

Hepatitis aguda medicamentosa

Pedro Gargantilla Madera, Luis Belda Bilbao y Almudena García Tobaruela

Servicio de Medicina Interna.
Hospital de El Escorial.
Madrid (España).
Universidad Francisco de
Vitoria. Madrid (España).

Correspondencia: Pedro
Gargantilla Madera. Hospital
de El Escorial. Ctra.
Guadarrama – El Escorial,
Km. 6,225. C.P. 28200 –
San Lorenzo de El Escorial.
Madrid (España).

Correo electrónico:
pedro.gargantilla@salud.
madrid.org

Recibido el 6 de marzo de
2017.
Aceptado para su publicación
el 1 de junio de 2017.

Este artículo de Revista Clínica de
Medicina de Familia se encuentra
disponible bajo la licencia de Creative
Commons Reconocimiento-
NoComercial-SinObraDerivada 4.0
Internacional (by-nc-nd).



RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 75 años que presenta hepatitis aguda tras recibir tratamiento prolongado con nitrofurantoína, como profilaxis de infecciones urinarias recurrentes. Los fármacos son una importante causa de hepatotoxicidad; más de 900 fármacos, toxinas y plantas han sido implicados como causa del daño hepático. Los clínicos deben vigilar y detectar precozmente para evitar cuadros severos de toxicidad hepática.

PALABRAS CLAVE: Nitrofurantoína. Hepatitis. Hepatopatía Inducida por Medicamentos.

ABSTRACT

Drug-induced acute hepatitis

We report the case of a 75-year-old female with acute hepatitis after a long-term treatment with nitrofurantoin as prophylaxis for recurrent urinary tract infections.

Drugs are an important cause of hepatotoxicity; over 900 drugs, toxins, and herbs have been reported to cause liver damage. Physicians must be vigilant and identify drug-related liver damage early to avoid severe liver toxicity.

KEY WORDS: Nitrofurantoin. Hepatitis. Hepatitis, Drug-Induced.

INTRODUCCIÓN

El daño hepático causado por fármacos es un problema de salud pública importante, siendo la causa más frecuente de fallo hepático agudo; este representa, aproximadamente, el 10 % de los casos de fracaso hepático agudo a nivel mundial¹.

La nitrofurantoína es un antibiótico indicado en el tratamiento de la cistitis aguda, causada por microorganismos sensibles a la misma; la dosis recomendada para el tratamiento de la cistitis aguda no complicada en mujeres adultas es de 150-300 mg al día, administrados en tres tomas diarias durante 5-7 días. En numerosas guías de práctica clínica se recomienda nitrofurantoína, tanto en pautas cortas como en profilaxis de infecciones urinarias recurrentes, por su buena actividad frente a *Escherichia coli*. Sin embargo, el uso de nitrofurantoína en tratamientos prolongados (continuos o intermitentes), se ha asociado a la aparición de reacciones adversas pulmonares graves (fibrosis, neumonitis intersticial), hepáticas graves (hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, hepatitis crónica, cirrosis) y síntomas de hipersensibilidad².

CASO CLÍNICO

Mujer de 75 años con antecedentes personales de infecciones urinarias recurrentes, hernia de hiato, hipertensión arterial y diverticulosis colónica. Su tratamiento habitual es omeprazol (20 mg/día) y atenolol (50 mg/día). Desde hace 18 meses se ha iniciado desde el Servicio de Urología nitrofurantoína (50 mg/día) como tratamiento de las infecciones urinarias recurrentes.

La paciente acude a urgencias por molestias abdominales difusas, más localizadas en hipocondrio derecho. No refiere náuseas, vómitos ni fiebre. La exploración física es anodina.

Entre las pruebas realizadas destaca hemograma y bioquímica normales. Perfil hepático: AST 657 UI, ALT 549 UI, GGT 217 UI, LDH 410 UI, ALP 69 UI, bilirrubina 1,6 mg/dl. Se realiza en urgencias una ecografía abdominal observándose barro biliar en vesícula con grosor parietal en el límite de la normalidad y pequeños quistes sinusales bilaterales.

La paciente es derivada a consultas de Medicina Interna para estudio de la hepatopatía. En el estudio se realiza serología de virus hepatotropos (VHA, VHB y VHC), con resultado negativo, uroporfirina negativa, ceruloplasmina normal y perfil autoinmune que es negativo. Ante la posibilidad de que se trate de una hepatotoxicidad farmacológica se suspende tratamiento con nitrofurantoína y se cita a la paciente tres meses después, habiéndose normalizado las transaminasas (AST 12 UI, ALT 14 UI, GGT 47 UI, ALP 69 UI). Un año después la paciente se encuentra asintomática y tiene un perfil hepático normal

DISCUSIÓN

Se estima que en España la hepatitis tóxica representa el 14 % de los casos de lesión hepática que ingresan en un hospital, definiéndose como elevación de transaminasas por encima de 400 UI/dl¹.

En cuanto a los fármacos implicados en la toxicidad farmacológica, se ha observado que ha cambiado en el tiempo y en relación con el área geográfica. Por ejemplo, en nuestro país en la década de los 60 la causa más frecuente era clorpromacina, que fue sustituida en los 70-80 por halotano. En la actualidad la causa más frecuente son los fármacos antiinfecciosos (amoxicilina-clavulánico representa el 14 % de todos los casos incluidos en los registros), seguidos de los fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central¹.

Básicamente se pueden producir tres tipos de daño a los hepatocitos: citotóxico (la necrosis va precedida de una alteración drástica de la homeostasis celular), metabólico o genotóxico (sustancias que dañan al ADN). El daño causado al hígado por los fármacos afecta preferentemente a las células parenquimales (hepatocitos), pero puede hacerlo también a las endoteliales (enfermedad venooclusiva) o ductales (colangitis)².

Las manifestaciones clínicas e incluso el tipo de lesión histológica observables en la hepatitis tóxica no son específicas, no existe ningún patrón histológico ni marcadores analíticos específicos, por lo que puede ser confundida con otras hepatopatías.

En las diferentes reuniones de consenso se ha establecido que para el diagnóstico de hepatopatía farmacológica, al menos debe incluir una de las siguientes alteraciones de los análisis bioquímicos hepáticos:

- 1) Aumento de la ALT superior a dos veces el límite alto de la normalidad.
- 2) Aumento de la concentración de bilirrubina directa sérica más de dos veces el límite alto de la normalidad.
- 3) Aumento de la AST, fosfatasa alcalina y la concentración total de bilirrubina, siempre que uno de ellos supere más de dos veces el límite alto de la normalidad¹.

En nuestro caso la paciente tenía aumentada la ALT casi 10 veces la normalidad y la AST 15 veces la normalidad.

Dada la ausencia de marcadores específicos e inequívocos de la hepatitis tóxica medicamentosa, el diagnóstico se basa en elementos más o menos circunstanciales y, con frecuencia, no concluyentes. Un reconocimiento precoz de la hepatitis tóxica medicamentosa es crucial para reducir al mínimo la lesión hepática y evitar así una evolución hacia una hepatopatía crónica. La actitud inmediata a adoptar es la retirada al paciente del fármaco sospechoso. Por lo general, existe una gradual recuperación bioquímica e histológica del hígado (3-4 semanas) incluso después de intoxicaciones graves.

En nuestro caso el hecho de que tras la suspensión del fármaco el perfil hepático regresase a la normalidad es un indicativo de causa-efecto relacionada con la nitrofurantoína.

Desde junio de 2016, ante diversos casos de hepatotoxicidad por nitrofurantoína, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios decidió que la nitrofurantoína está indicada solo para el tratamiento de la cistitis en mujeres, no en varones³. No se recomienda usar este antibiótico en el tratamiento profiláctico de infecciones del tracto urinario recurrente (tratamiento continuo o intermitente) y, además, se recomienda evitar los tratamientos repetitivos con nitrofurantoína por su potencial efecto inmunológico³.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tejada F. Hepatotoxicidad por fármacos. Rev Clin Med Fam. 2010; 3 (3): 177-91.
2. Reuben A, Koch DG, Lee WM. Acute liver failure study Group. Drug-induced acute liver failure: results of a US multicenter, prospective study. Hepatology. 2010; 52 (6): 2065-76.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nitrofurantoína (Furantoína ®): nuevas restricciones de uso [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 22/07/2016 [consultado 07/04/2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_16-nitrofurantoina.htm