



Departamento de Farmacología y Terapéutica  
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

## **Nitrofurantoína macrocristales para el tratamiento empírico de la cistitis aguda no complicada en mujeres**

**Dra. Camila Ramos, Dr. Héctor Telechea**, Departamento de Farmacología y Terapéutica  
**Dra. Lucía Araújo, Dr. Rafael Vignoli**, Departamento de Bacteriología y Virología

Las infecciones urinarias bajas constituyen un motivo de consulta frecuente en los servicios de salud. El tratamiento de la cistitis aguda no complicada en mujeres suele realizarse de forma empírica basándose en la epidemiología local. Nitrofurantoína es un nitrofurano sintético que se utiliza para el tratamiento y la profilaxis de infecciones urinarias. Posee múltiples mecanismos de acción, ninguno totalmente conocido. La forma activa se produce dentro de la bacteria mediante enzimas reductoras, nitroreductasas, que producen metabolitos intermedios activos. Éstos se unen a los ribosomas bacterianos e inhiben enzimas bacterianas vinculadas a la síntesis de ADN, ARN y otras vías metabólicas, con efecto bacteriostático a bajas concentraciones y bactericida a altas. Su espectro antimicrobiano es amplio, e incluye bacterias gram positivas y negativas, incluyendo enterococo. Poseen resistencia natural o intrínseca a *Klebsiella* sp, *Pseudomonas aeruginosa* y al grupo de enterobacterias de *Proteus* sp, *Providencia* sp y *Morganella* sp. Las cepas de *E. coli* son altamente sensibles, incluso aquellas con betalactamasas de espectro extendido (BLEE), a pesar de que se ha detectado un leve aumento en la resistencia, aunque menor que en el caso de ciprofloxacina y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). De todas formas a pesar de que es esperable el aumento de la resistencia por su uso como terapia de primera línea sus múltiples mecanismos de acción hacen que la resistencia adquirida sea infrecuente. El mecanismo propuesto para la misma es la pérdida de la actividad nitroreductasa por mutaciones en el ADN bacteriano que llevaría a la imposibilidad de generar metabolitos activos. Su actividad mejora en pH ácido.

Existen formulaciones de nitrofurantoína en microcristales y macrocristales. En Uruguay se encuentran disponibles presentaciones de 50 y 100 mg de nitrofurantoína microcristales y 75 mg de nitrofurantoína macrocristales. En el formulario terapéutico de medicamentos (FTM) del Ministerio de Salud Pública (MSP) se incluye nitrofurantoína sin especificar su estructura cristalina.

Las diferencias en las formulaciones de microcristales y macrocristales de nitrofurantoína determinan cambios farmacocinéticos. Nitrofurantoína se absorbe de forma rápida y completa por vía oral, excretándose aproximadamente 40% por la orina de forma inalterada, con una vida media muy corta, de 20 minutos a 1 hora. Los preparados de macrocristales se absorben y excretan más lentamente. Esto determina que su efecto sea más prolongado. Mientras que la formulación de microcristales debe

administrarse en 4 tomas diarias, la de macrocristales puede hacerse en 2 tomas diarias. Esto favorece la adherencia al tratamiento farmacológico. Los estudios que comparan entre sí estas dos presentaciones, y que demuestran claras ventajas para la presentación de macrocristales, datan de la década del 60 y 70. Posteriormente la mayoría de los estudios fueron realizados con presentaciones de macrocristales pues su eficacia microbiológica es comparable a la de microcristales y se reducen un 50% los efectos adversos gastrointestinales.

Los efectos adversos más frecuentes son a nivel digestivo produciendo náuseas, vómitos y diarrea. La absorción más lenta de los preparados de macrocristales determina que se produzcan menos efectos adversos gastrointestinales. Otros efectos adversos son más raros e incluyen reacciones de hipersensibilidad, anemia megaloblástica, trastornos neurológicos, y de forma grave hepatitis crónica activa. También puede producir en raras ocasiones neumonitis aguda, y en pacientes que reciben nitrofurantoína de forma prolongada fibrosis pulmonar intersticial, siendo los ancianos más susceptibles a este efecto. En una revisión realizada en 2015 se observó que los efectos adversos más graves como la fibrosis pulmonar y la hepatotoxicidad han sido descritos en pacientes que recibieron nitrofurantoína en forma profiláctica por muchos meses o años. Esto ha llevado a que las principales agencias reguladoras de medicamentos recomendaran utilizar nitrofurantoína exclusivamente en el tratamiento curativo de cistitis agudas, no como profilaxis, con duración de tratamiento máximo de 7 días. El resto de los efectos adversos más severos como eritema multiforme, agranulocitosis, anemia megaloblástica y neuritis óptica fueron descritos en forma anecdótica.

Existe controversia respecto al riesgo de teratogenia con el uso de nitrofurantoína en embarazadas. Si bien hay estudios de cohortes que no han logrado determinar una asociación entre su uso y el riesgo de malformaciones, estudios retrospectivos parecen indicar que éste puede existir. Nitrofurantoína corresponde a la categoría B de la Food and Drugs Administration (FDA).

La guía de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) 2010 para el tratamiento de las infecciones urinarias en mujeres recomienda como primera opción para el tratamiento empírico de la cistitis no complicada nitrofurantoína macrocristales. Un estudio realizado en 2010 en el Hospital Pasteur sobre etiología y sensibilidad antibiótica en las infecciones urinarias comunitarias evidenció que la sensibilidad a nitrofurantoína estuvo por encima de 97% en todas las poblaciones analizadas. No hay datos posteriores a dicha publicación sobre sensibilidad antibiótica en nuestro medio sobre infecciones urinarias.

En suma, nitrofurantoína es un antibiótico seguro y efectivo contra la mayoría de los patógenos que causan infección urinaria baja no complicada en mujeres. Es un antibiótico que se concentra bien en las vías urinarias y tiene mayor efecto en medios ácidos como la orina. Tiene la ventaja de ser un buen antibiótico para uso empírico dado que prácticamente no induce resistencia y sus efectos adversos no suelen ser graves en el uso de corta duración como para el tratamiento de la cistitis. La posología cada 6 horas con la presentación de microcristales compromete la adherencia al tratamiento. La presentación de macrocristales mejora aspectos vinculados a posología y seguridad. Por lo tanto, sería útil contar con presentaciones de nitrofurantoína macrocristales en las farmacias de los servicios prestadores de salud.

## **Bibliografía**

- Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12o edición. McGraw Hill.- J. A. Armijo. Farmacología clínica: objetivos y metodología. 6 o edición. Editorial Elsevier; BMJ Clinical Evidence. Farmacología Humana. Jesús Flórez.
- Farmanuario ® 2016.
- Formulario Terapéutico de Medicamentos 2012. Ministerio de Salud Pública. Disponible en: [http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos\\_adjuntos/FTM\\_noviembre\\_2012.pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/FTM_noviembre_2012.pdf)- Goldberg O , Koren G , Landau D , Lunenfeld E , Matok I , Levy A . Exposure tonitrofurantoin during the first trimester of pregnancy and the risk for major malformations. J Clin Pharmacol. 2013 Sep;53(9):991-5. doi: 10.1002/jcph.139. Epub 2013 Jul 20.
- Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, et al. International Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Acute Uncomplicated Cystitis and Pyelonephritis in Women: A 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. Clinical Practice Guidelines. CID 2011;52 (1 March);103-120.
- Seija V, Frantchez V, Pintos M, Bataglino MN, Torales M, Díaz A, Dufrechou C. Etiología de la infección urinaria de adquisición comunitaria y perfil de susceptibilidad de Escherichia coli a los principales agentes antimicrobianos. Rev Med Urug 2010; 26: 14-24.
- Goldberg O , Moretti M , Levy A , Koren G . Exposure to nitrofurantoin during earlypregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gy naecol Can. 2015 Feb;37(2):150-6.