

# Hepatitis aguda recurrente inducida por albendazol

## Recurrent albendazole-induced acute hepatitis

Janaína Luz Narciso-Schiavon, MD,<sup>1\*</sup> Henrique Antonio Delziovo, MD,<sup>1</sup> Lucas Eduardo Benthien Santos, MD,<sup>1</sup> Maria Beatriz Cacesse Shiozawa, MD,<sup>2</sup> Leonardo Lucca Schiavon, MD.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Núcleo de Estudios en Gastroenterología y Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Universidad Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

<sup>2</sup> Departamento de Patología, Universidad Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

<sup>3</sup> Programa de Posgrado en Ciencias Médicas, Centro de Ciencias de la Salud. Núcleo de estudios en gastroenterología y hepatología, Departamento de Medicina Interna, Universidad Federal de Santa Catarina. Florianópolis, Santa Catarina, Brasil.

\*Correspondencia: [janaina.narciso@uol.com.br](mailto:janaina.narciso@uol.com.br).

Fecha recibido: 05-02-18  
Fecha aceptado: 23-03-18

### Resumen

El albendazol es un medicamento usado para tratar infecciones por helmintos y usualmente presenta pocos o ningún efecto secundario. A pesar de que hay un incremento transitorio de enzimas hepáticas luego de su uso, existe poca evidencia en la literatura en la que se reporte lesión hepática luego de automedicación con albendazol. En este informe, el paciente se presentó con hepatitis aguda luego de automedicarse con albendazol. El paciente cuenta además con una historia de episodios similares después de haber usado el fármaco. Se evaluó la causalidad con el método de evaluación de causalidad de Roussel Uclaf del Concejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas, cuyo resultado fue un puntaje de 10, lo que indicó una alta probabilidad de lesión hepática inducida por albendazol al cabo de realizarse una investigación rigurosa y de excluir otras posibles causas de la condición física del paciente. En conclusión, aunque es ideal agilizar el proceso para combatir a los helmintos, es necesario intensificar la necesidad de monitorizaciones de calidad para evitar reacciones adversas como la hepatitis inducida por medicamentos. Asimismo, la automedicación de cualquier medicamento debe ser siempre evitada.

### Palabras clave

Lesión hepática inducido por medicamentos, albendazol, alanina-aminotransferasa.

### Abstract

Albendazole is used to treat helminth infections and usually has minimal or no side effects. A transient increase in liver enzymes is common following its use, but little evidence of albendazole-induced liver damage has been reported in the literature. This study presents a patient who developed acute hepatitis following self-medication with albendazole. The patient also had a history of similar episodes in the past after using the drug. After a thorough investigation and exclusion of all other causes of the patient's clinical condition, the Roussel Uclaf Causality Assessment Method of the Council for International Organizations of Medical Sciences scale yielded a score of 10 points, indicating a high probability of albendazole-induced liver damage. In conclusion, expediting the process of combating helminths is ideal, but quality monitoring is required to avoid adverse reactions such as drug-induced hepatitis. Moreover, self-medication with any drug should always be discouraged.

### Keywords

Drug-Induced Liver Injury; Albendazole; Alanine transaminase.

## INTRODUCCIÓN

El albendazol es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la parasitosis. Su efectividad está probada para varias especies de parásitos y es el tratamiento de elección para la cisticercosis y la enfermedad hidatídica en los Estados Unidos (1). Es usado además para tratar la estron-giloidiasis, teniasis, ascariasis, anquilostoma, tricuriasis, oxiuriasis, entre otras (1). La absorción de este fármaco es errática y se absorbe mejor cuando se consume con comidas grasosas (1-3). El albendazol es un profármaco que se convierte en el metabolito activo sulfóxido de albendazol por el metabolismo de primer paso en el hígado y sus metabolitos se excretan por la orina (1, 2). Su efecto está mediado por la inhibición de la síntesis de microtúbulos en las células del parásito (1-5).

Los efectos secundarios del albendazol son infrecuentes, especialmente cuando se administra durante 1-3 días; cuando ocurren usualmente son leves. Los efectos secundarios más frecuentes son molestias epigástricas, diarrea, náuseas, mareo, dolor de cabeza, malestar e insomnio. La terapia prolongada lleva más comúnmente a reacciones adversas como malestar abdominal, dolor de cabeza, fiebre, fatiga, alopecia, aumento de enzimas hepáticas y pancitopenia (1, 3, 4).

Los reportes de lesión hepática inducidas por albendazol son raros (6-14) y, de acuerdo con investigaciones, los episodios recurrentes son aún más raros (10, 14). A continuación se reporta un caso de hepatitis recurrente relacionada con el uso empírico por temporadas de albendazol.

## INFORME DE CASO

Una mujer de 36 años se presentó en la oficina del especialista con un *problema en el hígado*. 3 semanas antes desarrolló una fiebre de 38 °C, mialgia y dolor de garganta. También reportó presentar orina oscura, náuseas y astenia. Recordaba haberse automedicado con albendazol antes de la aparición de sus síntomas y reportó el uso del medicamento cada verano. Tenía una historia de insomnio y episodios recurrentes de diarrea, fiebre, malestar general, mialgia e ictericia por 3 años consecutivos durante los meses de septiembre, noviembre y diciembre. Negó fumar, tomar alcohol, haberse hecho transfusiones de sangre o usar drogas ilegales. No presentó historia familiar de enfermedades hepáticas.

El examen físico del paciente mostró una esclerótica anictérica sin signos de lesión hepática, no presentaba asterixis. Las pruebas de laboratorio revelaron niveles de hemoglobina de 12,8 g/dL, hematocrito de 38,7 %, conteo de leucocitos de 4,830/mm<sup>3</sup> y conteo de plaquetas de 180 000/mm<sup>3</sup>. Las pruebas bioquímicas hepáticas dieron los siguientes resultados: aspartato-aminotransferasa (AST) = 1304 U/L, alanina-aminotransferasa (ALT) = 2220 U/L,

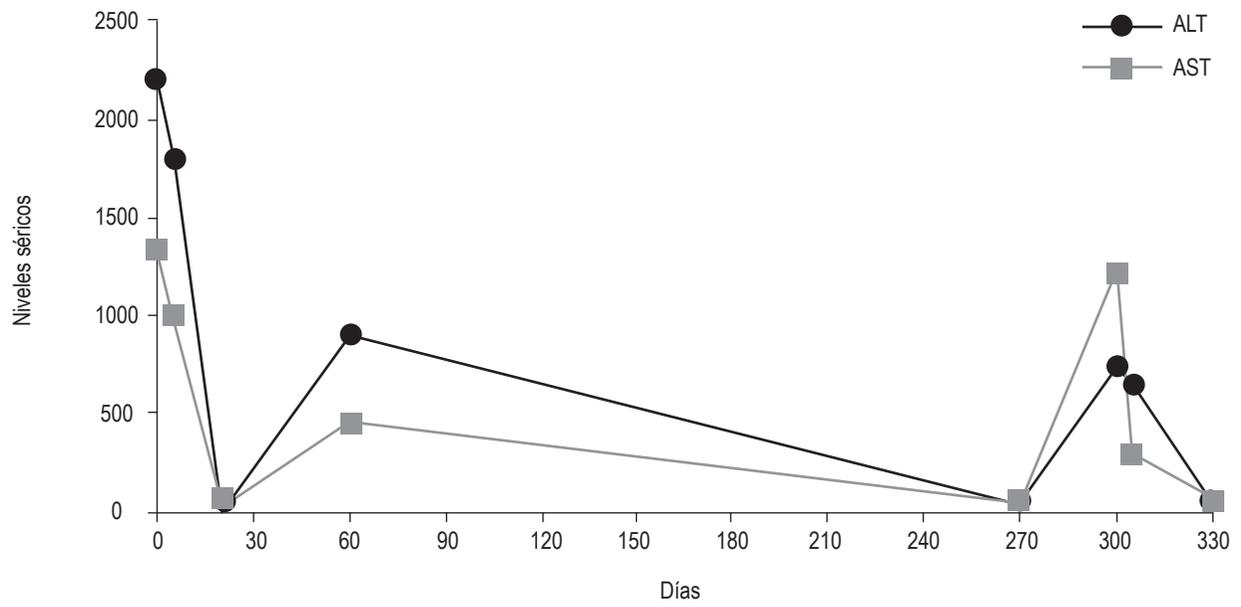
fosfatasa alcalina (ALP) = 158 U/L, gamma-glutamyl transferasa (GGT) = 123 U/L, bilirrubina total = 5,89 mg/L, bilirrubina directa = 3,89 mg/L y actividad de protrombina de un 71 %. Los niveles de ceruloplasmina (27,7 mg/dL), ferritina (145 µg/dL) y la saturación de transferrina (49 %) fueron normales. Los exámenes de antiviral de la hepatitis A (anti-VHA) inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM); antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HbsAg); IgM, anticuerpos antihepatitis B *core* (anti-HBc) y anti-HBc total, antiviral de la hepatitis C (anti-VHC) y serología antiviral de la inmunodeficiencia humana (anti-VIH) fueron negativos. Las pruebas para los siguientes anticuerpos fueron negativas: anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, antimicrosomales tipo 1 de hígado/riñón y anticuerpos antimitocondriales. La **Figura 1** muestra la evolución de los valores de aminotransferasa de hasta más de 10 veces los valores normales más altos, después de la primera exposición a albendazol.

Una exacerbación ocurrió 60 días después de interrumpir el fármaco, seguida de una normalización progresiva. Un nuevo episodio similar al original apareció 10 meses después de una reexposición (**Figura 1**). Al paciente se le realizó biopsia de hígado, la cual reveló cambios reactivos mínimos no específicos (**Figura 2**).

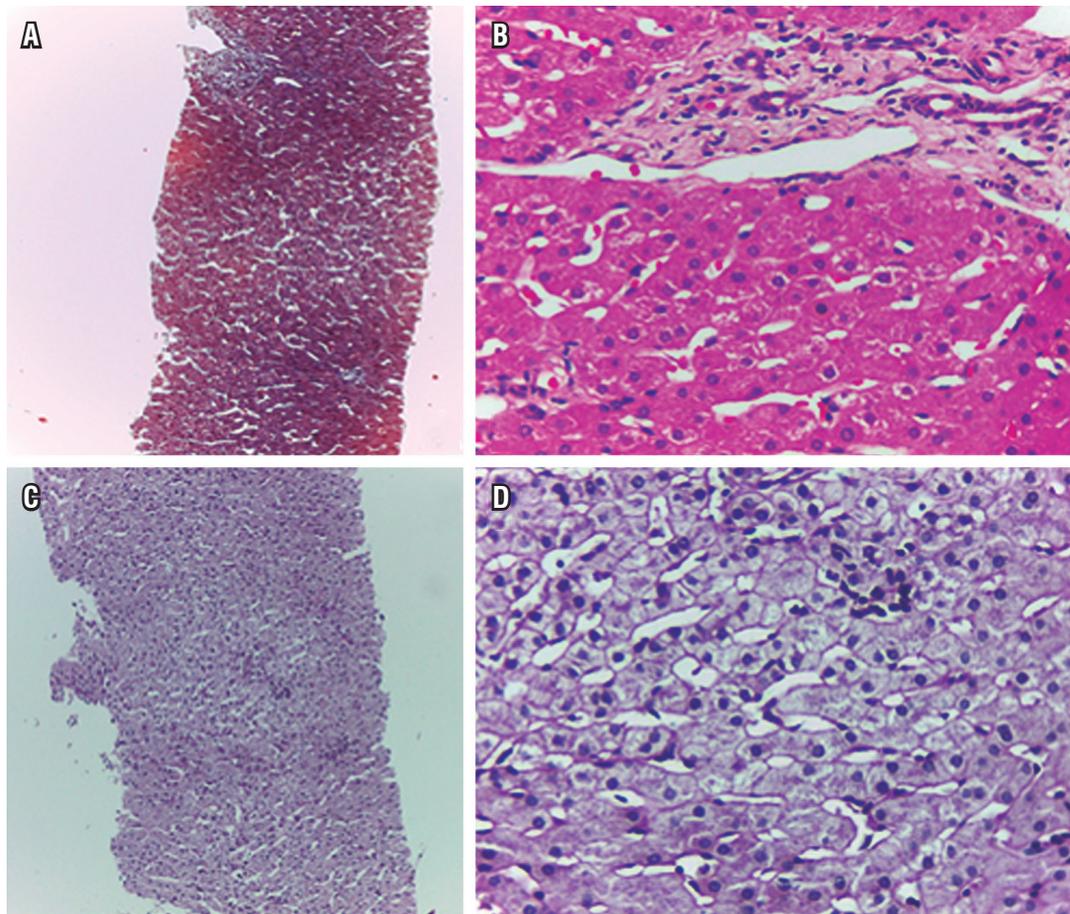
## DISCUSIÓN

Se diagnostica una hepatitis aguda a partir de la presencia de ictericia, o síntomas de enfermedad aguda no específicos, acompañados de elevación en la actividad de AST o ALT (15, 16). Los valores discriminantes más importantes para reconocer la lesión hepática aguda fueron 200 U/L para AST y 300 U/L para ALT (15). Diferentes etiologías tienen presentaciones clínicas similares como la hepatitis por virus hepatotrópicos, la lesión hepática inducida por fármacos (DILI), hepatitis autoinmune, hepatitis isquémica, colangitis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, enfermedad de Wilson, hepatitis alcohólica, enfermedades cardíacas y de la tiroides, entre otras. Sin embargo, los niveles de aminotransferasa en suero 10 veces mayores a los límites normales más altos y los niveles de GGT cercanos a los normales restringieron el diagnóstico diferencial a algunas etiologías específicas entre las cuales se encuentran la hepatitis por virus hepatotrópicos; DILI; hepatitis autoinmune; hepatitis isquémica; hepatitis alcohólica; e infecciones como dengue, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y toxoplasmosis (15, 16).

DILI es una enfermedad con presentación clínica variable, con un espectro que va desde la insuficiencia hepática asintomática a la enfermedad hepática crónica (6, 15-17). Es una condición difícil de identificar y su diagnóstico se realiza por exclusión con base en la historia clínica, la histo-



**Figura 1.** Evolución de aminotransferasas luego de suspender el medicamento y volverlo a administrar pasados 10 meses.



**Figura 2.** Biopsia de hígado. **A.** Arquitectura general preservada. **B.** Espacio portal mantenido con pocas células mononucleares y lámina limitante intacta. **C.** Ligeros cambios lobulares. **D.** Parénquima con modificaciones leves y pocas células mononucleares.

ria de uso de fármacos y la evaluación del perfil bioquímico del hígado del paciente (17, 18).

Los tipos de fármacos responsables de los casos de DILI en una población cambian de acuerdo con la ubicación geográfica. En países occidentales, la mayoría de casos se asocia con antibióticos, anticonvulsivos y agentes psicotrópicos. Mientras que en Asia son los suplementos dietéticos herbales, más que los medicamentos convencionales, la principal causa de DILI (18).

El patrón hepatocelular es más prevalente en los pacientes más jóvenes, mientras que en los pacientes más viejos la colestasis es más común (19). Más de un 17 % de los casos se atribuye a reacciones idiosincráticas y no es común la insuficiencia hepática. No hay maneras estandarizadas y globalmente reconocidas de predecir reacciones adversas (6).

Para este caso, la paciente en cuestión era asintomática y tenía una historia de automedicación con albendazol de venta libre. Las infecciones por anquilostomas, por ejemplo, se consideran una de las principales causas de pérdida de sangre patológica en los países tropicales y subtropicales (20). La higiene por sí sola puede controlar la enfermedad del anquilostoma; no obstante, este método es poco eficaz (20). La administración de antihelmínticos como tratamiento preventivo y terapia antihelmíntica masiva se recomienda en entornos específicos (20, 21). En ausencia de una higiene adecuada, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que el tratamiento antihelmíntico se repita cada 6-12 meses (20). Sin embargo, estas recomendaciones no se siguen siempre y el uso no supervisado ni restringido de un fármaco antihelmíntico de venta libre en dosis desconocidas puede exponer al paciente a situaciones de riesgo como el DILI. Como lo reporta este estudio, el albendazol puede causar un daño hepático significativo y, dado que los efectos secundarios no son triviales, el médico siempre debe considerar una lesión hepática inducida por albendazol cuando se han excluido otras causas.

Teschke y colaboradores llevaron a cabo una revisión sistemática de 2906 casos de DILI (22) y observaron que el 14 % de los diagnósticos presuntivos de esta condición se realizó sin eliminar satisfactoriamente otras posibles etiologías. En este informe de caso, los episodios de alteración de enzimas hepáticas coincidieron con el período en que el paciente usó el medicamento. La posibilidad de hepatitis viral se descartó por la serología negativa. Además, debido a la recurrencia de la enfermedad, el principal diagnóstico diferencial sería la hepatitis autoinmune, que también se descartó por la prueba de autoanticuerpos negativa y por el reporte de la biopsia, que demostró que no había daño hepático significativo. Aunque las pruebas de laboratorio no siguieron una presentación clásica, también se descartaron causas menos probables; se excluyeron enfermedades por acumulación debido a los niveles normales de cerulo-

plasma y ferritina. Asimismo, los valores de GGT cercanos a los normales no sugirieron enfermedad colestática.

Ya que el DILI se diagnostica por exclusión, no hay criterios absolutos o métodos diagnósticos específicos para diagnosticar de manera precisa esta condición. Como consecuencia, para este propósito se utilizan escalas diagnósticas. La escala más usada es el Método de Evaluación de Roussel Uclaf del Consejo para las Organizaciones Internacionales en Ciencias Médicas (CIOMS/RUCAM) (23-25). Esta escala mide la probabilidad de que un fármaco esté ligado a la aparición de lesión hepática. Para este caso el paciente obtuvo un puntaje de 10, que indica una alta probabilidad de que el albendazol fuera la causa de su lesión hepática. Aunque los incrementos transitorios en los niveles de aminotransferasa son efectos adversos comunes (aproximadamente 10 % de los casos) (26-28), la prevalencia de hepatitis aguda ocasionada por este medicamento es rara.

## CONCLUSIONES

Es necesario ser cauteloso con las ideas preconcebidas que se tienen sobre medicamentos considerados inocuos, como se evidencia en este caso. Este reporte no pretende desincentivar la administración no burocrática o experimental de medicamentos antihelmínticos por parte de profesores, miembros de familia u otro personal no profesional en salud, incluidos aquellos indicados por la OMS en áreas endémicas. No obstante, extrapolar esta recomendación para áreas de baja prevalencia, como el sur de Brasil (29), puede ser, como mínimo, una negligencia. Es ideal agilizar el proceso de combatir helmintos; sin embargo, se debe fomentar la necesidad de realizar monitorizaciones de calidad que eviten vacíos y causen reacciones adversas como la hepatitis inducida por fármacos. Igualmente, la automedicación de cualquier tipo de fármaco potencialmente perjudicial siempre debe evitarse.

## Conflictos de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS

1. Katzung B, Trevor AJ. Basic & clinical pharmacology. Nueva York: McGraw-Hill; 2015.
2. Dayan AD. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. Acta Tropica. 2003;86:141-59. doi: 10.1016/S0001-706X(03)00031-7.
3. Venkatesan P. Albendazole. J Antimicrob Chemother. 1998;41:145-7. doi: 10.1093/jac/41.2.145.
4. Horton J. Albendazole: a review of anthelmintic efficacy and safety in humans. Parasitology. 2001;121:S113. doi: 10.1017/S0031182000007290.

5. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, Knollmann BC. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12.<sup>a</sup> edición. Nueva York: McGraw-Hill; 2011.
6. Marin Zuluaga JI, Marin Castro AE, Perez Cadavid JC, Restrepo Gutierrez JC. Albendazole-induced granulomatous hepatitis: a case report. *J Med Case Rep.* 2013;7:201. doi: 10.1186/1752-1947-7-201.
7. Choi GY, Yang HW, Cho SH, Kang DW, Go H, Lee WC, et al. Acute drug-induced hepatitis caused by albendazole. *J Korean Med Sci.* 2008;23:903-5. doi: 10.3346/jkms.2008.23.5.903.
8. Koca T, Akcam M. Albendazole-induced autoimmune hepatitis. *Indian Pediatr.* 2015;52:78-9.
9. Rios D, Restrepo JC. Albendazole-induced liver injury: a case report. *Colomb Med (Cali).* 2013;44:118-20.
10. Nandi M, Sarkar S. Albendazole-induced recurrent hepatitis. *Indian Pediatr* 2013;50:1064. doi: 10.1007/s13312-013-0285-8.
11. Amoroso C, Fuoti M, Miceli V, Zito E, Celano MR, De Giorgi A, et al. Acute hepatitis as a side effect of albendazole: a pediatric case. *Pediatr Med Chir.* 2009;31(6):262-4.
12. Ben Fredj N, Chaabane A, Chadly Z, Ben Fadhel N, Boughattas NA, Aouam K. Albendazole-induced associated acute hepatitis and bicytopenia. *Scand J Infect Dis.* 2014;46(2):149-51. doi: 10.3109/00365548.2013.835068.
13. Gozukucuk R, Abci I, Guclu M. Albendazole-induced toxic hepatitis: A case report. *The Turkish Journal of Gastroenterology.* 2009;24:82-84. doi: 10.4318/tjg.2013.0426.
14. Shah C, Mahapatra A, Shukla A, Bhatia S. Recurrent acute hepatitis caused by albendazole. *Trop Gastroenterol.* 2013;34(1):38-9. doi: 10.7869/tg.2012.90.
15. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem.* 2000;46(12):2050-68.
16. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem.* 2000;46(12):2027-49.
17. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology.* 2008;135(6):1924-34. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.011.
18. Fontana RJ, Seeff LB, Andrade RJ, Björnsson E, Day CP, Serrano J, et al. Standardization of nomenclature and causality assessment in drug-induced liver injury: summary of a clinical research workshop. *Hepatology.* 2010;52(2):730-42. doi: 10.1002/hep.23696.
19. Ghabril M, Chalasani N, Björnsson E. Drug-induced liver injury: a clinical update. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010;26:222-6. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283383c7c.
20. Pawlowski ZS, Schad GA, Stott GJ. Hookworm infection and anaemia: approaches to prevention and control. Génova: World Health Organization; 1991.
21. Checkley AM, Chiodini PL, Dockrell DH, Bates I, Thwaites GE, Booth HL, et al. Eosinophilia in returning travellers and migrants from the tropics: UK recommendations for investigation and initial management. *J Infect.* 2010;60(1):1-20. doi: 10.1016/j.jinf.2009.11.003.
22. Teschke R, Frenzel C, Wolff A, Eickhoff A, Schulze J. Drug induced liver injury: accuracy of diagnosis in published reports. *Ann Hepatol.* 2014;13(2):248-55.
23. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs--I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1323-30. doi: 10.1016/0895-4356(93)90101-6.
24. Benichou C, Danan G, Flahault A. Causality assessment of adverse reactions to drugs--II. An original model for validation of drug causality assessment methods: case reports with positive rechallenge. *J Clin Epidemiol.* 1993;46:1331-6. doi: 10.1016/0895-4356(93)90102-7.
25. Benichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol.* 1990;11:272-6. doi: 10.1016/0168-8278(90)90124-A.
26. Farrar J, Hotez PJ, Junghanss T, Kang G, Lalloo D, White N. Manson's tropical diseases. 23.<sup>a</sup> edición. Elsevier; 2014.
27. Morris DL, Dykes PW, Marriner S, Bogan J, Burrows F, Skeene-Smith H, et al. Albendazole--objective evidence of response in human hydatid disease. *JAMA.* 1985;253(14):2053-7.
28. Morris DL, Smith PG. Albendazole in hydatid disease--hepatocellular toxicity. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1987;81:343-4. doi: 10.1016/0035-9203(87)90259-8.
29. Bueno GCL, Reis M, Dantas-Corrêa EB, Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL. The prevalence of intestinal parasitosis according to gender in a University Hospital in Southern Brazil. *Rev Patol Trop.* 2015;44(4):441-52. doi: 10.5216/rpt.v44i4.39240.