



# Gastroenterología y Hepatología

www.elsevier.es/gastroenterologia



## CARTAS CIENTÍFICAS

### Hepatitis tóxica por albendazol



#### Albendazole-induced toxic hepatitis

La enfermedad hepática inducida por fármacos o hepatotoxicidad representa un desafío frecuente para la práctica médica, tanto por su presentación clínica heterogénea como por su evolución potencialmente impredecible<sup>1</sup>. Los factores de riesgo y los mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de esta reacción adversa a medicamentos son mayoritariamente desconocidos<sup>1</sup>. Describimos el caso de una paciente que presentó hepatitis tóxica inducida por albendazol.

Mujer de 15 años, con asma leve tratado con salbutamol. En control con parasitología de otro centro hospitalario, entre 2009 y 2011 recibió 4 tratamientos con albendazol (400 mg cada 12 h durante 7 días), por eosinofilia moderada asociada a IgG *Toxocara canis* positiva, asintomática, con estudio radiológico, ecocardiográfico y oftalmológico negativo. Usaria de anticonceptivo combinado inyectable mensual desde noviembre de 2013. Negaba consumo de otros fármacos, hierbas, alcohol y drogas. No refería viajes ni mascotas. Sin antecedentes familiares de hepatopatía.

En diciembre de 2013, se detectó eosinofilia moderada durante un control, prescribiéndose nuevamente albendazol 400 mg cada 12 h durante 7 días ante la sospecha de reactivación asintomática de toxocariasis. A los 12 días de completado el tratamiento antiparasitario, consulta en nuestro servicio de urgencia por cuadro de una semana de evolución de ictericia, coluria y anorexia, náuseas y malestar epigástrico de carácter sordo. Ingresó hemodinámicamente estable, afebril, icterica, sin estigmas de daño hepático crónico, sin evidencias de sangrado, examen abdominal y neurológico normal. Del laboratorio destacan hiperbilirrubinemia de predominio directo, elevación de las transaminasas, coagulopatía e hipokaliemia (tabla 1).

Ingresó en la unidad de cuidados intensivos para monitorización, tratamiento de soporte y vitamina K endovenosa. Se interconsultó al centro de derivación de trasplantes, quienes sugirieron monitorizar e iniciar estudio pretrasplante. El estudio de agentes etiológicos de hepatitis se muestra en la tabla 2. La ecografía abdominal mostró un hígado de morfología normal; colapso de la vesícula biliar sugerente de enfermedad inflamatoria hepática; vía biliar de calibre normal; sin otros hallazgos patológicos.

Presentó una evolución favorable, con rápida remisión de su sintomatología, sin encefalopatía, mejoría progresiva del perfil hepático y las pruebas de coagulación (tabla 1). Considerando lo anterior, sumado al estudio negativo para otras etiologías, se desestimó realizar una biopsia hepática. Recibió alta hospitalaria luego de 16 días de monitorización. Se le recomendó suspender futuras inyecciones de anticonceptivos. Se controló ambulatoriamente en un mes, asintomática y con normalización del perfil hepático, no ha utilizado nuevamente anticonceptivos hormonales.

El diagnóstico de hepatotoxicidad idiosincrática es complejo, tanto por la diversidad de presentaciones clínicas como por la carencia de marcadores específicos, siendo necesaria una evaluación cuidadosa de otras causas de daño hepático. Se descartaron en esta paciente otras causas de hepatitis aguda con elevación de transaminasas sobre 10 veces el límite superior al normal, incluyendo: infecciones virales, enfermedades autoinmunes, hepatitis isquémica y enfermedad de Wilson. Adicionalmente, la hepatotoxicidad suele manifestarse entre los 5 y 90 días postexposición a un medicamento<sup>2</sup>. Aunque nuestra paciente inicio tratamiento con albendazol y con anticonceptivos conjugados dentro de este rango temporal, el patrón hepatocelular hace improbable una hepatitis inducida por estrógenos, asociada clásicamente a un patrón colestásico<sup>1</sup>. La paciente presentó una mejoría espontánea del perfil hepático en ausencia del medicamento, apoyando el diagnóstico de hepatitis tóxica por albendazol. Intentando objetivar nuestro diagnóstico, realizamos la escala cuantitativa *Council for International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS), método de mayor validez y reproducibilidad para valorar la relación entre el potencial agente causal y la hepatotoxicidad<sup>2</sup>. Nuestra paciente presentó una puntuación CIOMS de 6, indicando una asociación probable entre consumo de albendazol y desarrollo de hepatitis.

El albendazol es un antiparasitario de amplio espectro, utilizado para tratar infecciones por helmintos<sup>3</sup>. Se han descrito escasas reacciones adversas a este medicamento, siendo las más comunes la intolerancia digestiva y el prurito<sup>4</sup>. Alteraciones leves de las pruebas hepáticas secundarias a la ingesta de este fármaco han sido reportadas como una complicación infrecuente asociada a tratamientos con dosis altas y por períodos prolongados<sup>3</sup>.

Existen escasos reportes de hepatitis tóxica inducida por albendazol<sup>4-9</sup>. Similar a nuestro caso, todos fueron cuadros de hepatitis con patrón hepatocelular sin

**Tabla 1** Pruebas de laboratorio desde el ingreso hasta el alta hospitalaria

	Ingreso	Día 1	Día 2	Día 4	Día 8	Día 12	Día 16
Hemoglobina (g/dl)	14,1	13,1	13,3	12,5	12,8	12,0	
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	5.600	5.600	6.400	5.200	5.100	4.700	
Eosinófilos (mm <sup>3</sup> )	179		64	260	295	61	
Plaquetas (K/mm <sup>3</sup> )	261	267		302	283		
Bilirrubina total (mg/dl)	14,07	17,53	21,04	22,08	15,30	6,16	4,57
Bilirrubina directa (mg/dl)	10,78	14,49	17,87	18,99	12,51	4,47	3,44
AST (U/l)	1.902	1.576	1.611	808	323	81	46
ALT (U/l)	3.741	3.078	2.859	1.867	957	358	190
GGT (U/l)	140	113	106	91	116	83	77
Fosfatasa alcalina (U/l)	214	170	192	155	127	80	80
INR	1,91	2,04	1,89	1,61	1,21	1,07	1,05
Creatinina (mg/dl)	0,78	0,72	0,75	0,73	0,81	0,87	0,94
Nitrógeno ureico (mg/dl)	7	5	6	8	9	12	15
Albúmina (mg/dl)	3,5				3,5	4,6	
LDH (U/L)	1.752	2.515	1.914		550	338	
Colesterol total (mg/dl)	78		94		125	139	
Sodio (mEq/l)	139	139	138	138	139	140	140
Potasio (mEq/l)	2,9	3,9	4,0	3,4	3,6	3,1	3,5
Cloro (mEq/l)	99	105	103	103	102	101	101

**Tabla 2** Estudio etiológico de daño hepático realizado a nuestra paciente

Estudio etiológico	Resultado (rango normal)
Inmunoglobulina M virus hepatitis A	Negativo
HBsAg	Negativo
Anticuerpo virus hepatitis C	Negativo
Anticuerpos VIH	Negativo
Inmunoglobulina M citomegalovirus	Negativo
Inmunoglobulina M virus Epstein-Barr	Negativo
Anticuerpos antinucleares	Negativo
Anticuerpos anti-musculo liso	Negativo
Anticuerpos anti-LKM1	Negativo
Ceruloplasmina	26 (19-57)
Inmunoglobulina A (mg/dl)	148 (52-193)
Inmunoglobulina G (mg/dl)	2.100 (697-1.593)
Inmunoglobulina M (mg/dl)	122 (47-331)

encefalopatía<sup>4-9</sup>. La mayoría presentó nula o escasa alteración de coagulación<sup>4-8</sup>, mientras que nuestra paciente manifestó una coagulopatía significativa. Cuatro reportes precedentes también señalaron el antecedente de hepatitis atribuibles al consumo de albendazol<sup>4,7-9</sup>. Desafortunadamente, nuestra paciente no contó con controles previos de función hepática. Las biopsias hepáticas realizadas en 2 casos demostraron patrones histológicos distintos y escasa utilidad diagnóstica<sup>6,7</sup>.

Se desconoce el mecanismo mediante el cual albendazol produce hepatotoxicidad. Reportes anteriores han sugerido que pudiesen estar involucrados distintos polimorfismos de nucleótido simple del gen CYP3A4, asociados a reacciones idiosincráticas<sup>5,8</sup>. También han planteado

reacciones alérgicas o autoinmunes como responsables de su hepatotoxicidad<sup>5,7,8</sup>, siendo este último mecanismo sugerido en nuestra paciente por una elevación de inmunoglobulina G. Se han descrito alteraciones en la funcionalidad de hepatocitos secundarias a modificaciones en la expresión y distribución de componentes del citoesqueleto en modelos experimentales de hepatitis alcohólica<sup>10</sup>. El albendazol teóricamente pudiese deteriorar la función hepática por este mecanismo, al inhibir la polimerización y ensamblaje de microtúbulos<sup>3</sup>.

Recalamos la importancia de recordar la hepatotoxicidad idiosincrática como un efecto adverso del albendazol, la necesidad de controlar la función hepática en pacientes tratados con este fármaco, y considerar antiparasitarios alternativos en pacientes con alteraciones del perfil hepático en tratamientos anteriores.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener relaciones personales o financieras que pudieran dar lugar a conflictos de intereses..

### Consentimiento informado

La tutora legal de la paciente firmó un consentimiento informado, autorizando la revisión de la historia clínica y la publicación del caso clínico con fines científicos, cumpliendo el protocolo establecido por el comité de ética local.

### Bibliografía

1. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:95-106.

2. Teschke R, Frenzel C, Wolff A, Eickhoff A, Schulze J. Drug and herb induced liver injury: Council for International Organizations of Medical Sciences scale for causality assessment. *World J Hepatol.* 2014;6:17–32.
  3. Bloom AK, Ryan ET. Albendazole. En: Magill AJ, Hill DR, Solomon T, Ryan ET, editores. *Hunter's Tropical Medicine and Emerging Infectious Disease.* Nueva York: Elsevier Saunders; 2013. p. 1088–189.
  4. Gozukucuk R, Abci I, Guclu M. Albendazole-induced toxic hepatitis: A case report. *Turk J Gastroenterol.* 2013;24:82–4.
  5. Ben Fredj N, Chaabane A, Chadly Z, Ben Fadhel N, Bouhattas NA, Aouam K. Albendazole-induced associated acute hepatitis and bicytopenia. *Scand J Infect Dis.* 2014;46:149–51.
  6. Marín Zuluaga JI, Marín Castro AE, Pérez Cadavid JC, Restrepo Gutiérrez JC. Albendazole-induced granulomatous hepatitis: A case report. *J Med Case Rep.* 2013;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.
  8. Shah C, Mahapatra A, Shukla A, Bhatia S. Recurrent acute hepatitis caused by albendazole. *Tropical Gastroenterol.* 2013;34:38–9.
  9. Nandi M, Sarkar S. Albendazole-induced recurrent hepatitis. *Indian Pediatr.* 2013;50:1064.
  10. Shepard BD, Tuma PL. Alcohol-induced alterations of the hepatocyte cytoskeleton. *World J Gastroenterol.* 2010;16:1358–65.
- Fernando Verdugo Thomas<sup>a,b,\*</sup>, Andrés Tapia Mingo<sup>a</sup>, Diego Ramírez Montes<sup>b</sup> y Sebastián Oporto Uribe<sup>b</sup>
- <sup>a</sup> *Servicio de Medicina Interna, Hospital Santiago Oriente, Santiago, Chile*  
<sup>b</sup> *Departamento de Medicina Interna, Universidad de los Andes, Santiago, Chile*
- \* Autor para correspondencia.  
 Correo electrónico: [fjverdugo@miuandes.cl](mailto:fjverdugo@miuandes.cl)  
 (F. Verdugo Thomas).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.08.001>

## Hepatotoxicidad secundaria a enoxaparina



### Enoxaparin-induced hepatotoxicity

La enoxaparina es una heparina de bajo peso molecular que se usa de manera habitual para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades tromboembólicas. Actúa inhibiendo el factor Xa mediante fijación a antritrombina III. Entre sus efectos secundarios más frecuentes se encuentran los fenómenos hemorrágicos, trombocitopenia, osteoporosis, dolor local y necrosis cutáneas<sup>1,2</sup>. También se han encontrado fenómenos de hepatotoxicidad, descritos como aumento de transaminasas por encima de su valor normal. En la revisión realizada por Carlson et al. se determinó que una elevación de transaminasas 3 veces por encima de su límite superior, ocurre entre un 5-9% de pacientes bajo este tratamiento<sup>3</sup>. A pesar de ello en la mayoría de las ocasiones estos casos pasan desapercibido por los clínicos en su práctica diaria.

Presentamos un caso de hepatotoxicidad probablemente inducida por enoxaparina en una paciente en tratamiento con este fármaco a dosis anticoagulante para tratamiento de trombosis venosa profunda.

Una mujer de 62 años sin antecedentes médicos de interés y sin tratamiento farmacológico habitual acudió a urgencias por tumefacción y dolor en su pierna izquierda. Fue valorada por el Servicio de Cirugía Vascular. Mediante ecografía venosa bilateral, se diagnosticó una trombosis venosa profunda poplítea izquierda. En ese momento inició tratamiento con enoxaparina 60 mg cada 12 h y se prescribieron AINE que la paciente refiere que nunca tomó.

Se inició un estudio para determinar posibles alteraciones de la coagulación u otra enfermedad causal subyacente. Con este motivo en una analítica realizada a los 5 días de iniciar el tratamiento destacó una alteración del perfil hepático con AST 407 U/L, ALT 407 U/L, GGT 416 U/L, LDH 460 U/L con bilirrubina y fosfatasa alcalina en rangos normales. La paciente en todo momento se mantuvo asintomática. Las

pruebas hepáticas previas eran normales salvo leve elevación de la GGT, presentando como cifra más elevada 160 U/L en analítica realizada 6 meses antes a la determinación actual. No presentaba historia previa de enfermedad hepática. Al rehistoriar a la paciente sobre hábitos tóxicos y toma de fármacos u otros productos, refirió toma ocasional de alcohol y negó toma de productos de herbolario, paracetamol u otros medicamentos en semanas previas. Se solicitaron serologías para virus de hepatitis A, B, C, E, virus de Epstein-Barr y citomegalovirus, que fueron negativas, así como estudio de autoinmunidad y tiroideo, que no mostraron alteraciones. También se realizó ecografía abdominal que presentó como único hallazgo leve hiperecogenicidad hepática. Los estudios de coagulación no mostraron alteraciones.

Tras llegar a cifras de INR adecuadas para anticoagulación con acenocumarol se suspendió la enoxaparina. A los 5 días de su suspensión los niveles de transaminasas regresaron a valores dentro de la normalidad. En analíticas de control posteriores a los 2 y 6 meses las cifras de transaminasas se mantuvieron en niveles normales.

De acuerdo con las escalas de CIOMS/RUCAM<sup>4</sup> y de Naranjo et al.<sup>5</sup>, la toxicidad hepática que presentó la paciente de nuestro caso fue probablemente secundaria a la administración de enoxaparina.

La asociación entre elevación de transaminasas y heparina no fraccionada está descrita desde hace más de 30 años<sup>6</sup>. Posteriormente, Bratt et al. fueron los primeros en señalar que este efecto secundario también podía suceder con las heparinas de bajo peso molecular<sup>7</sup>.

La frecuencia con que se produce este fenómeno varía de 2,3 al 36% de los pacientes expuestos, dependiendo de los criterios con lo que se defina hepatotoxicidad. De acuerdo con la revisión llevada a cabo por Carlson et al., cuando se define como aumento de más de 3 veces el límite alto de la normalidad, la frecuencia es del 5-9%. Aunque la frecuencia reportada es relativamente elevada, es habitual que no aparezca entre los primeros diagnósticos diferenciales de