



TOXICIDAD HEPÁTICA Y PULMONAR SECUNDARIA A NITROFURANTOÍNA.

HEPATIC AND PULMONARY TOXICITY SECONDARY TO NITROFURANTOIN

Miguel Peña A, Linares Torres P, Jorquera Plaza F, Olcoz Goñi J L

Servicio de Aparato Digestivo.
Complejo Asistencial Universitario de León.

Sr. Director:

La nitrofurantoína es un fármaco empleado en la profilaxis y tratamiento de las infecciones urinarias de repetición. Las reacciones adversas secundarias a la nitrofurantoína son variadas e incluyen: toxicidad pulmonar, hepática, discrasias sanguíneas y neuropatía periférica⁽¹⁾. La afectación concomitante de hígado y pulmón es muy infrecuente⁽²⁻⁵⁾. Se presenta un caso de toxicidad combinada hepática y pulmonar por nitrofurantoína.

Mujer de 76 años con antecedentes de infecciones urinarias de repetición que seguía tratamiento con nitrofurantoína 50 mg 3 veces al día desde hacía tres años. Consultó por dolor en hipocondrio derecho, febrícula y disnea de moderados esfuerzos de tres semanas de evolución. En la exploración física se apreciaba ictericia mucocutánea y dolor en hipocondrio derecho. En el estudio analítico destacaba un aumento de los enzimas de citolisis y colestasis con AST 1149 UI/l, ALT 806 UI/l, GGT 402 UI/l, fosfatasa alcalina 546 UI/l, bilirrubina total 8.17 UI/l y bilirrubina directa 5.87 UI/l. Las serologías de los virus de las hepatitis A, B y C y VIH fueron negativas. El estudio de autoinmunidad mostró los anticuerpos antinucleares (ANA) positivos con título 1/80 y los anticuerpos anti-DNA nativo positivos, siendo los anti-LKM, antimúsculo liso y antimitocondriales negativos. En la radiografía de tórax se observaban infiltrados

intersticiales en campos medios e inferiores. La ecografía abdominal fue normal. La espirometría mostró una afectación moderada de la capacidad de difusión. En la tomografía computarizada de alta resolución de tórax se observaba un incipiente patrón reticular subpleural compatible con fibrosis pulmonar. Se realizó fibrobroncoscopia con lavado y aspirado bronquial con citología y cultivos negativos. En la biopsia transbronquial no se observaban granulomas, signos de vasculitis, células neoplásicas ni organismos patógenos, destacando una hiperplasia linfocitaria importante, compatible con toxicidad medicamentosa con un componente de hipersensibilidad.

Ante la sospecha de lesión hepática y pulmonar por nitrofurantoína, se pautó tratamiento empírico con prednisona 60 mg/día en pauta descendente, con mejoría clínica y analítica progresiva. En las revisiones posteriores se constató una completa normalización de las alteraciones analíticas y resolución de las lesiones radiológicas pulmonares.

La nitrofurantoína puede producir un amplio espectro de toxicidad hepática oscilando desde alteración leve de los enzimas hepáticos a insuficiencia hepática aguda que precisa un trasplante de hígado. La incidencia de hepatitis se ha estimado en 3 casos por cada 1.000.000 tratamientos empleados⁽⁵⁾. Aunque la presentación más frecuente es la hepatitis aguda con afectación colestásica y hepatocelular, también se ha descrito una hepatitis crónica activa con elevación de autoanticuerpos y de inmunoglobulinas, simulando una hepatitis autoinmune⁽⁶⁾. En nuestro caso, dada la edad de la paciente y la buena respuesta a la retirada del fármaco y el empleo de corticoides, no se consideró la realización de biopsia hepática.

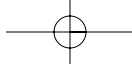
También es conocida e infrecuente la afectación pulmonar, con una incidencia estimada de 1.3 casos por cada 100.000 tratamientos⁽⁵⁾. En el 90% de los casos se trata de una neumonitis aguda con fiebre, tos, disnea, eosinofilia periférica e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. La utilización continuada del fármaco, puede producir una enfermedad pulmonar crónica con disnea progresiva y signos de fibrosis pulmonar.

El mecanismo de toxicidad responsable no es del todo conocido, aunque se especula que puede deberse a un daño directo o a un fenómeno inmunoalérgico. Tanto para la afectación hepática como pulmonar, el tratamiento consiste en la retirada del fármaco y la administración empírica de corticoides, si bien no hay estudios que lo avalen. El pronóstico suele ser bueno con resolución de la clínica y de las alteraciones analíticas y radiológicas.

Ante la aparición de síntomas respiratorios y alteraciones de las pruebas de función hepática en un paciente en tratamiento con nitrofurantoína, hay que conside-

CORRESPONDENCIA:

Aleida Miguel Peña
Servicio de Aparato Digestivo
Complejo Asistencial Universitario de León
Altos de Nava s/n, 24008 León
Teléfono: 987 234 900 Extensión 1229
Correo electrónico: aleidamp@yahoo.es



rar una posible toxicidad combinada hepática y pulmonar del fármaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Holmberg L, Boman G, Bottiger LE, Eriksson B, Spross R, Wessling A. Adverse reactions to nitrofurantoin. Analysis of 921 reports. *Am J Med* 1980; 69:733-8.
2. Reinhart HH, Reinhart E, Korlipara P, Peleman R. Combined nitrofurantoin toxicity to liver and lung. *Gastroenterology* 1992; 102:1396-9.
3. Yalçin S, Sahin A, Yalçin B, Altinok G. Nitrofurantoin toxicity to both liver and lungs. *Liver* 1997; 17: 166-7.
4. Kelly BD, Heneghan MA, Bennani F, Connolly CE, O'Gorman TA. Nitrofurantoin-induced hepatotoxicity mediated by CD8+ T cells. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 819-21.
5. Schattner A, Von der Walde J, Kozak N, Sokolovskaya N, Knobler H. Nitrofurantoin-induced immune-mediated lung and liver disease. *Am J Med Sci* 1999; 317: 336-40.
6. Björnsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, Neuhauser M, Lindor K. Drug-induced autoimmune hepatitis: clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010; 51: 2040-8.