

Ref. UCD280/22



EL ISP ADVIERTE SOBRE REACCIONES ADVERSAS GRAVES ASOCIADAS AL USO PROLONGADO DE NITROFURANTOÍNA.

Información para profesionales de la salud y pacientes

CAR/JRS/VVG/MAG/GDS/mms

El presente documento sustituye a la Nota Informativa de Farmacovigilancia "Restricciones de uso para nitrofurantoína debido a la notificación de reacciones adversas graves asociadas a su uso prolongado", del 30 de mayo de 2022 (UCD 264/22).



Resumen: La nitrofurantoína es un antibiótico utilizado para las infecciones de las vías urinarias. Luego de una revisión de la información de seguridad de este medicamento, el ISP ha considerado necesario informar, tanto a los profesionales de la salud como a los pacientes, sobre el riesgo de presentar reacciones adversas graves en tratamientos prolongados, recomendando no superar los 7 días de tratamiento.

Las infecciones del tracto urinario (ITU) están entre las enfermedades infecciosas más frecuentes en la actualidad, tanto en pediatría como en población adulta. Suelen ocurrir cuando las bacterias que se encuentran fuera del cuerpo, generalmente en la piel o el recto, ingresan a la vía urinaria y comienzan a multiplicarse, causando infección en esta zona. Dependiendo de la parte anatómica afectada, las ITU reciben el nombre de: uretritis, cistitis, pielonefritis y prostatitis. La cistitis (infección de la vejiga), es el tipo más común, manifestándose típicamente como molestia al orinar (disuria), además de frecuencia y urgencia urinaria^{1,2}. Esta patología suele afectar mayoritariamente a mujeres debido a sus condiciones anatómicas y hormonales.

El diagnóstico de las ITU se basa principalmente en la clínica, con ayuda de exámenes de orina para los casos que lo requieran. Por lo general, es causada por *Escherichia coli*, una bacteria procedente del tubo digestivo y colon, que asciende por la vía urinaria, pudiendo causar infección³. Su tratamiento consiste en la administración de antibióticos, siendo uno de los de elección, la nitrofurantoína^{4,5}, debido a que actúa a altas concentraciones por períodos cortos, produciendo la eliminación repetida de bacterias de la orina, tiene una baja probabilidad de generar resistencia y el 80% de las recurrencias de ITU, son por gérmenes sensibles a ella⁶.

En el año 2016, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) alertó sobre la aparición de reacciones adversas graves en tratamientos profilácticos prolongados o intermitentes de meses de duración, las que incluyen alteraciones del aparato respiratorio (fibrosis pulmonar, neumonitis intersticial) y del hígado (hepatitis citolítica, hepatitis colestásica, cirrosis, necrosis hepática y hepatitis fulminante), por lo que se establecieron nuevas restricciones de uso para este medicamento⁷.

Ref. UCD280/22

La base de datos del Centro Nacional de Farmacovigilancia registra 125 casos de notificaciones de sospechas de reacciones adversas asociadas a nitrofurantoína desde enero de 2016 a diciembre 2021, de las cuales, cuatro están relacionadas con reacciones pulmonares y tres con eventos hepáticos⁸. A continuación, se presenta el detalle de las reacciones mencionadas.

Reporte de reacciones adversas pulmonares:

Año	Nº RAM	Edad	Sexo	Reacción Adversa	Motivo Prescripción	Días de tratamiento *	Seriedad
2018	FV1808-28700	85	Femenino	Derrame pleural	No señala	18	Sí
2018	FV1808-28825	74	Femenino	Pulmón, enfermedad intersticial	No señala	3	No
2019	FV1901-34996	61	Femenino	Neumonía intersticial	ITU	0**	Sí
2019	FV1902-36093	83	Femenino	Neumonía intersticial	ITU	13	Sí

*Días de tratamiento antes de la aparición de la reacción adversa.

** La reacción adversa se presentó el mismo día de inicio del medicamento.

Reportes de reacciones adversas hepáticas:

Año	Nº RAM	Edad	Sexo	Reacción Adversa	Motivo Prescripción	Días de tratamiento	Seriedad
2016	FV1612-11395	75	Femenino	Enzimas hepáticas aumentadas	Prevención ITU	4	No
2019	FV1904-38335	60	Femenino	Insuficiencia hepática aguda	Infección urinaria	0**	Sí (Fatal)
2019	FV1910-45790	27	Femenino	Hepatitis fulminante	Profilaxis ITU	32	Sí

*Días de tratamiento antes de la aparición de la reacción adversa.

** La reacción adversa se presentó el mismo día de inicio del medicamento.

Todas las notificaciones de sospechas de Reacciones adversas a medicamentos (RAM) descritas, se manifestaron en pacientes de sexo femenino, entre 60 y 85 años de edad, a excepción de un caso, de una paciente con 27 años. Respecto a las reacciones pulmonares, tres de ellas fueron clasificadas como serias y en relación a los eventos hepáticos, dos de ellos fueron clasificados como serios, de los cuales uno tuvo desenlace fatal. Este último caso, fue evaluado por el Comité de Farmacovigilancia, asignando la categoría de causalidad condicional, dado que era necesario contar con mayor información, para concluir el análisis del mismo.

Ref. UCD280/22

Es importante considerar que la información entregada, corresponde a sospechas de reacciones adversas, las cuales pueden estar o no asociadas en cierto grado, al medicamento sospechoso.

En base a la evaluación de estos antecedentes, el ISP ha considerado necesario instruir a los titulares de los registros sanitarios de los productos que contienen nitrofurantoína, la actualización de la información contenida en sus folletos de información, conforme a las reacciones adversas, precauciones y advertencias, así como su utilización durante no más de 7 días para el tratamiento de las ITU⁹.

Además, el ISP considera necesario reforzar las siguientes recomendaciones:

Recomendaciones para los Profesionales de la salud⁷:

- ✓ La duración del tratamiento con nitrofurantoina debe limitarse a **7 días como máximo**, para el tratamiento de ITU bajas. No obstante, se pueden seguir las recomendaciones contenidas en la guía de práctica clínica sobre esta patología, emitida por el Ministerio de Salud.
- ✓ Su uso está **contraindicado en pacientes con insuficiencia renal** con un aclaramiento de creatinina inferior a 45 mL/min. No obstante, los médicos especialistas podrían evaluar su utilización en pacientes con cifras de aclaramiento entre 30 y 44 mL/min en casos de antecedentes o sospecha de infección por microorganismos multirresistentes, con la vigilancia adecuada. Esta misma precaución debe tenerse en pacientes de edad avanzada, por la posible alteración de la función renal.
- ✓ Al momento de prescribir o dispensar este medicamento, explique a su paciente acerca de los signos y síntomas de las reacciones severas pulmonares, hepáticas, alérgicas y neurológicas (parestias y neuropatías periféricas) que pueden manifestarse con la utilización de nitrofurantoína, y en qué casos debe buscar atención médica inmediata.
- ✓ Reforzar a los pacientes que este antibiótico debe adquirirse sólo con receta médica, la cual es válida para los días que ahí se indiquen, y no podrá ser reutilizada.
- ✓ Frente a cualquier sospecha de reacción adversa a nitrofurantoína, realice la notificación al ISP, mediante los formularios y vías establecidas.

Recomendaciones para los Pacientes⁷:

- ✓ Es importante que siga las instrucciones relativas a la dosis, intervalo de administración y duración del tratamiento indicado por su médico. Este antibiótico sólo podrá adquirirlo en farmacias, presentando la receta médica, y no podrá utilizarla para un nuevo tratamiento.

Ref. UCD280/22

- ✓ Si durante el uso de este medicamento manifiesta dolor en el pecho, tos, dificultad para respirar, dolor en el abdomen e ictericia (coloración amarillenta de la piel o de la parte blanca de los ojos), aparición de ronchas, erupciones, hinchazón de labios, cara o lengua, pérdida de sensibilidad en las manos o pérdida de fuerza en los músculos, confusión, debilidad, visión borrosa, busque atención médica de inmediato.
- ✓ **No deje de tomar nitrofurantoína, ni cambie la dosis, sin antes hablar con su médico tratante.** La suspensión repentina del medicamento, sin la supervisión directa de un profesional de la salud, puede ser perjudicial, ya que la infección podría reaparecer.
- ✓ Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

El Instituto de Salud Pública recuerda a los profesionales de la salud que deben notificar al Centro Nacional de Farmacovigilancia cualquier sospecha de reacción adversa que pudiera haber sido provocada por nitrofurantoína, así como por cualquier otro producto farmacéutico, a través de los canales habilitados para ello, disponibles en el siguiente enlace: <https://www.ispch.cl/anamed/farmacovigilancia/nram/>


OF. HERIBERTO GARCÍA ESCORZA
DIRECTOR (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Bibliografía:

1. Zarnowski Varela D, Salazar Santizo A, Zarnowski Gutiérrez A. Infección del tracto urinario adquirida en la comunidad. Rev.méd.sinerg. [En línea]. 1 de septiembre de 2021 [citado 10 de febrero de 2022] Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/710>
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [En Línea] Infección urinaria [actualizada 17/09/2021; consultada 10/02/2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/sp/uti.html>
3. Medwave. Revista Biomédica Revisada Por Pares. Infección del tracto urinario [publicada 01/04/2007; [En línea] [consultada 11/04/2022]. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/APS/1905>
4. Clínica Mayo. [En Línea] Cistitis [actualizada 29/07/2021; consultada 10/02/2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cystitis/symptoms-causes/syc-20371306>
5. Medicina UC. [En Línea] Manejo de la infección urinaria recurrente no complicada en APS [consultada 10/02/2022] Disponible en: <https://medicina.uc.cl/publicacion/manejo-de-la-infeccion-urinaria-recurrente-no-complicada-en-aps/>
6. Diego Álvarez JPV. Infección urinaria recurrente en la mujer. El Sevier [En línea]. 2018 [citado 11 abril 2022]; 29(2):222-231. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-infeccion-urinaria-recurrente-mujer-S0716864018300282>
7. AEMPS. [En Línea] Nitrofurantoína (furantoína®): nuevas restricciones de uso (Información para profesionales sanitarios) [actualizada 22/07/2016; consultada 10/02/2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2016/ni-muh_fv_16-nitrofurantoina/
8. Instituto de Salud Pública. Subdepartamento Farmacovigilancia. Base de datos Nacional de Farmacovigilancia RAM-ESAVI y RED-RAM. (Consultada 16/05/2022).
9. Instituto de Salud Pública (ISP). Base de datos institucional GICONA (Consultada 10/02/2022)