

## Casos clínicos

# HEPATITIS TÓXICA POR ALBENDAZOL: UNA COMPLICACIÓN INFRECUENTE A TENER EN CUENTA

Sánchez-Yague A.<sup>1</sup>, Jiménez-Sáenz M.<sup>2</sup>, Herrerías J.M.<sup>2</sup>

Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga.<sup>1</sup>  
Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.<sup>2</sup>

## Introducción

El albendazol es en la actualidad un componente terapéutico importante en el abordaje multidisciplinario del tratamiento de la equinocosis, aunque algunos aspectos sobre su papel quedan aún por establecer<sup>(1,2)</sup>. Uno de los efectos secundarios más frecuentemente señalado con el uso de este fármaco, en el tratamiento de la hidatidosis, es la elevación de las transaminasas, fenómeno que se ha comunicado con una frecuencia muy variable y con un significado clínico diferente. Incluso se ha llegado a establecer la hipótesis de que en muchos casos este fenómeno se debería más a una interacción fármaco-parásito<sup>(3)</sup>, que a un mecanismo de toxicidad hepática. Ciertamente, el desarrollo de hipertransaminasemia no siempre es un problema que interfiera de modo determinante en el tratamiento con albendazol de la enfermedad de base. De hecho, hay pocas descripciones clínicas que demuestren la existencia de lesión hepática morfológica, o de una hepatonecrosis severa<sup>(4,5)</sup>, como hemos observado en el paciente que comunicamos. Pero estos casos, aunque infrecuentes, pueden constituir un problema clínico de mayor relieve, si no se detectan a tiempo y se toman las medidas adecuadas.

## Caso clínico

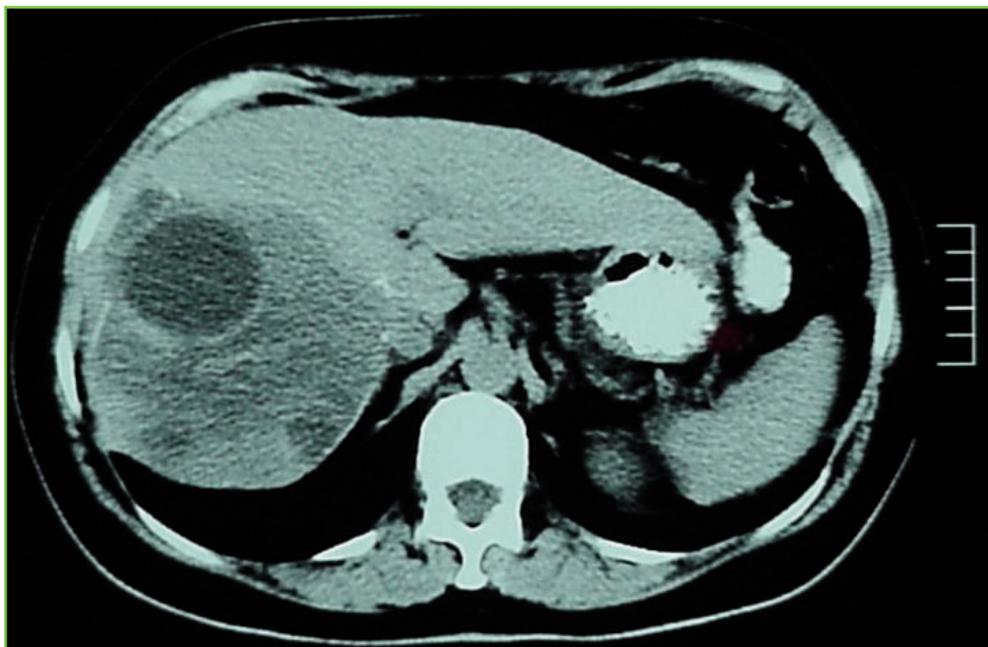
Mujer de 41 años con antecedentes personales de episodios recidivantes de urticaria y angioedema, que había sido diagnosticada de alergia a clonixinato de lisina, penicilina y ácido acetilsalicílico. En Abril de 2007 una ecografía y una TAC abdominal demostraron la existencia de un quiste hidatídico en lóbulo hepático derecho (98x79x90 mm), multiloculado y con calcificación parcial de la pared. Un mes más tarde se prescribe un tratamiento con albendazol (400 mg/día), para planificar posteriormente un tratamiento quirúrgico.

Cuarenta y cinco días después de comenzar el tratamiento, la paciente ingresa por fiebre y dolor abdominal. El examen físico revelaba subictericia y hepatomegalia a dos

traveses de dedo. Los datos del laboratorio demostraban un hemograma y un tiempo de protrombina normales. La GOT era de 743 U/L (<37), la GPT de 1486 U/L (<40), la LDH de 740 U/L (<460), la gamma-GT de 230 U/L (<49) y la bilirrubina total de 2.2 mg/dl. La serología para virus A, B y C de la hepatitis, citomegalovirus y virus de Epstein-Bar y los anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimitocondriales eran negativos. Los niveles de cupremia, ceruloplasmina, sideremia, ferritina y alfa-1-antitripsina eran normales. Una TAC abdominal confirmó la presencia del quiste hidatídico multiloculado, no complicado (Figura 1). En la ecografía abdominal no se observaba dilatación del árbol biliar. El albendazol fue suspendido y la paciente quedó asintomática. Un mes después los enzimas hepáticos eran normales (Figura 2) y dos meses más tarde la paciente fue tratada quirúrgicamente.

## Discusión

El albendazol se utiliza en el tratamiento de la equinocosis por su efecto inhibitorio sobre la captación de glucosa por el parásito, que lleva a una depleción de glucógeno, alteraciones degenerativas en la capa germinal y a la autólisis celular. Este fármaco, como otros benzimidazoles, lesiona los microtúbulos, mediante la inhibición de la polimerización de la tubulina del parásito, de una manera mucho más selectiva a como lo puede hacer en las células del huésped. El albendazol es superior al placebo<sup>(1)</sup>, pero los cambios estructurales inducidos por este medicamento se asocian a una regresión completa de los quistes en un bajo porcentaje de pacientes, alrededor del 10% de los casos<sup>(6)</sup>, un tercio en algunas series que incluyen pacientes con mejores criterios predictivos de respuesta, en cuanto a localización y tamaño del quiste, presencia de vesículas hijas y características de la pared quística<sup>(2)</sup>. Por tanto la indicación como monoterapia estaría justificada en casos de hidatidosis sintomáticas, hepáticas, o pulmonares, inoperables, o hidatidosis multiorgánicas. No se



**Figura 1**

Imagen quística en lóbulo hepático derecho (98x79x90 mm), multiloculada, con vesículas hijas y con calcificación parcial de la pared.

considera una indicación segura en quistes con riesgo de ruptura, ubicación superficial, o quistes infectados, mientras que la relación riesgo-beneficio en pacientes asintomáticos con quistes únicos, o con paredes calcificadas no ha sido demostrada en revisiones sistemáticas de la literatura<sup>(1)</sup>.

Sin embargo, en más de un 75% de los pacientes tratados con albendazol se observa al menos regresión parcial de la lesión parasitaria y mejoría sintomática. Durante los años posteriores el seguimiento demostrará la recidiva de las lesiones en un 20%-30% de estos casos<sup>(1-2,7)</sup>. Estos pacientes pueden ser tratados con ciclos repetidos de terapia, en una estrategia paliativa, que, no obstante, aumentará la exposición a los efectos secundarios del fármaco. Pero el aspecto más interesante de los cambios regresivos parciales inducidos por el albendazol en la hidatidosis es su efecto coadyuvante con otras medidas terapéuticas, mediado a través de una reducción de la presión intraquística y sobre todo de la viabilidad de los protoescolax. Estos fenómenos se han mostrado muy útiles cuando se asocia a la cirugía, o a las técnicas de PAIR (Punción, Aspiración, Inyección de un agente escolicida y Re-aspiración), en ciclos previos de tratamiento, incluso posteriores a las técnicas terapéuticas instrumentales. Con esta estrategia se consigue una disminución, en 10 veces, del número de quistes viables, con un riesgo 4 veces menor de recidiva, o diseminación de la enfermedad tras la cirugía; resultados similares se han publicado con la asociación de la quimioterapia con albendazol y la PAIR, que en una serie se mostró incluso superior a la cirugía en la hidatidosis hepática<sup>(1-2,8-12)</sup>.

El efecto secundario más frecuente durante el tratamiento con albendazol es la elevación de las transaminasas, que en la mayoría de las series se observa en un 10%-22% de los casos<sup>(2, 3, 6,13-15)</sup>. Sin embargo, en el estudio de Chai y cols<sup>(16)</sup>, este fenómeno se detectó en un 43%-64% de los pacientes y era más frecuente, precoz, e intenso, en los que

recibían mayores dosis. Esta discrepancia podría estar en relación con los periodos prolongados de tratamiento empleados por estos autores, hasta de un año. Pero es cierto que, al menos en parte, esta prevalencia es debida a que en la mayoría de los pacientes las transaminasas no superaban las 50 U/L y sólo el 2% tenía una hipertransaminasemia superior a 200 U/L. Cabe por tanto plantearse si este tipo de alteraciones analíticas tiene relevancia en los pacientes tratados con albendazol, ya que en la mayoría de los casos es leve-moderada y no se acompaña de ictericia, ni sintomatología subjetiva. La experiencia más común es además de que se trata de un fenómeno reversible, habitualmente durante el mes siguiente a suspender la medicación, a veces en los periodos de descanso, cuando se emplean esquemas posológicos cíclicos y en ocasiones durante el mismo tratamiento.

Todos estos datos han llevado a algunos autores a cuestionar el potencial tóxico de este fármaco en el hígado humano. En este sentido, en la serie de Gil-Grande<sup>(8)</sup>, cuyos pacientes recibían albendazol 3 meses o menos, se observa una alta prevalencia de hipertransaminasemia (66%), aunque solo en un 10% de los casos los niveles de transaminasas estaban por encima de 200 U/L, mientras que en la mayoría el rango de elevación oscilaba entre 2 y 4 veces los niveles normales. Además, en todos los casos los enzimas hepáticos se normalizaban al mes de retirar el fármaco. Sin embargo, en este estudio, en el que se practicó biopsia hepática intraoperatoria, en un 48% de los casos, la mayor parte de los cuales habían mostrado una elevación de al menos 3 veces la cifra normal de transaminasas, tenían signos de hepatitis tóxica, o cambios posthepatíticos. Además, estos autores comprobaron que los pacientes con alteraciones en la biopsia tenían concentraciones hepáticas de sulfóxido de albendazol, significativamente mayores que los pacientes sin hepatitis tóxica. Todo ello parece indicar, que durante el tratamiento con albendazol, incluso en ausencia de sintomatología, o de cambios analíticos severos, se puede producir daño hepático histológico.

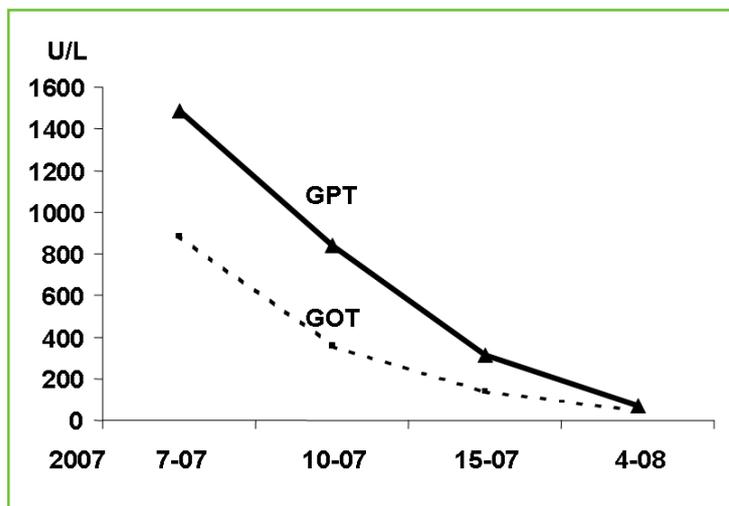


Figura 2

Evolución de las transaminasas durante el mes siguiente a la retirada del tratamiento con albendazol.

gico por el efecto del sulfóxido de albendazol, su metabolismo activo, probablemente más frecuentemente de lo esperado. La relevancia clínica de este fenómeno puede quedar limitada en muchos pacientes debido al hecho de que el albendazol induce su propio metabolismo de primer paso hepático, observándose una disminución de sulfóxido de albendazol a lo largo del tratamiento<sup>(17)</sup>. De hecho en pocos casos la hepatonecrosis alcanza la severidad de los dos casos de hepatitis tóxica por albendazol comunicados hasta ahora<sup>(4,5)</sup>, o del caso comentado por nosotros. Es posible que alteraciones genéticas en el metabolismo hepático del fármaco, a cargo de las flavín-monooxidasas y el CYP3A4<sup>(18)</sup>, predispongan a una mayor severidad de la toxicidad hepática en ciertos individuos. Estos pacientes probablemente representan la punta del iceberg de un fenómeno de toxicidad hepática, que hasta ahora no parece revestir gravedad, pero que por la relevancia que el proceso pueda alcanzar conviene vigilar desde el primer mes de tratamiento para evitar una potencial evolución a grados lesiones hepáticas más severas, especialmente si se ha establecido un tratamiento continuo durante 3-6 meses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Falagas ME, Bliziotis IA. Albendazole for the treatment of human echinococcosis: a review of comparative clinical trials. *Am J Med Sci* 2007, 334:171-179.
- Moro P, Schantz PM. Echinococcosis: a review. *Int J Infect Dis* 2009, 13:125-133.
- Teggi A, Giattino M, Franchi C, Lastilla M. A hypothesis on the significance of an increase in serum transaminases in patients with hydatidosis treated with benzimidazole carbamates. *Recenti Prog Med* 1997, 88:452-458.
- Morris DL, Smith PG. Albendazole in hydatid disease--hepatocellular toxicity. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987, 81:343-344.
- 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, 23:903-905.
- Teggi A, Lastilla MG, De Rosa F. Therapy of human hydatid disease with mebendazole and albendazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1993, 37:1679-1684.
- Stamatoukos M, Sargedi C, Stefanaki C, Safioleas C, Matthaopoulou I, Safioleas M. Anthelmintic treatment: An adjuvant therapeutic strategy against *Echinococcus granulosus*. *Parasitol Int* (2009), doi:10.1016/j.parint.2009.01.002
- Gil-Grande LA, Rodriguez-Caabeiro F, Prieto JG, Sánchez-Ruano JJ, Brasa C, Aguilar L, et al. Randomised controlled trial of efficacy of albendazole in intraabdominal hydatid disease. *Lancet* 1993, 342:1269-1272.
- Khuroo MS, Dar MY, Yattoo GN, Zargar SA, Javaid G, Khan BA, et al. Percutaneous drainage versus albendazole therapy in hepatic hydatidosis: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 1993, 104:1452-1459.
- Wen H, Zou PF, Yang WG, Lu J, Wang YH, Zhang JH, et al. Albendazole chemotherapy for human cystic and alveolar echinococcosis in north-western China. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994, 88:340-343.
- Arif SH, Shams-Ul-Bari, Wani NA, Zargar SA, Wani MA, Tabasum R, et al. Albendazole as an adjuvant to the standard surgical management of hydatid cyst liver. *Int J Surg* 2008, 6:448-451.
- Khuroo MS, Wani NA, Javid G, Khan BA, Yattoo GN, Shah AH, et al. Percutaneous drainage compared with surgery for hepatic hydatid cysts. *N Engl J Med* 1997, 337:881-887.
- Franchi C, Di Vico B, Teggi A. Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with benzimidazole carbamates. *Clin Infect Dis* 1999, 29: 304-309.
- Horton R. J. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. *Acta Tropica* 1997, 64:79-93.
- Adrien G, Saimot AG. Medical treatment of liver hydatidosis. *World J. Surg* 2001, 25:15-20.
- Chai J, Menghebat, Wei J, Deyu S, Bin L, Jincao S, et al. Observations on clinical efficacy of albendazole emulsion in 264 cases of hepatic cystic echinococcosis. *Parasitol Int* 2004, 53:3-10.
- Steiger U, Cotting J, Reichen J. Albendazole treatment of echinococcosis in humans: effects on microsomal metabolism and drug tolerance. *Clin Pharmacol Ther* 1990, 47: 347-353.
- Rawden HC, Kokwaro GO, Ward SA, Edwards G. Relative contribution of cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenases to the metabolism of albendazole by human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:313-322.