RECCMI
Revista Española de Casos Clínicos en Medicina Interna
Spanish Journal of Case Records in Internal Medicine

Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 130-133 doi: https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a8

Hepatitis autoinmune inducida por drogas: asociación con nitrofurantoína

Raúl Fabrizio Manchamé-Moreno, Christyan Arturo Borrayo-Alvarado

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

Recibido: *30/07/2024* **Aceptado:** *25/09/2024* **En línea:** *31/12/2024*

Citar como: Manchame-Moreno RF, Borrayo-Alvarado CA. Hepatitis autoinmune inducida por drogas: asociación con nitrofurantoína. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (diciembre); 9(3): 130-133. doi: https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a8.

Cite this as: Manchame-Moreno RF, Borrayo-Alvarado CA. *Drug-induced autoimmune hepatitis: association with nitrofurantoin.* Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (December); 9(3): 130-133. doi: https://doi.org/10.32818/reccmi.a9n3a8.

Autor para correspondencia: Raúl Fabrizio Manchamé-Moreno. raulbrizio4@gmail.com

Palabras clave

- Hepatitis autoinmune
- Nitrofurantoína
- Hepatitis autoinmune inducida por drogas
- DILI

Resumen

Mujer de 24 años de edad con historia de infección del tracto urinario (ITU) 3 semanas antes, tratada con nitrofurantoína. Comenzó con ictericia, malestar general y dolor abdominal, por lo que consultó a Urgencias, donde se evidenció elevación de transaminasas, y en estudios posteriores presentó positividad para anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antimúsculo liso (ASMA). Se realizó biopsia hepática que mostró infiltrado de linfocitos y hepatitis de interfase, con lo que se llegó al diagnóstico de hepatitis autoinmune inducida por drogas, secundaria a nitrofurantoina, además, se inició tratamiento con corticosteroides con adecuada evolución.

Keywords

- *Autoimmune hepatitis*
- *Nitrofurantoin*
- *Drug-induced autoimmune hepatitis*
- *DILI*

Abstract

A 24-year-old female patient with a history of a urinary tract infection (UTI) treated with nitrofurantoin 3 weeks prior subsequently developed jaundice, general malaise, and abdominal pain, leading her to seek emergency care. Laboratory tests revealed elevated transaminases, and further studies showed positivity for antinuclear antibodies (ANA) and anti-smooth muscle antibodies (ASMA). A liver biopsy demonstrated lymphocytic infiltration and interface hepatitis, leading to a diagnosis of drug-induced autoimmune hepatitis secondary to nitrofurantoin. Treatment with corticosteroids was initiated with a favorable evolution.

Puntos destacados

- La nitrofurantoína es un medicamento que está fuertemente asociado a la hepatitis autoinmune inducida por fármacos.
- La hepatitis autoinmune es una enfermedad rara y supone un diagnóstico desafiante, por lo que se debe tener una alta sospecha diagnóstica.
- La hepatitis autoinmune idiopática y la inducida por drogas comparten características clínicas, bioquímicas e histológicas, por tanto, los antecedentes y la historia clínica toman elevada importancia para el adecuado diagnóstico y tratamiento.

Introducción

La hepatitis autoinmune (HAI) es una entidad crónica que produce inflamación mediada por autoanticuerpos contra el tejido hepático. Afecta principalmente a mujeres y puede ocurrir a cualquier edad. Se caracteriza por elevación de transaminasas y altos títulos de IgG. Los anticuerpos específicos como ANA y ASMA, y la biopsia hepática que muestra hepatitis de interfaz pueden guiar el diagnóstico. El espectro clínico puede ser amplio, desde fatiga y malestar hasta insuficiencia hepática aguda, presentándose en algunos casos con cirrosis que requiere trasplante hepático[1,2].

La etiología de la HAI no se conoce completamente, pero la predisposición genética, los desencadenantes ambientales y la desregulación inmunológica pueden estar involucrados[1,3].

Varios medicamentos se han asociado con la hepatitis autoinmune inducida por drogas (HAI-ID), siendo los más comunes la nitrofurantoína, la minociclina, los AINEs y las estatinas[4]. Es fundamental tener una alta sospecha de HAI-ID porque la presentación clínica puede ser la misma que la de otras enfermedades hepáticas[1].

El tratamiento generalmente incluye inmunosupresores como los corticosteroides para disminuir la respuesta inmune y prevenir la progresión de la enfermedad[5].

Este caso clínico destaca por el corto tiempo que pasa entre el uso del medicamento y el momento que se presentan los síntomas de la paciente, nos muestra además la relevancia de conocer los efectos secundarios de los medicamentos que se utilizan a diario. Asimismo, nos enseña la importancia de un pronto y correcto diagnóstico, ya que se relaciona con una favorable evolución al inicio del tratamiento.

Caso clínico

Antecedentes y enfermedad actual

Mujer de 24 años de edad, sin antecedentes médicos relevantes. Refería una infección del tracto urinario (ITU) 3 semanas previas a la consulta, que fue tratada con nitrofurantoína durante 7 días.

Dos semanas previas a consultar comenzó con dolor abdominal localizado en el cuadrante superior derecho, opresivo, sin irradiación, de intensidad moderada. Dos días antes de acudir a Urgencias presentaba un aumento en el dolor, que en esta ocasión se asociaba con náuseas, vómitos, malestar general, artralgia, fiebre e ictericia, por lo que decidió acudir al centro hospitalario. Al interrogatorio la paciente negaba consumo de alcohol u otros tóxicos.

Exploración física

Los signos vitales mostraban taquicardia (118 latidos por minuto) estando el resto de signos vitales dentro de límites normales. En el examen físico la paciente se encontraba alerta, orientada, con mal estado general y agudamente enferma. Presentaba ictericia generalizada en piel y mucosas, corazón rítmico, sin soplos, pulmones con murmullo vesicular audible, sin ruidos patológicos, abdomen blando y depresible, y se palpaba hepatomegalia de 3 cm por debajo del margen costal y dolor a la palpación hepática.

Pruebas complementarias

Se realizaron pruebas de laboratorio y se encontraron elevaciones en las enzimas hepáticas: transaminasas (AST 2032 UI/L, ALT 2668 UI/L), fosfatasa alcalina 753 UI/L, bilirrubina total 21,59 mg/dL, bilirrubina directa 13,62 mg/dL, y bilirrubina indirecta 7,97 mg/dL, parámetros de coagulación en límites normales (tiempo de protrombina 12 segundos, INR 1,3, tiempo parcial de tromboplastina 28 segundos).

Para descartar causas virales, se obtuvieron anticuerpos contra el virus de la hepatitis A IgM, el antígeno de superficie de la hepatitis B y anticuerpos contra la hepatitis C, que resultaron todos negativos. Se descartaron causas tóxicas ya que la paciente negaba consumo de cualquier sustancia.

Se realizó una ecografía hepática y una colangiografía por resonancia magnética, que evidenciaron hepatomegalia y colecistitis acalculosa. Debido a los hallazgos inconclusos, se solicitó serología autoinmune, donde los ANA (1:80, patrón nuclear moteado) y ASMA (1:80) mostraron títulos elevados, además de inmunoglobulina G en 10,345 mg/dL, lo que dio una alta sospecha de HAI. Con estos resultados se planteó la realización de una biopsia hepática que mostró infiltración de linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos, hepatitis de interfaz y ausencia de fibrosis **(figura 1)**.

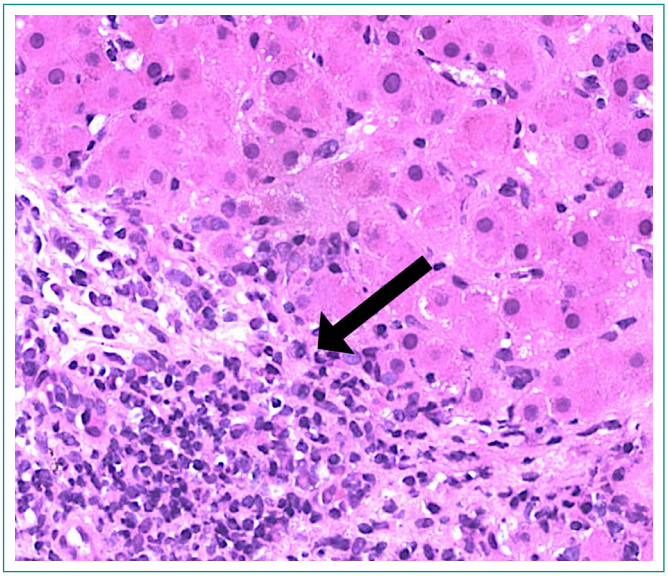

Figura 1. Biopsia hepática con tinción H&E. Se muestra infiltrado linfoplasmocitico en hígado y la característica hepatitis de interfase.

Evolución

Se inició el tratamiento con prednisolona a 50 mg/día y se programó un seguimiento en la clínica de atención ambulatoria para reducir la dosis de corticosteroides. A las 2 semanas de seguimiento la paciente mostraba pruebas de laboratorio con AST 918UI/L y ALT 999 UI/L, FA 153 UI/L, bilirrubina total en 5,8 mg/dL, con lo cual, la dosis de prednisolona se titulaba a la baja, 5 mg menos cada semana y continuó en seguimiento ambulatorio **(figura 2)**.

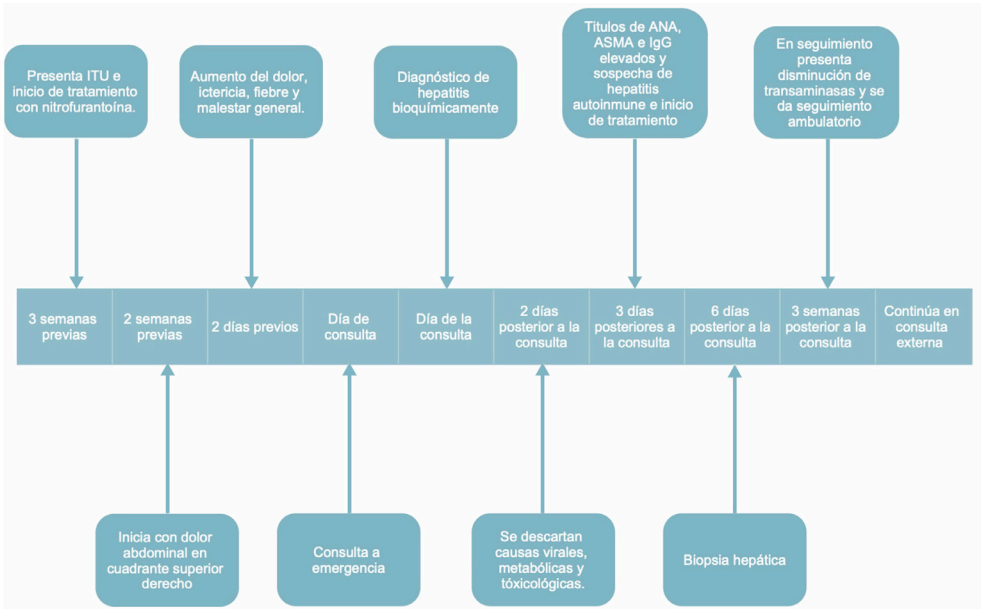

Figura 2. Línea del tiempo del diagnóstico y seguimiento de paciente.

Diagnóstico

Hepatitis autoinmune por consumo de nitrofurantoina.

Discusión

La hepatitis autoinmune inducida por drogas (HAI-ID) es una lesión hepática atípica causada por la exposición a ciertos medicamentos y representa un desafío diagnóstico dentro del espectro de la hepatitis autoinmune (HAI). La prevalencia de la HAI es de 17,4 por cada 100.000 personas, y la HAI-ID representa el 9,2% de los casos de HAI, casi todos diagnosticados retrospectivamente[6].

Esta entidad es más común en mujeres, con una proporción de hombres a mujeres de 1:6, y un pico de incidencia en la quinta o sexta década de vida[1,2]. La etiología de la HAI no está clara; sin embargo, en la HAI-ID, la exposición a medicamentos, siendo los más comunes la nitrofurantoína, minociclina, AINEs, metildopa y estatinas, puede inducir una respuesta inmune y la activación de linfocitos T, causando inflamación y lesión hepática aguda[4,7,8].

En nuestro caso, se presenta una paciente sin ningún antecedente de importancia, sin embargo, al interrogatorio se pone de manifiesto la utilización de nitrofurantoína que es uno de los principales medicamentos asociados a esta entidad, por lo que el interrogatorio y la sospecha diagnóstica son puntos clave en el diagnóstico de esta patología.

La presentación clínica de la paciente de nuestro caso presenta los hallazgos clínicos comunes de la hepatitis autoinmune que incluye ictericia, dolor abdominal, malestar, fiebre y pérdida de peso. Un dato importante es que los pacientes que utilizan fármacos asociados a hepatitis autoinmune pueden desarrollar los síntomas desde la primera hasta la sexta semana después de la exposición a dicho medicamento.

El diagnóstico debe realizarse en el contexto de hepatitis aguda, con pruebas de función hepática que muestren lesión hepatocelular, con transaminasas típicamente elevadas 5 veces su valor normal, como en el caso presentado, donde se observa una clara elevación de AST y ALT, lo que nos hace sospechar de daño hepatocelular. Es por esto que deben descartarse otras causas como exposición a bebidas alcohólicas, infecciones virales y procesos metabólicos. Debido a lo anterior, se decidió realizar serología para descartar virus de hepatitis A, B y C, y en el interrogatorio se descartaron otras causas.

Para confirmar la enfermedad hepática autoinmune, los niveles de IgG, ANA, ASMA o Anti-LKM1 deben ser positivos. Nuestra paciente cumplía con la presencia de anticuerpos ANA y ASMA, además de títulos elevados de IgG por lo que orientó a una patología autoinmune del hígado.

La biopsia hepática valida el diagnóstico, con hallazgos histológicos característicos como hepatitis de interfase, infiltración de linfocitos y células plasmáticas. Hallazgos que estaban presentes en el estudio histológico de la paciente presentada, por lo que se pudo confirmar el diagnóstico de hepatitis autoinmune, también debido a que inició dentro de 1 semana posterior a la exposición de la nitrofurantoína, por lo que se concluyó como hepatitis autoinmune inducida por drogas.

El *International Hepatitis Autoimmune Study Group* ha propuesto criterios diagnósticos que combinan hallazgos serológicos e histológicos, con una puntuación >6 que confirma la HAI tipo 1 y una puntuación igual o mayor de 7 que confirma la HAI tipo 2 **(tabla 1).** En el caso de la paciente, presentaba una puntuación de 7 por lo que según los criterios, se cataloga como HAI confirmada[1,4,9].

Variable	Resultado	Puntos
ANA o ASMA	Titulo >1:40	1
ANA o ASMA	Titulo >1:80	2
LKM1	Titulo >1:40	2
SLA/LP	Cualquier valor	2
IgG	>LSN >1,1 x LSN	1 2
Histología hepática	Atípica Compatible Típica	0 1 2
Ausencia de hepatitis viral	Si No	2 0

ANA: anticuerpos antinucleares; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; IgG: inmunoglobulina G; LKM1: anticuerpo tipo 1 microsomal de hígado y riñón; SLA/LP: anticuerpo contra antígeno hepático soluble/antígepo hígado-páncreas; LSN: límite superior normal.
Diagnóstico probable: 6 puntos
Diagnóstico definitivo: igual o mayor de 7
Tabla adaptada de Pape S, *et al.*[10].

Tabla 1. Criterios diagnósticos de hepatitis autoinmune (HAI).

El tratamiento debe centrarse en la suspensión del fármaco ofensivo y en el inicio de la terapia inmunosupresora para disminuir la inflamación y la respuesta inmune. Los corticosteroides son la primera línea de tratamiento, generalmente prednisona o prednisolona a 0,5-1 mg/kg/día. El objetivo principal es alcanzar la remisión clínica y bioquímica, para luego reducir la dosis de corticosteroides. En casos refractarios o en los que se necesiten esteroides a largo plazo, se pueden utilizar inmunomoduladores como la azatioprina[5,6,10].

Conclusiones

Destacamos para la práctica clínica diaria del internista la importancia de reconocer esta entidad y poder tener una alta sospecha de la HAI-ID además de conocer los fármacos que se relacionan con esta, ya que los pacientes con adecuado diagnóstico y tratamiento presentan una favorable evolución.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. J Hepatol. 2011; 55(1): 171-82. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.012 (último acceso oct. 2024).
2. Tanaka A. Autoimmune Hepatitis: 2019 Update. Gut Liver. 2020; 14(4): 430-438. doi: https://doi.org/10.5009/gnl19261 (último acceso oct. 2024).
3. Ludz C, Stirnimann G, Semela D, Mertens J, Kremer AE, Sinnreich MF, *et al.* Epidemiology, clinical features and management of autoimmune hepatitis in Switzerland: a retrospective and prospective cohort study. Swiss Med Wkly. 2023; 153: 40102. doi: https://doi.org/10.57187/smw.2023.40102 (último acceso oct. 2024).
4. Tan CK, Ho D, Wang LM, Kumar R. Drug-induced autoimmune hepatitis: a minireview. World J Gastroenterol. 2022; 28(24): 2654-2666. doi: https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v28.i24.2654 (último acceso oct. 2024).
5. Terziroli Beretta-Piccoli B, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: standard treatment and systematic review of alternative treatments. World J Gas-

troenterol. 2017; 23(33): 6030-6048. doi: https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i33.6030 (último acceso oct. 2024).

6. Andrade RJ, Aithal GP, de Boer YS, Liberal R, Gerbes A, Regev A, *et al.* IAIHG and EASL DHILI Consortium. Nomenclature, diagnosis and management of drug-induced autoimmune-like hepatitis (DI-ALH): an expert opinion meeting report. J Hepatol. 2023; 79(3): 853-866. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.033 (último acceso oct. 2024).
7. García-Cortés M, Pinazo-Bandera JM, Lucena MI, Andrade RJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. Clin Liver Dis (Hoboken). 2024; 23(1): e0172. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.04.033 (último acceso oct. 2024).
8. Sirbe C, Simu G, Szabo I, Grama A, Pop TL. Pathogenesis of autoimmune hepatitis-cellular and molecular mechanisms. Int J Mol Sci. 2021; 22(24): 13578. doi: https://doi.org/10.3390/ijms222413578 (último acceso oct. 2024).
9. Covelli C, Sacchi D, Sarcognato S, Cazzagon N, Grillo F, Baciorri F, Fanni D, Cacciatore M, Maffeis V, Guido M. Pathology of autoimmune hepatitis. Pathologica. 2021; 113(3): 185-193. doi: https://doi.org/10.32074/1591-951X-241 (último acceso oct. 2024).
10. Pape S, Schramm C, Gevers TJ. Clinical management of autoimmune hepatitis. United European Gastroenterol J. 2019;7(9): 1156-1163. doi: https://doi.org/10.1177/2050640619872408 (último acceso oct. 2024).