letargia (Día 15; **Figura 1**). Estos signos habían empezado aproximadamente 6 días antes (Día 9) después de recibir 19 dosis en total de rivaroxabán. En el examen físico no hubo cambios remarcables. Los análisis de laboratorio (hemograma y perfil bioquímico) que se realizaron mostraron revelaron una elevación severa de ALT de 2.688 IU/L (RR 17-78 IU/L; **tabla 1**). Se realizó una ecografía abdominal por un técnico en imagen certificado que no reportó ninguna anomalía. El propietario eligió la atención ambulatoria. Se empezó



con maropitant (2 mg/kg PO q24h) y se retiró rivaroxabán debido a la preocupación sobre la hepatotoxicidad del rivaroxabán. El maropitant fue administrado preventivamente para evitar las náuseas, aliviar el dolor visceral y con la esperanza de que mejorara la ingesta de alimento.

La perra continuó anoréxica en casa y se volvió a presentar en el servicio de urgencia del hospital veterinario para pequeños animales del estado de Carolina del Norte, 5 días después de su visita previa a urgencias (Día 20; **Figura 1**). No habían aparecido signos clínicos adicionales. Se repitió la analítica que mostró que la hepatopatía persistía (ALT 2035 IU/L; bilirrubina total 0,7 mg/dL, **tabla 1**). Se hospitalizó al animal y fue transferido al servicio de medicina interna del Hospital Veterinario del estado de Carolina del Norte a la mañana siguiente. La perra permaneció hospitalizada durante 7 días (días 21-27) y se fueron repitiendo los perfiles bioquímicos durante la hospitalización (**tabla 1**).

Se realizaron pruebas adicionales durante la hospitalización del paciente, incluidos un perfil de coagulación, TEG, ácidos biliares, amoníaco, repetición de la ecografía hepática, citología hepática/biliar, cultivo de bilis y serología y PCR para leptospirosis. El perfil de coagulación y TEG indicaron una trombocitopenia moderada sin evidencia de hipercoagulabilidad. Los ácidos biliares preprandiales y el amoníaco se encontraban dentro de los límites de referencia. La nueva ecografía abdominal continuó sin mostrar cambios evidentes en el hígado y se realizó aspirado de parénquima hepático y bilis de la vesícula. La muestra de bilis no fue citológicamente remarcable. La citología hepática fue evaluada por un patólogo clínico certificado, observando atipia hepatocelular con cambios en el glucógeno vacuolar, más consistentes con toxicidad, neoplasia hepática o regeneración. No se obtuvo crecimiento en el cultivo de bilis y la serología y PCR para detectar leptospirosis no indicaron infección previa o actual.

Durante la hospitalización, fue mantenida con 50 mL/kg/día de ClNa al 0,45% con adición de ClK, intravenoso. Recibió ondansetron (0,5 mg/kg IV q8h), maropitant (1 mg/kg IV q24h) y capromorelin (3 mg/kg PO q24h) para las náuseas, prevención del vómito, aliviar dolor visceral con su potencial beneficio y estimular el apetito, respectivamente. También se comenzó con N-acetilcisteína (140 mg/kg IV dosis inicial y después 70 mg/kg IV q6h) y ursodiol (5 mg/kg PO q12h) para el soporte hepático. Después de obtener los resultados del aspirado de hígado y bilis, también se iniciaron enrofloxacin (10 mg/kg IV cada 24 h) y ampicilina/sulbactam (30 mg/kg IV cada 8 h) en el cuarto y quinto día de hospitalización, respectivamente (días 24 y 25). Debido a la anorexia continuada a pesar del tratamiento actual contra las náuseas, se aumentó la dosis de ondansetron (1 mg/kg IV cada 8 h) y se inició una infusión continua de metoclopramida (dosis de carga de 1 mg/kg IV y luego 2 mg/kg/día IV).

Con el tiempo, los valores hepáticos mejoraron (**tabla 1**); sin embargo, la perra continuó con anorexia. Se colocó una sonda nasogástrica y la alimentación por esta vía fue bien tolerada. El apetito de la perra fue mejorando lentamente y cuando le dieron el alta, comía pequeñas cantidades. En el momento del alta, el séptimo día



de hospitalización, los valores hepáticos habían mejorado significativamente (ALT 600; bilirrubina total 0,3; **Tabla 1**). La perra fue dada de alta con trazodona, gabapentina, ondansetron, denamarina, mirtazapina y amoxicilina/ácido clavulánico. El apetito del animal empezó a mejorar en casa; sin embargo, el propietario no pudo administrar ninguno de los medicamentos recetados. Los análisis repetidos con su veterinario habitual, la semana después del alta, mostraron valores estáticos a levemente mejorados (Día 39; **Figura 1; Tabla 1**).

El paciente regresó al servicio de cardiología del Hospital Veterinario del Estado de Carolina del Norte el día 71 para un chequeo ecocardiográfico (**Figura 1**). Su apetito había mejorado considerablemente y, por otra parte, se encontraba bien. En el perfil bioquímico realizado se observó una mejora significativa de los valores hepáticos (**tabla 1**). Su ecocardiografía no había cambiado con respecto a las realizadas anteriormente.

Los análisis realizados el Día 112 revelaron que los valores hepáticos habían regresado a la normalidad (**Figura 1; Tabla 1**). Desafortunadamente, la perra desarrolló un fallo cardíaco congestivo derecho secundario a hipertensión pulmonar progresiva y tuvo que empezar tratamiento con furosemida, pimobendan y espironolactona.

Discusión

Rivaroxaban, un medicamento de humana, inhibidor específico del factor Xa, se usa en perros en estados de hipercoagulabilidad provocados por una variedad de etiologías (1,11,12). Basándonos en estudios recientes y la experiencia clínica, rivaroxabán parece ser seguro y efectivo en perros, con efectos adversos mínimos (1,14,16). Sin embargo, investigaciones adicionales, ensayos controlados y/o reportes farmacológicos son necesarios debido al limitado número de estudios y tamaño de las muestras que existen en la actual literatura veterinaria. Los efectos adversos notificados incluyen leve sangrado y vómitos (14). A pesar de las numerosas publicaciones en humana sobre la toxicidad hepática después de la administración de rivaroxabán u otros inhibidores del factor Xa, similares hallazgos no se han transmitido aún en medicina veterinaria (6-8, 17-19). Es importante señalar que, aunque la información existe en la literatura de medicina humana, la hepatotoxicidad producida por los inhibidores del factor Xa es un evento relativamente raro.

El mecanismo exacto del daño hepático inducido por rivaroxabán en personas es desconocido actualmente y se han propuesto mecanismos como toxicidad directa, idiosincrasia o mecanismos inmunológicos (6,9,20). En personas con hepatotoxicidad aguda por rivaroxabán, lo que más frecuentemente se observa es hepatopatía hepatocelular, aunque se han descrito también colestasis y hepatopatías mixtas (6,7,21). En un estudio, más del 55% de casos de hepatotoxicidad inducida por inhibidores del factor Xa se caracterizaron como hepatocelulares (7). El perro de este caso desarrolló al principio una hepatopatía hepatocelular severa con hallazgos citológicos compatibles con daño hepático. En los estudios en humanos, la elevación de la bilirrubina total es frecuente en los casos de hepatotoxicidad inducida por rivaroxabán (7,21,22). Aunque de forma

moderada, la bilirrubina total del presente caso llegó a elevarse a lo largo de la hepatopatía y mejoró después de suspender el tratamiento con rivaroxabán.

El perro, en este caso, desarrolló una hepatopatía que se notó por primera vez en los análisis a los 15 días de comenzar rivaroxabán. Los signos clínicos de anorexia y letargia empezaron aproximadamente 6 días antes (Día 9). Licata et al. (7) describieron el tiempo desde la iniciación del tratamiento y la aparición de daño hepático en un rango de 2 a 180 días, con una media aproximada de 15 días, igual que en nuestro caso. El indicador más específico de que la hepatopatía fue causada por rivaroxabán fue que la mejoría que se produjo después de suspender su administración (6,23,24). Mientras que los datos sobre el tiempo de resolución de las alteraciones analíticas son limitados, se han descrito múltiples casos con significativa mejoría de los valores de encimas hepáticas 2-4 semanas después de interrumpir el tratamiento con rivaroxabán (6, 22-25). En el perro mencionado, la hepatotoxicidad se resolvió por completo 8 semanas después que suspender el tratamiento, pero se observó una mejoría significativa a las 4 semanas. La posibilidad de una hepatopatía subclínica preexistente que alterara el metabolismo y eliminación del fármaco dando como resultado un incremento en la propensión a presentar hepatotoxicidad, no puede ser del todo excluida.

Mientras que todos los inhibidores del factor Xa se han visto implicados en cuadros de hepatotoxicidad, rivaroxabán puede ser el más común, de acuerdo a los estudios más recientes (6,18,19,21,26). En uno de los casos notaron una mejoría de la hepatotoxicidad después de la interrupción del tratamiento con rivaroxabán y de empezar con apitaxaban, otro inhibidor del factor Xa (22). Otro artículo mostró hallazgos similares cuando se cambió al paciente de rivaroxabán a tinzaparin (27). Debido a la falta de datos generales respecto al uso de inhibidores del factor Xa en medicina veterinaria, No sabemos si los pacientes que experimentan hepatotoxicidad inducida por rivaroxabán podrían tolerar otro fármaco de esta clase. Cambiar a los perros afectados a otro inhibidor del factor Xa podría ser una alternativa válida de tratamiento. En este caso, después de comentarlo con el cliente, se eligió no utilizar alternativas antitrombóticas debido a que no se disponía de una evidencia diagnóstica de que el paciente, en ese momento, se encontrara en un estado de hipercoagulabilidad y el propietario estaba reacio debido a los potenciales efectos adversos.

Mientras que la hepatotoxicidad secundaria a rivaroxabán fue nuestra prioridad como el diferencial más probable en este paciente, no se pueden excluir completamente otras etiologías. A esta perra se le administraron antibióticos durante su hospitalización lo cual pudo haber contribuido a una mejoría en los valores de las enzimas hepáticas en el caso de que la elevación fuera secundaria a hepatitis bacteriana o colangiohepatitis. Vale la pena señalar que las enzimas hepáticas habían empezado a mejorar antes de empezar con cualquier terapia, incluyendo los antibióticos y que no hubo evidencia de infección en la citología o el cultivo. La perra continuó mejorando en casa a pesar de que el propietario no pudo administrar la medicación, lo que refuerza el diagnostico presuntivo de hepatotoxicidad





inducida por rivaroxabán. Aunque no se informó de la exposición a otras toxinas, no puede ser completamente excluida. De forma ideal, otros diagnósticos adicionales hubieran incluido la biopsia hepática que hubiera reforzado aún más el diagnóstico. Desafortunadamente, esta prueba no estaba clínicamente indicada debido a la mejoría del paciente y a que no era económicamente factible por parte del propietario.

Aunque no sea el foco principal de este artículo, es importante clínicamente conocer que la polifarmacia puede aumentar el riesgo de interacciones farmacológicas y que el maropitant puede ser sobre prescrito en medicina veterinaria para perros que carecen de signos gastrointestinales (29). La seguridad y utilidad de cada intervención terapéutica y farmacológica debe ser considerada cuidadosamente.

Conclusión

Según el conocimiento del autor, este es el primer caso publicado de sospecha de hepatotoxicidad inducida por rivaroxabán en un perro. Este caso provee de precedentes para defender la estrecha monitorización de los perros que reciban inhibidores del factor Xa. Los perros que reciban rivaroxabán deben ser monitorizados en cuanto a signos clínicos y cambios analíticos compatibles con hepatotoxicidad. En casos de sospecha de hepatotoxicidad sin otra causa identificable, deber realizarse un análisis riesgo-beneficio y suprimir la medicación con rivaroxabán considerando otras opciones antitrombóticas.

Otra información

Declaración de disponibilidad de datos

Las contribuciones originales presentadas en el estudio se incluyen en el artículo/material complementario; más consultas pueden dirigirse al autor correspondiente.

Declaración de Ética

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del dueño del perro para la publicación de este caso.

Contribuciones de autor

AM: Conceptualización, Tratamiento de datos, Análisis oficial, Investigación, Metodología, Administración de proyectos, Recursos, Software, Validación, Visualización, Redacción– borrador original, Redacción– revisión y edición. CW: Conceptualización, Tratamiento de datos, Análisis oficial, Investigación, Metodología, Administración de proyectos, Recursos, Software, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción– borrador original, redacción – revisión y edición. KP: Conceptualización, Tratamiento de datos, Análisis oficial, Investigación, Metodología, Proyecto administración, Recursos, Software, Supervisión, Validación, Visualización, Escritura – borrador original, Escritura – revisión y edición. AB: Conceptualización, Tratamiento de datos, Análisis oficial, Investigación, Metodología, Administración de proyectos, Recursos, Software, Supervisión, Validación, Visuali-



zación, Redacción – borrador original, redacción: revisión y edición. KH: Conceptualización, Tratamiento de Datos, Análisis oficial, Investigación, Metodología, Proyecto administración, Recursos, Software, Supervisión, Validación, Visualización, Escritura – borrador original, Escritura – revisión y edición. KVP: Conceptualización, Tratamiento de datos, Análisis oficial, Investigación, Metodología, Administración de proyectos, Recursos, Software, Supervisión, Validación, Visualización, Escritura – borrador original, redacción: revisión y edición.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido apoyo financiero para la investigación, autoría y/o publicación de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que la investigación se ha llevado a cabo sin relaciones comerciales o financieras que pudieran interpretarse como un posible conflicto de intereses.

Nota del editor

Todas las afirmaciones expresadas en este artículo son exclusivamente las de los autores y no representan necesariamente las de sus organizaciones afiliadas ni las del editor, los redactores y los revisores. Cualquier producto que pueda evaluarse en este artículo, ni las afirmaciones que pueda hacer su fabricante, no está garantizado ni respaldado por el editor.

Referencias

1. Conversy, B, Blais, MC, Dunn, M, Gara-Boivin, C, and Del Castillo, JRE. Anticoagulant activity of oral rivaroxaban in healthy dogs. Vet J. (2017) 223:5–11. doi: 10.1016/j.tvjl.2017.03.006
2. Kvasnicka, T, Malikova, I, Zenahlikova, Z, Kettnerova, K, Brzezakova, R, Zima, T, et al. Rivaroxaban—metabolism, pharmacologic properties and drug interactions. Curr Drug Metab. (2017) 18:636–42. doi: 10.2174/1389200218666170518165443
3. Turpie, AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. Arterioscler Thromb Vasc Biol. (2007) 27:1238–47. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.139402
4. Samama, MM. The mechanism of action of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—compared with other anticoagulants. Thromb Res. (2011) 127:497–504. doi: 10.1016/j.thromres.2010.09.008
5. McCarty, D, and Robinson, A. Factor Xa inhibitors: a novel therapeutic class for the treatment of nonvalvular atrial fibrillation. Ther Adv Cardiovasc Dis. (2016) 10:37–49. doi: 10.1177/1753944715605011
6. Liakoni, E, Rätz Bravo, AE, and Krähenbühl, S. Hepatotoxicity of new Oral anticoagulants (NOACs). Drug Saf. (2015) 38:711–20. doi: 10.1007/s40264-015-0317-5
7. Licata, A, Puccia, F, Lombardo, V, Serruto, A, Minissale, MG, Morreale, I, et al. Rivaroxaban-induced hepatotoxicity: review of the literature and report of new cases. Eur J Gastroenterol Hepatol. (2018) 30:226–32. doi: 10.1097/MEG.0000000000001030
8. Caldeira, D, Barra, M, Santos, AT, de Abreu, D, Pinto, FJ, Ferreira, JJ, et al. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: systematic review and meta-analysis. Heart. (2014) 100:550–6. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305288



Caso clínico:
**Hepatopatía severa
secundaria a la administración
de rivaroxabán en un perro**

Referencias

9. LiverTox (2012). Clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
10. deLaforcade, A, Bacek, L, Blais, MC, Goggs, R, Lynch, A, and Rozanski, E. Consensus on the rational use of Antithrombotics in veterinary critical care (CURATIVE): domain 1-defining populations at risk. *J Vet Emerg Crit Care.* (2019) 29:37–48. doi: 10.1111/vec.12797
11. deLaforcade, A, Bacek, L, Blais, MC, Boyd, C, Brainard, BM, Chan, DL, et al. 2022 update of the consensus on the rational use of Antithrombotics and Thrombolytics in veterinary critical care (CURATIVE) domain 1-defining populations at risk. *J Vet Emerg Crit Care.* (2022) 32:289–314. doi: 10.1111/vec.13204
12. Goggs, R, Bacek, L, Bianco, D, Koenigshof, A, and Li, RHL. Consensus on the rational use of Antithrombotics in veterinary critical care (CURATIVE): domain 2-defining rational therapeutic usage. *J Vet Emerg Crit Care.* (2019) 29:49–59. doi: 10.1111/vec.12791
13. Blais, MC, Bianco, D, Goggs, R, Lynch, AM, Palmer, L, Ralph, A, et al. Consensus on the rational use of Antithrombotics in veterinary critical care (CURATIVE): domain 3-defining antithrombotic protocols. *J Vet Emerg Crit Care.* (2019) 29:60–74. doi: 10.1111/vec.12795
14. Sharp, CR, deLaforcade, AM, Koenigshof, AM, Lynch, AM, and Thomason, JM. Consensus on the rational use of Antithrombotics in veterinary critical care (CURATIVE): domain 4-refining and monitoring antithrombotic therapies. *J Vet Emerg Crit Care.* (2019) 29:75–87. doi: 10.1111/vec.12794
15. Evans, LA, Tansey, C, Wiebe, M, Sloan, CQ, Patlogar, JE, Northcutt, S, et al. A prospective evaluation of rivaroxaban on haemostatic parameters in apparently healthy dogs. *Vet Med Sci.* (2019) 5:317–24. doi: 10.1002/vms3.161
16. Tracy, AL, Goggs, R, Brooks, MB, and Lynch, AM. Clinical features and posttreatment monitoring of dogs administered rivaroxaban (2018–2020): 19 cases. *J Vet Emerg Crit Care.* (2022) 32:629–36. doi: 10.1111/vec.13199
17. Russmann, S, Niedrig, DF, Budmiger, M, Schmidt, C, Stieger, B, Hürlimann, S, et al. Rivaroxaban postmarketing risk of liver injury. *J Hepatol.* (2014) 61:293–300. doi: 10.1016/j.jhep.2014.03.026
18. Björnsson, HK, Gudmundsson, DO, and Björnsson, ES. Liver injury caused by oral anticoagulants: a population-based retrospective cohort study. *Liver Int.* (2020) 40:1895–900. doi: 10.1111/liv.14559
19. Raschi, E, Poluzzi, E, Koci, A, Salvo, F, Pariente, A, Biselli, M, et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. *Br J Clin Pharmacol.* (2015) 80:285–93. doi: 10.1111/bcp.12611
20. Peverelle, M, Asadi, K, and Sinclair, M. Drug-induced liver failure due to rivaroxaban. *Ann Hematol.* (2018) 97:2267–8. doi: 10.1007/s00277-018-3364-z
21. Watkins, PB, Desai, M, Berkowitz, SD, Peters, G, Horsmans, Y, Larrey, D, et al. Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH): application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery. *Drug Saf.* (2011) 34:243–52. doi: 10.2165/11586600-000000000-00000
22. Anastasia, EJ, Rosenstein, RS, Bergsman, JA, and Parra, D. Use of apixaban after development of suspected rivaroxaban-induced hepatic steatosis; a case report. *Blood Coagul Fibrinolysis.* (2015) 26:699–702. doi: 10.1097/MBC.0000000000000363
23. Lambert, A, Cordeanu, M, Gaertner, S, Nouri, S, Alt, M, and Stephan, D. Rivaroxaban-induced liver injury: results from a venous thromboembolism registry. *Int J Cardiol.* (2015) 191:265–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.04.248
24. Liakoni, E, Rätz Bravo, AE, Terracciano, L, Heim, M, and Krähenbühl, S. Symptomatic hepatocellular liver injury with hyperbilirubinemia in two patients treated with rivaroxaban. *JAMA Intern Med.* (2014) 174:1683–6. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.3912

25. Barrett, P, Vuppalanchi, R, Masuoka, H, and Chalasani, N. Severe drug-induced skin and liver injury from rivaroxaban. *Dig Dis Sci.* (2015) 60:1856–8. doi: 10.1007/s10620-014-3504-9
26. Alonso, A, MacLehose, RF, Chen, LY, Bengtson, LG, Chamberlain, AM, Norby, FL, et al. Prospective study of oral anticoagulants and risk of liver injury in patients with atrial fibrillation. *Heart.* (2017) 103:834–9. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310586
27. Marrinan, A, Shackleton, L, Kelly, C, Lavin, M, Glavey, S, Murphy, P, et al. Liver injury during rivaroxaban treatment in a patient with AL amyloidosis. *Eur J Clin Pharmacol.* (2021) 77:1073–6. doi: 10.1007/s00228-020-03084-8
28. Georgiev, KD, Hvarchanova, N, Stoychev, E, and Kanazirev, B. Prevalence of polypharmacy and risk of potential drug-drug interactions among hospitalized patients with emphasis on the pharmacokinetics. *Sci Prog.* (2022) 105:003685042110701. doi: 10.1177/00368504211070183
29. McCormack, R, Olley, L, Glanemann, B, and Swann, JW. Prospective observational study of the use of omeprazole and maropitant citrate in veterinary specialist care. *Sci Rep.* (2020) 10:15727. doi: 10.1038/s41598-020-72950-3

