

Espectro clínico de la hepatotoxicidad por nitrofurantoína en serie clínica de 12 pacientes

Jimena Bermúdez V.^{1,a}, Magdalena Brahm S.^{1,b}, Jaime Poniachik T.¹, Jorge Contreras B.^{1,c},
José Miguel Valera M.^{1,d}, Gladys Smok S.² y Javier Brahm B.^{1,3}

Clinical spectrum of nitrofurantoin hepatotoxicity in a series of 12 patients

Nitrofurantoin, commonly used for prolonged periods, can produce different patterns of liver damage.

Patients: 12 women, mean age 55 years (range 17-72), with recurrent urinary infections, treated with nitrofurantoin for long periods of time (2 months to 15 years), who presented with secondary liver disease. **Results:** 7 had acute hepatitis (3 fulminant), 3 chronic hepatitis, and 2 cirrhosis. All acute cases had consistent liver biopsies, and 2 were treated with steroids and azathioprine for 2 and 7 months, with liver tests normalization. Two fulminant cases were transplanted (submassive hepatic necrosis on explanted livers) and 1 was successfully treated with steroids and mycophenolate. The 3 cases of chronic hepatitis also had confirmatory biopsies and 1 received steroids and azathioprine, with full recovery. The other 2 responded to the drug withdrawal and the 2 cirrhotic patients had only symptomatic treatment. All patients were negative for hepatitis virus, 7 (58%) had positive anti-nuclear and/or anti-smooth muscle antibodies and 4 (33%) had elevated IgG levels. **Conclusions:** Nitrofurantoin may cause severe acute liver disease, even requiring liver transplantation. Nitrofurantoin can also cause chronic liver disease, have markers of autoimmunity and respond to immunosuppressive therapy. These data confirmed that nitrofurantoin can induce liver diseases, probably due to immunological mechanisms.

Key words: Nitrofurantoin, hepatotoxicity, autoimmunity, liver transplantation.

¹Sección de

Gastroenterología.

²Departamento de

Anatomía Patológica

Hospital Clínico

Universidad de Chile.

³Departamento de

Gastroenterología

Clínica las Condes,

Santiago, Chile.

⁴Becada de

Gastroenterología

Universidad de

Valparaíso, Hospital

FACH, Santiago.

⁵Escuela de Medicina,

Universidad de Chile.

⁶Clínica Alemana,

Hospital Padre

Hurtado y Universidad

del Desarrollo,

Santiago.

⁷Hospital San Juan de

Dios de La Serena y

Universidad Católica

del Norte.

Recibido: 26 de marzo
de 2012

Aceptado: 26 de julio
de 2012

Introducción

La incidencia y prevalencia de la hepatotoxicidad por fármacos no es clara, estimándose entre 1/600 a 1/3.500 de todos los ingresos hospitalarios, entre 3 y 5% de los ingresos por ictericia y 10% de las hepatitis agudas ictericas¹. Un estudio recientemente realizado en EE.UU., mostró que más del 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda grave son secundarios a medicamentos (incluido el paracetamol), lo que demuestra la trascendencia que tienen los fármacos como productores de toxicidad hepática². Excluyendo al paracetamol, las drogas más comúnmente relacionadas con hepatitis agudas son los antiinflamatorios no esteroideos, los antibióticos y la amiodarona³⁻⁵.

La nitrofurantoína (NF) es un compuesto sintético derivado del furano, introducido en la farmacopea en los años 50. Desde entonces, su uso es habitual como antiséptico en el tratamiento y la profilaxis de infecciones del tracto urinario. Su toxicidad y efectos colaterales son variados y desde 1961, numerosas publicaciones han demostrado su efecto hepatotóxico⁶. Aunque poco frecuentes, estos casos presentan grados

variables de severidad, llegando incluso a casos de hepatitis aguda severa y fulminante (asociados a una alta mortalidad), ocasionalmente a granulomatosis hepática, y a hepatitis crónica y cirrosis hepática⁷⁻⁹. En Chile sólo encontramos la publicación de un caso en 1976, que incluía una revisión de la escasa literatura disponible¹⁰.

El objetivo de este trabajo es comunicar nuestra experiencia de casos de hepatotoxicidad por NF y describir sus distintas formas de presentación clínica.

Pacientes y Método

Evaluación de los antecedentes clínicos de 12 pacientes mujeres, atendidas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile y Clínica las Condes entre los años 1998 y 2008, que presentaron diferentes manifestaciones de toxicidad hepática, todas usuarias en forma crónica de NF, por cuadros recurrentes de infecciones del tracto urinario.

Se analizaron los antecedentes consignados en la ficha clínica y sus respectivas biopsias hepáticas en 10 casos.

Correspondencia a:

Dr. Javier Brahm
Sección de
Gastroenterología,
Hospital Clínico
Universidad de Chile
Santos Dumont
999, Independencia,
Santiago, Chile.
Fono: (56-2) 9788350
Fax (56-2) 9788349
E-mail: jbrahm@
redclinicauchile.cl

Artículo Original

Tabla 1. Hepatotoxicidad por nitrofurantoína (n = 12)

Diagnóstico		n	Edad (años)	Exposición (meses)	Auto anticuerpos	IgG	Laboratorio*				Tratamiento	Evolución
							BILI	GOT	GPT	FA		
Hepatitis aguda	Clásica	2	53	2	AML (+)	N	33	800	2.002	216	SF, PDN	Favorable
			54	36	ANA(+), AML(+)	↑	6,7	1.317	1.149	383	SF, PDN, AZA	Favorable
	Colestásica	2	72	18	(-)	N	5,4	91	88	176	SF	Favorable
			42	6	(-)	N	32,5	48	21	214	SF	Favorable
	Fulminante	3	71	2	ANA(+), AML(+)	↑	12	598	458	464	SF, UDCA, PDN, AZA, MMF	Favorable
			61	2	ANA (+)	N	32	1.850	1.490	170	SF, UDCA, PDN, AZA, TX	Favorable
Hepatitis crónica			17	12	(-)	N	28	150	200	250	SF, TX	Fallece
		3	41	180	AML(+), LKM1(+)	↑	6,7	2.100	2.650	680	SF, UDCA, PDN, AZA	Favorable
			57	12	(-)	N	16,7	15	22	302	SF	Favorable
Cirrosis hepática			72	18	(-)	N	6,2	1.593	1.327	288	SF	Favorable
		2	66	24	AML(+)	N	0,6	524	636	636	SF, UDCA, PDN, AZA	Favorable
			50	60	ANA(+), AML(+)	↑	3,2	358	291	226	SF, UDCA, PDN, AZA	Espera TX

N: normal, ↑: elevada, SF: suspensión del fármaco, TX: trasplante hepático, UDCA: ácido ursodeoxicólico, PDN: prednisona, AZA: azatioprina, MMF: micofenolato mofetil. *Alteraciones máximas de pruebas de laboratorio. AML: Anticuerpo antimúsculo liso, ANA: Anticuerpo antinuclear, LKM1: Anticuerpo antihígado-riñón (tipo 1).

Resultados

La edad promedio de las pacientes fue de 55 años, con un rango 17-72 años y el tiempo de uso promedio de NF al momento del diagnóstico de su enfermedad hepática fue de 31 meses (rango de 2 meses a 15 años). En todas las pacientes fueron descartadas otras causas de daño hepático agudo y crónico (hepatitis virales, antecedente de exposición a otros hepatotóxicos, patologías autoinmunes hepáticas previas, hemocromatosis y/o hemosiderosis y enfermedad de Wilson, entre otras) y se realizó biopsia hepática en 10 de ellas, siendo todas analizadas por un mismo patólogo (GS).

Las formas de presentación fueron variadas, tanto en sus manifestaciones clínicas, como en sus hallazgos histológicos. Siete casos se presentaron como hepatitis aguda (2 colestásicas y 3 fulminantes), 3 como hepatitis crónica y 2 como cirrosis hepática (Tabla 1). Todas las pacientes con hepatitis agudas tenían biopsia hepática compatible, y 2 de éstas fueron tratadas con corticoides y azatioprina por 2 y 7 meses respectivamente, con normalización de las pruebas de laboratorio. De las 3 pacientes con hepatitis fulminante, 2 fueron trasplantadas (Figuras 1 y 2)

y 1 se trató con corticoides y micofenolato (hepatitis crónica en la biopsia realizada posteriormente), con buena respuesta. Los 3 casos con hepatitis crónica tenían confirmación histológica (Figuras 3 y 4), y una de ellas fue tratada con corticoides y azatioprina, con excelente evolución. Las otras pacientes respondieron favorablemente sólo a la suspensión del fármaco. Los 2 casos con cirrosis hepática solamente han recibido tratamiento sintomático, una de ellas en espera de trasplante.

Todas las pacientes eran negativas para los virus de hepatitis A, B, y C, y 7 (58%) tenían anticuerpos antinucleares y/o antimúsculo liso positivos y 4 (33%) elevación significativa de IgG sérica. Dos de las pacientes con hepatitis fulminante fueron trasplantadas, una de las cuales falleció de complicaciones no relacionadas (Tabla 1).

Discusión

Por ser el hígado el principal órgano responsable del metabolismo de diversas sustancias ajenas al organismo (incluyendo los fármacos), está expuesto a múltiples fenómenos de toxicidad. Hasta la fecha, más de 1.100 medicamentos han sido relacionados

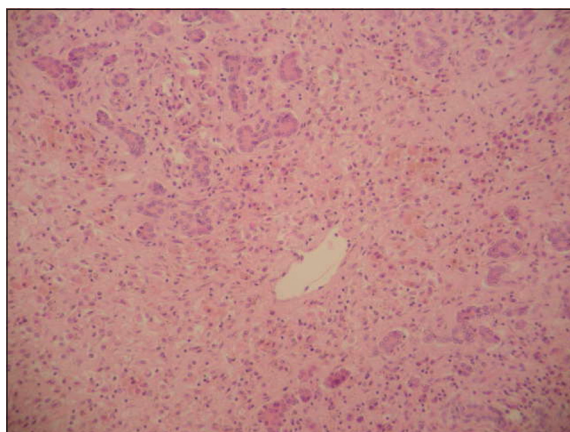


Figura 1. Hepatitis fulminante por nitrofurantoína. Necrosis panlobulillar, proliferación ductal e infiltrado inflamatorio y macrofágico. HE 40x.

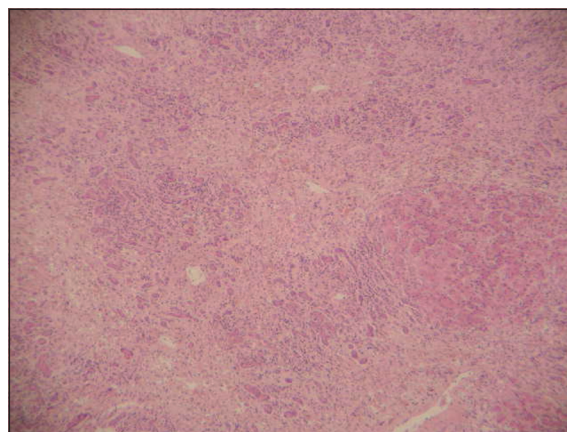


Figura 2. Hepatitis fulminante por nitrofurantoína. Necrosis multilobulillar, proliferación ductular e infiltrado inflamatorio. HE 40x.

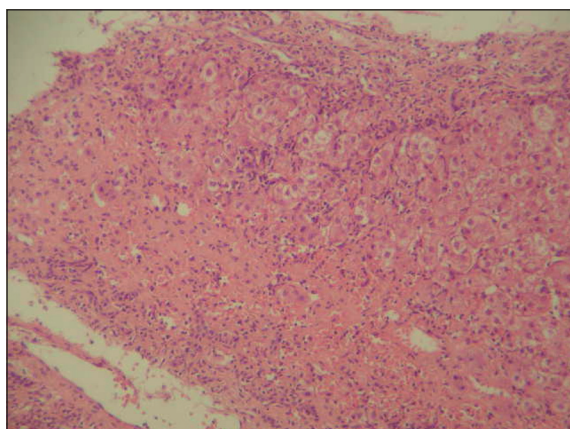


Figura 3. Hepatitis crónica por nitrofurantoína. Hepatitis de interfase. HE 40x.

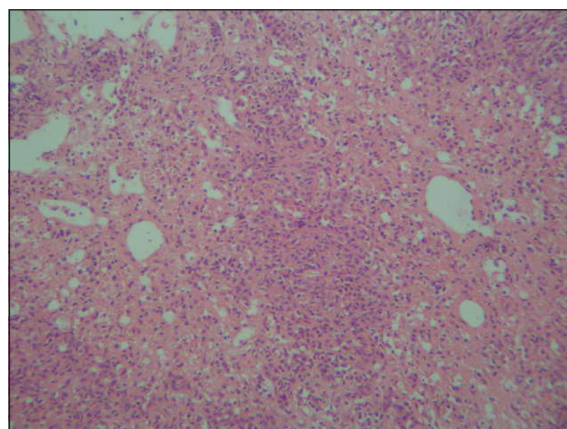


Figura 4. Hepatitis crónica por nitrofurantoína. Necrosis confluyente perivenular. HE 40x.

con diversas formas de hepatotoxicidad, la mayoría de las cuales son impredecibles o de tipo idiosincrático, las que se producen habitualmente por un mecanismo inmunológico¹⁻⁵.

La NF es un fármaco ampliamente utilizado, siendo sus efectos adversos bien conocidos, los que ocurren en aproximadamente el 10% de los pacientes. Lo más frecuente es que se afecte el tracto gastrointestinal, pero puede provocar efectos serios sobre el hígado, aunque con una relativa baja incidencia^{8,11}.

En la literatura se han reportado diversos casos de hepatotoxicidad a la NF, tanto aguda como crónica, siendo el estudio con mayor número de casos (52 pacientes) uno realizado en Holanda y publicado en el año 1988, que estimó su incidencia en 1: 3.000-5.000⁸.

El espectro clínico e histológico del daño hepático es bastante diverso, desde hepatitis aguda, granuloma-

tos, hepatitis crónica y cirrosis, hasta necrosis severa^{1,7,11-13}. Como se confirma en esta serie de casos, 7 de las 12 pacientes se presentaron como una enfermedad aguda, y de éstas, 3 como hepatitis fulminante, requiriendo en 2 casos trasplante hepático. En otros 3 casos la enfermedad se manifestó como hepatitis crónica y 2 pacientes se presentaron como cirrosis hepática.

A pesar de que en la literatura se plantea que el tiempo de exposición al fármaco se relaciona con el tipo de manifestación clínica e histológica de la lesión⁸⁻¹¹, en nuestra serie el tiempo de exposición fue variado (2 a 180 meses), sin relación clara con la manifestación histológica. Por otra parte, la posibilidad de daño hepático parecería ser claramente superior en pacientes mujeres y de mayor edad, no evidenciable en nuestros casos¹².

El manejo de estas pacientes fue diverso. Algunos

Artículo Original

casos respondieron adecuadamente sólo al retiro de la droga, otros se trataron con corticoides e inmunosupresores por períodos variables de tiempo y otras debieron incluso ser sometidas a un trasplante hepático. En cuanto a la mortalidad, las pacientes presentaron una evolución favorable, y sólo una paciente falleció, por causas no atribuibles al compromiso hepático.

Respecto al mecanismo del daño hepático inducido por NF, este no es conocido, planteándose una reacción de tipo idiosincrásica mediada inmunológicamente. Su relación con la presencia de autoanticuerpos, ha hecho plantear precisamente mecanismos de autoinmunidad^{11,12}. En nuestros casos, el 58% tenían anticuerpos antinucleares y/o antimusculo liso positivos y en 33% IgG elevada. Lo anterior, sumado a la buena respuesta con el uso de corticoides e inmunosupresores, permite suponer que el proceso fisiopatológico en la producción del daño, pudiera efectivamente ser explicado por fenómenos inmunológicos.

Para las pacientes con hepatitis aguda, es más clara la relación causal directa con la NF, respondiendo la mayoría de ellas a la suspensión del fármaco y otras a terapia inmunosupresora por corto plazo. En los casos de hepatitis crónica, no es fácil diferenciar una hepatitis autoinmune inducida por drogas, de una hepatitis autoinmune concomitante, siendo de utilidad para estos fines los estudios de predisposición genética. Actualmente, es bien conocida la relación entre el complejo mayor de histocompatibilidad, principalmente algunos alelos HLA I y II, diferentes y específicos en las distintas poblaciones estudiadas y la posibilidad de desarrollar una hepatitis autoinmune, no realizados en este estudio¹⁴. La mayoría de nuestras pacientes con hepatitis crónica respondieron a la exclusiva suspensión de la NF, lo cual supone una relación causal, pero transitoria con el fármaco y no una hepatitis autoinmune de base.

En suma, al igual que en la literatura revisada, en esta serie de casos hemos observado que la NF puede producir diversos tipos de daños sobre el hígado, tanto agudos como crónicos. A pesar que esta hepatotoxicidad tiene una baja incidencia, este daño puede ser severo, provocando incluso la muerte del paciente o la

necesidad de trasplante de hígado. Por lo anterior, se sugiere utilizar esta droga con precaución y en el caso de tratamientos prolongados, monitorizar la función hepática en forma seriada¹⁵.

Resumen

La nitrofurantoína, comúnmente utilizada por períodos prolongados, puede producir daño hepático, con diferentes formas de presentación y evolución. **Pacientes:** 12 mujeres, edad promedio 55 años (rango 17 a 72), con infecciones urinarias recurrentes, usuarias de nitrofurantoína por períodos prolongados (2 meses a 15 años), que presentaron daño hepático asociado a la droga. **Resultados:** 7 casos de hepatitis aguda (3 fulminantes), 3 casos de hepatitis crónica y 2 casos de cirrosis. Todos los casos de hepatitis agudas tenían biopsia hepática compatible y 2 fueron tratadas con corticoides y azatioprina por 2 y 7 meses, con normalización de los exámenes. De las 3 pacientes con hepatitis fulminante, 2 fueron trasplantadas (necrosis submasiva en el hígado explantado) y 1 fue tratada con corticoides y micofenolato, con buena respuesta. Los 3 casos de hepatitis crónica tenían confirmación histológica y 1 se trató con corticoides y azatioprina, con excelente evolución. Las otras pacientes respondieron favorablemente sólo a la suspensión del fármaco. Los 2 casos con cirrosis han recibido tratamiento sintomático. Todas las pacientes fueron negativas para los virus hepatitis, 7/12 (58%) tenían anticuerpos antinucleares y/o antimusculo liso positivos y 4/12 (33%) IgG elevada. **Conclusión:** La nitrofurantoína puede provocar una severa enfermedad hepática aguda, requiriendo incluso trasplante hepático. Además, puede producir hepatitis crónica y cirrosis, tener marcadores de autoinmunidad y buena respuesta a la terapia inmunosupresora habitual. Lo anterior confirma su capacidad de inducir un daño hepático, probablemente por mecanismos inmunológicos.

Palabras clave: Nitrofurantoína, hepatotoxicidad, autoinmunidad, trasplante hepático.

Referencias

- 1.- García-Cortés M, Andrade RJ, Lucena MI, González-Grande R, Camargo R, Fernández-Bonilla E, et al. Hepatotoxicity due to commonly-used drugs. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 461-72.
- 2.- Galan M, Potts J, Silverman A, Gordon S. The burden of acute nonfulminant drug-induced hepatitis in a United States tertiary referral center. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 64-7.
- 3.- Moreno R. Hepatotoxicidad por fármacos. *Rev Esp Reumatol* 2002; 1: S60-S71.
- 4.- Contreras J, Ponichik J, Planzer M, Lazarte R, Smok G, Oksenberg D, et al. Daño hepático por fármacos: características clínicas e histológicas en 33 casos. *Rev Med Chile* 2003; 131: 1128-34.
- 5.- Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Eng J Med* 2006; 354: 731-9.
- 6.- Ernaelsteen D, Williams R. Jaundice due to nitrofurantoin. *Gastroenterology* 1961; 41: 590.
- 7.- Thiim M, Friedman LS. Hepatotoxicity

- of antibiotics and antifungals. Clin Liver Dis 2003; 7: 381-99.
- 8.- Stricker BH, Blok AP, Claas FH, Van Parys GE, Desmet VJ. Hepatic injury associated with the use of nitrofurans: A clinicopathological study of 52 reported cases. Hepatology 1988; 8: 599-606.
 - 9.- Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, et al. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. Hepatology 2010; 51: 2040-8.
 - 10.- González M, Donoso S, Reyes H. Hepatitis por nitrofurantoina. Rev Med Chile 1976; 104: 732-5.
 - 11.- Peedikayil MC, Dahhan TI, Al Ashgar HI. Nitrofurantoin-induced fulminant hepatitis mimicking autoimmune hepatitis. Ann Pharmacother 2006; 40: 1888-9.
 - 12.- Amit G, Cohen P, Ackerman Z. Nitrofurantoin-induced chronic active hepatitis. Isr Med Assoc J 2002; 4: 184-6.
 - 13.- Spiggel PJ, Agger WA. Nitrofurantoin-induced granulomatous hepatitis. Urology 1981; 18: 177-8.
 - 14.- Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic bases of autoimmune hepatitis. Dig Dis Sci 2002; 47: 2139-50.
 - 15.- Cetti RJ, Venns S, Woodhouse CR. The risks of long-term nitrofurantoin prophylaxis in patients with recurrent urinary tract infections: A recent medico-legal case. BJU International 2009; 103: 567-9.