

Hepatitis de tipo autoinmune inducida por nitrofurantoína: Un reporte de caso

Maria Fernanda García González¹, Paulo Cesar
Marroquín-Mijangos¹, Joselyn Aracely Álvarez-Meza¹

¹Departamento de Medicina Interna, Hospital General San Juan de Dios,
Guatemala

Fecha de envío: 05/04/2024

Fecha de aceptación: 21/07/2024

Fecha de publicación: 30/11/2024

Citación: García González, M.F., Marroquín-Mijangos, P.C., Álvarez Meza, J.A.
Hepatitis de tipo autoinmune inducida por nitrofurantoina: Un reporte de caso.
Rev. Fac. Med., 2024, Nov.; 2 (2), III Época: 60-67.

DOI: <https://www.doi.org/10.37345/23045329.v2i2.121>

Correo electrónico: mafer01217@gmail.com

ISSN: 2304-5329 | 2304-5353

RESUMEN

Introducción: La lesión hepática inducida por fármacos tiene varios fenotipos, entre los cuales la hepatitis de tipo autoinmune es uno emergente. Este presenta marcadores serológicos y/o histológicos de hepatitis autoinmune idiopática, por lo que este fenotipo se convierte en un reto diagnóstico.

Observación clínica: Paciente femenina de 24 años quien recibió tratamiento con nitrofurantoina, inicia con dolor en hipocondrio derecho e ictericia 5 días después de iniciar el tratamiento, acompañado del aumento de transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina total. En ausencia de otras causas alternativas que expliquen las anomalías, se realizaron pruebas inmunológicas y biopsia hepática, las cuales fueron compatibles con hepatitis autoinmune. A los 5 días de tratamiento con corticoesteroides, las pruebas hepáticas disminuyen significativamente y sin recaída al discontinuar el tratamiento.

Conclusión: Reconocer la lesión hepática inducida por fármacos y este emergente fenotipo es crucial, ya que, no poder diferenciar entre este y la hepatitis autoinmune idiopática, puede resultar en resultados adversos para el paciente.

Palabras clave: hepatitis de tipo autoinmune inducida por fármacos, daño hepático, hepatitis autoinmune, lesión hepática inducida por fármacos

Nitrofurantoin-induced autoimmune hepatitis: A case report

ABSTRACT

Introduction: Drug-induced liver injury has several phenotypes, among which autoimmune hepatitis is an emerging one. This presents serological and/or histological markers of idiopathic autoimmune hepatitis, making this phenotype a diagnostic challenge. **Case description:** A 24-year-old female patient who received treatment with nitrofurantoin presented pain in the right hypochondrium and jaundice 5 days after starting treatment, accompanied by an increase in transaminases, alkaline phosphatase and total bilirubin. In the absence of other alternative causes to explain the abnormalities, immunological tests and a liver biopsy were performed, which were compatible with autoimmune hepatitis. After 5 days of treatment with corticosteroids, liver tests decreased significantly and without relapse when treatment was discontinued. **Conclusion:** Recognizing drug-induced liver injury and this emerging phenotype is crucial, as failure to differentiate between it and idiopathic autoimmune hepatitis can result in adverse outcomes for the patient.

Keywords: drug-induced autoimmune hepatitis, liver damage, autoimmune hepatitis, drug-induced liver injury

INTRODUCCIÓN

La lesión hepática inducida por fármacos es un término usado para describir el daño inesperado de los fármacos u otros xenobióticos en el hígado en personas susceptibles ⁽¹⁾. La incidencia a nivel mundial es de 1.37 hasta 19.1 casos por 100 000 personas al año ⁽²⁾. La etiología principal depende de la región. Por ejemplo, en Asia la principal causa es la medicina tradicional, en África son los fármacos antituberculosos, mientras que en Europa y en América es el acetaminofén, seguido de los antibióticos, particularmente la amoxicilina-clavulanato y la nitrofurantoína ⁽¹⁾. La nitrofurantoína se utiliza para la prevención y el tratamiento de las infecciones urinarias. Sus efectos adversos a corto y largo plazo van desde náuseas, vómitos y diarrea hasta fibrosis pulmonar, nefritis y hemólisis ⁽³⁾. Es una causa reconocida de lesión hepática inducida por fármacos, sobre todo en mujeres y, generalmente, se presenta con características autoinmunes ⁽⁴⁾. No se ha establecido claramente el mecanismo, pero se considera que está relacionado con la producción de radicales libres oxidativos que pueden dañar los hepatocitos, así como un mecanismo autoinmunitario ⁽³⁾.

La lesión hepática inducida por fármacos es un diagnóstico de exclusión, y se presenta con una variedad de fenotipos, los cuales pueden parecerse a otras enfermedades hepáticas. Uno de estos fenotipos es la hepatitis de tipo autoinmune inducida por fármacos ⁽⁵⁾. Este fenotipo se refiere a un daño hepático con evidencia bioquímica y/o histológica de autoinmunidad, niveles altos de IgG, anticuerpos antinucleares positivo (ANA), anticuerpos anti músculo liso (ASMA) y anticuerpos de tipo 1 microsomales de hígado y riñón

(anti-LKM-1) ⁽²⁾. Este fenotipo se ha asociado con minociclina, hidralazina, metildopa, interferón, imatinib, adalimumab y la nitrofurantoína ⁽⁶⁾. Puede presentarse dentro de 24-72 horas posteriores a la exposición al fármaco hasta tres meses después ⁽⁴⁾. Después de retirar el fármaco causante, la lesión hepática resuelve en la mayoría de las veces sin tratamiento hasta 6 meses después del insulto ⁽⁷⁾.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

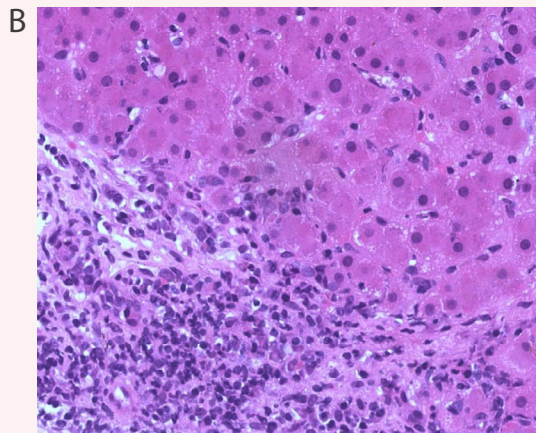
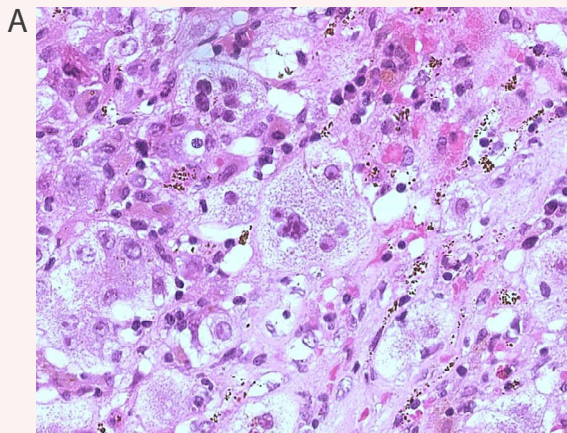
Paciente femenina de 24 años, sin antecedentes personales, quien recibió tratamiento con nitrofurantoína por una infección del tracto urinario, presenta, 5 días después de iniciar el tratamiento, historia de dolor en hipocondrio derecho, náuseas, vómitos alimenticios, astenia y adinamia. Asociados a ictericia en escleras, que se torna generalizada y fiebre, por lo que consulta. Al examen físico evidencia ictericia generalizada y hepatomegalia. Laboratorios paraclínicos de ingreso evidencian un patrón hepatocelular (Tabla 1). Pruebas infecciosas: IgM para citomegalovirus negativo, IgM para Epstein Barr negativo, hepatitis A IgM negativo, anticuerpos totales contra hepatitis C negativo, anticuerpos *anti-core* IgM negativo y antígeno de superficie hepatitis B negativo. Pruebas inmunológicas: anticuerpos microsomales 3.0 (negativo <2 IU/ml), anticuerpos anti músculo liso 1:80, anticuerpos antimitocondriales 0.10 (negativo <0.1 U), ANA por IF 1:80 patrón moteado fino, anti-ADN 28.5 UI/ml (negativo <20 U/ml), estudios de imagen: ultrasonido hepático y vías biliares reporta colecistitis acalculosa y leve dilatación de la vía biliar intrahepática, colangiorresonancia reporta engrosamiento y edema de la pared

de la vesícula biliar, hepatomegalia leve y vía biliar no dilatada. Se procede a realizar biopsia hepática, la cual reporta ensanchamiento del espacio porta con infiltrado intenso compuesto por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos; hepatitis de interfase compuesta por linfocitos, eosinófilos y células plasmáticas; en el parénquima hepático se observa necrosis confluyente, hepatocitos apoptóticos, colestasis intracitoplasmática,

inflamación crónica de los sinusoides compuesta por linfocitos (Figura 1).

Debido a las alteraciones persistentes en el hepatograma, a pesar de la suspensión del fármaco y de los hallazgos tanto bioquímicos como histológicos que se asemejan a los que se observan en la hepatitis autoinmune, se procede a administrar glucocorticoides, con lo cual se observa una disminución significativa de marcadores de daño hepático al quinto día del tratamiento (Tabla 1).

Figura 1. Histología de biopsia hepática



Biopsia hepática. Estudio H/E. (A) Infiltrado intenso compuesto de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos; hepatitis de interfase compuesta por linfocitos, eosinófilos y células plasmáticas. (B) En el parénquima hepático se observa necrosis confluyente, hepatocitos apoptóticos, inflamación crónica de los sinusoides compuesta por linfocitos.

DISCUSIÓN

La lesión hepática inducida por fármacos continúa siendo un diagnóstico de exclusión, ⁽⁸⁾ es una reacción impredecible, con latencia y presentación clínica variable ⁽⁹⁾. En el caso de la paciente, presentaba dos elementos claves para atribuir daño hepático a un fármaco: la exclusión de otras causas de enfermedad

hepática y la exposición a un fármaco precedió la aparición de la lesión hepática ⁽¹⁰⁾. El período de latencia es muy variable, desde días hasta meses ⁽⁷⁾, en este caso, en la paciente se presentó en los 5 días posteriores a la exposición al fármaco.

La lesión hepática inducida por fármacos que se presenta con un fenotipo de tipo hepatitis autoinmune es raro e indistinguible

de la hepatitis autoinmune idiopática, ya que ambas entidades comparten parámetros clínicos, bioquímicos, serológicos e histológicos ⁽⁹⁾.

Este fenotipo está asociado a diferentes fármacos; sin embargo, se ha reportado particularmente con el uso de antibióticos como minociclina y nitrofurantoína ⁽⁹⁾, en este caso, la paciente inicia sus manifestaciones clínicas tras el tratamiento con nitrofurantoína.

La nitrofurantoína es una causa reconocida de la lesión hepática inducida por fármacos, que se presenta con un amplio espectro fenotípico. Se asocia al sexo femenino, a pacientes que portan el alelo HLA-DRB1*11:04, edad avanzada, función renal disminuida y mayor duración del tratamiento ^(3,4).

En un análisis retrospectivo de casos del fenotipo de tipo hepatitis autoinmune, la nitrofurantoína junto con la minociclina, representaron el 92 % de todos los casos. De los que estaban asociados a nitrofurantoína, el 96 % se trataban de mujeres; la indicación de su uso fue la infección del tracto urinario no complicada y la media de edad fue 61 años ⁽¹¹⁾.

Los pacientes se suelen presentar con síntomas no específicos como anorexia, fiebre, náusea, malestar general, dolor abdominal e ictericia; muchos de ellos se presentaron en esta paciente ⁽⁹⁾. Entre los antecedentes de la paciente no hay consumo de alcohol, presencia de enfermedad hepática ni otras enfermedades crónicas. Las pruebas de infecciones que puedan causar hepatitis viral aguda resultaron negativas.

Entre sus hallazgos bioquímicos se evidenciaron aumento en los niveles de las aminotransferasas y bilirrubinas, ambos descritos en estas dos entidades ⁽⁹⁾. Con respecto a los marcadores serológicos, aproximadamente el 96 % de los pacientes con este fenotipo

presentan los autoanticuerpos característicos de la hepatitis autoinmune idiopática ⁽⁹⁾. La paciente presentó anticuerpos microsomales, anticuerpos anti-músculo liso y anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia.

La biopsia hepática en pacientes con lesión hepática inducida por fármacos no es obligatoria; ⁽¹²⁾ sin embargo, en este caso se decide realizar por los hallazgos serológicos que aumentaban la posibilidad de tratarse de una hepatitis autoinmune idiopática. Entre los hallazgos histológicos clásicos, la paciente presentaba hepatitis de interfaz, la cual se evidencia aproximadamente en el 89 % de los casos ⁽⁷⁾. Otros hallazgos que se pueden observar son infiltrados de eosinófilos, los cuales estaban presentes en la biopsia hepática de la paciente. No se evidencian hallazgos de fibrosis. Aunque no existe un signo histopatológico específico para diferenciar la hepatitis autoinmune idiopática sobre la lesión hepática inducida por fármacos con fenotipo de hepatitis autoinmune, la presencia de fibrosis apoya más al diagnóstico de la primera entidad ⁽⁹⁾.

El paso inicial más importante en el manejo de la hepatitis autoinmune inducida por fármacos es discontinuar el agente implicado ⁽¹¹⁾. Se han reportado altas tasas de recuperación espontánea tras la discontinuación. La resolución puede no ser inmediata, y puede seguir ocurriendo daño hepático a pesar de retirar el fármaco implicado ⁽¹³⁾.

El tratamiento con esteroides puede ser necesario en el caso de persistencia de la lesión hepática ⁽¹⁴⁾. Como en este caso, debido a las alteraciones persistentes en el hepatograma, a pesar de la suspensión del fármaco, se administraron glucocorticoides.

En este caso, se inicia 50 mg al día de prednisona, y tras 5 días de prednisona se observó una disminución significativa en las pruebas hepáticas. La paciente se egresa con deflazacort de 30 mg al día; 12 meses después, la paciente ya con una dosis de 5 mg al día se procede a retirar tratamiento. Al cabo de 4 meses, se realizan laboratorios evidenciando su normalización.

El factor más importante es que rara vez requieren inmunosupresión a largo plazo,

debido a que, generalmente, al retirar el tratamiento inmunosupresor no hay recaídas y se logra la remisión, mientras que, en pacientes con hepatitis autoinmune idiopática, más del 60 % de los casos recaen al finalizar el tratamiento ⁽¹⁶⁾. No poder diferenciar entre ambas puede causar resultados adversos en los pacientes, ya que lleva innecesariamente al tratamiento con inmunosupresores a largo plazo ⁽⁷⁾.

Tabla 1. Pruebas de laboratorio

Examen de laboratorio	Valores de referencia	Ingreso	5 días con esteroides	4 meses sin esteroides
Bilirrubina total	0.20-1.20 mg/dL	21.59	14.88	0.83
FA	40.00-150.00 U/L	330	244	45
GGT	8.00-33.00 U/L	336	426	22
TGO	0.00-55.00 U/L	2032	174	49
TGP	5.00-34.00 U/L	2668	807	33.2

Evolución de las pruebas hepáticas al ingreso, tras 5 días de iniciar el tratamiento con esteroides y a los 4 meses después del retiro de estos. FA: fosfatasa alcalina, GGT: gamma glutamil transferasa, TGO: transaminasa oxalacética, TGP: transaminasa pirúvica.

CONCLUSIONES

La lesión hepática inducida por fármacos presenta diferentes fenotipos. La hepatitis autoinmune inducida por fármacos es un fenotipo clínico deficientemente caracterizado. El enfoque principal debe ser identificar el fármaco causante, los marcadores serológicos y/o histológicos compatibles con hepatitis autoinmune, la respuesta después de discontinuar el fármaco y el uso de los esteroides, sobre todo, la ausencia de recaídas en el seguimiento tras retirar el tratamiento inmunosupresor y su remisión.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses con terceros. Los autores declaran no tener vínculo alguno con compañías farmacéuticas productoras o comercializadoras. No hubo patrocinio alguno para efectuar el presente estudio.

REFERENCIAS

- ¹ Andrade, R.J., Chalasani, N., Björnsson, E.S., Suzuki, A., Kullak-Ublick, G.A., Watkins, P.B., et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2019, Dec.; 5(1): 58. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0105-0>
- ² Andrade, R.J., Aithal, G.P., de Boer, Y.S., Liberal, R., Gerbes, A., Regev, A., et al. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): An expert opinion meeting report. *Journal of Hepatology*. 2023, Sept.; 79(3): 853-866. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.033>
- ³ Yang X, Sohnen A. Nitrofurantoin-induced autoimmune hepatitis. Abstracts from the 2021 Annual Meeting of the Society of General Internal Medicine. *J Gen Intern Med*. 2021; 36(Suppl 1): 51-5469 DOI: <https://doi.org/10.1007/s11606-021-06830-5>
- ⁴ Chalasani, N., Li, Y.J., Dellinger, A., Navarro, V., Bonkovsky, H., Fontana, R.J., et al. Clinical features, outcomes, and HLA risk factors associated with nitrofurantoin-induced liver injury. *J Hepatol*. 2023, Feb.; 78(2): 293-300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.09.010>
- ⁵ Hosack, T., Damry, D., Biswas, S. Drug-induced liver injury: a comprehensive review. *Therap Adv Gastroenterol*. 2023, March; 16. DOI: <https://doi.org/10.1177/17562848231163410>
- ⁶ Chalasani, N.P., Maddur, H., Russo, M.W., Wong, R.J., Reddy, K.R. ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *Am J Gastroenterol*. 2021, May; 116(5): 878-898. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001259>
- ⁷ Björnsson, E.S., Medina-Caliz, I., Andrade, R.J., Lucena, M.I. Setting up criteria for drug-induced autoimmune-like hepatitis through a systematic analysis of published reports. *Hepatol Commun*. 2022, Aug.; 6(8): 1895-1909. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep4.1959>
- ⁸ Björnsson, H.K., Björnsson, E.S. Drug-induced liver injury: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, and practical management. *Eur J Intern Med*. 2022, Mar; 97: 26-31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.10.035>
- ⁹ Božić, D., Tonkić Jr, A., Vukojevic, K., Radman, M. A Case Report: Idiopathic or Drug-Induced Autoimmune Hepatitis—Can We Draw a Line? *Clin Pract*. 2023, Dec.; 13(6): 1393–1399. DOI: <https://doi.org/10.3390/clinpract13060125>
- ¹⁰ Björnsson, E.S. Clinical management of patients with drug-induced liver injury (DILI). *United European Gastroenterol J*. 2021, Sep.; 9(7): 781-786. DOI: <https://doi.org/10.1002/ueg2.12113>

- ¹¹ Bessone, F., Ferrari, A., Hernández, N., Mendizábal, M., Ridruejo, E., Zerega, A., *et al.* Nitrofurantoin-induced liver injury: long-term follow-up in two prospective DILI registries. *Arch Toxicol.* 2023, Feb.; 97(2): 593-602. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-022-03419-7>
- ¹² Castiella, A., Lucena, M.I., Zapata, E.M., Otazua, P., Andrade, R.J. Drug-induced autoimmune-like hepatitis: A diagnostic challenge. *Dig Dis Sci.* 2011, Aug.; 56(8): 2501-2502. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-011-1787-7>
- ¹³ deLemos, A.S., Foureau, D.M., Jacobs, C., Ahrens, W., Russo, M.W., Bonkovsky, H.L. Drug-induced liver injury with autoimmune features. *Semin Liver Dis.* 2014, May; 34(2): 194-204. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375959>
- ¹⁴ Björnsson, E.S., Vucic, V., Stirnimann, G., Robles-Díaz, M. Role of Corticosteroids in Drug-Induced Liver Injury. A Systematic Review. *Front Pharmacol.* 2022, Feb. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.820724>
- ¹⁵ Castiella, A., Zapata, E., Lucena, M.I., Andrade, R.J. Drug-induced autoimmune liver disease: A diagnostic dilemma of an increasingly reported disease., *World J Hepatol.* 2014, April; 6(4): 160-168. DOI: <https://doi.org/10.4254/wjh.v6.i4.160>
- ¹⁶ Hisamochi, A., Kage, M., Ide, T., Arinaga-Hino, T., Amano, K., Kuwahara, R., *et al.* An analysis of drug-induced liver injury, which showed histological findings similar to autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol.* 2016, Jun.; 51(6): 597-607. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1131-7>



Copyright © 2024 Maria Fernanda García González, Paulo Cesar Marroquín-Mijangos, Joselyn Aracely Álvarez-Meza

Esta obra se encuentra protegida por una licencia internacional [Creative Commons 4.0 \(CC BY-NC-SA 4.0\)](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/). Usted es libre de: **Compartir** – copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. **Adaptar** – remezclar, transformar y construir a partir del material. La licenciente no puede revocar estas libertades en tanto usted siga los términos de la licencia. Bajo los siguientes términos: **Atribución** – Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que usted o su uso tienen el apoyo de la licenciente. **No comercial** – Usted no puede hacer uso del material con propósitos comerciales. **Compartir igual** – Si remezcla, transforma o crea a partir del material, debe distribuir su contribución bajo la misma licencia del original. **No hay restricciones adicionales** – No puede aplicar términos legales ni medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otras a hacer cualquier uso permitido por la licencia. [Texto completo de la licencia](#)