

# Intoxicación aguda de isoniacida: Convulsión, acidosis y CPK aumentada

Castellano FJ\*, Donofrio AM, Ruschelli A, Alcantara ME, Aguirre AI.

Servicio de Toxicología, Hospital de niños Sor María Ludovica, Calle 14 n°1631, CP: 1900, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

**Resumen:** La intoxicación por Isoniacida en Argentina es una situación infrecuente, a pesar de tener un uso marcado en la población con diagnóstico de TBC. Se reporta un caso de ingesta de isoniacida como tentativa suicida en un paciente de 19 años que presentó coma, convulsiones refractarias a tratamiento, acidosis metabólica y rhabdomyolisis. El reconocimiento precoz y la asistencia en cuidados intensivos, sumado a la administración efectiva de piridoxina concluyeron en un tratamiento exitoso frente a este cuadro de intoxicación poco habitual.

**Palabras claves:** Intoxicación Isoniacida, Convulsión, Creatinfosfoquinasa, Piridoxina.

**Abstract:** *Isoniazid acute poisoning: convulsion, acidosis and increased CPK*

Intoxication by Isoniazid is a rare situation in Argentina even though is heavily used by population diagnosed with TBC. We reported isoniazid ingestion as suicidal attempt in a nineteen year old patient, presenting refractory seizures, coma, metabolic acidosis and rhabdomyolysis. Early recognition and assistance in intensive care along with effective administration of pyridoxine concluded in successful treatment of this unusual case of intoxication.

**Keywords:** Isoniazid intoxication, seizures, creatine phosphokinase, pyridoxine.

## Introducción

Las intoxicaciones agudas por isoniacida son infrecuentes en nuestro medio asistencial, pero son intoxicaciones potencialmente graves, donde la literatura describe una mortalidad entre 7% – 10% en casos aislados (1).

Una ingesta de 30 mg/kg o más es potencialmente tóxica, pudiendo ser letal si la ingesta es superior a 80 mg/kg. En los adultos, la toxicidad puede ocurrir con la ingestión aguda de 1,5 gramos de isoniacida (2) (3).

La piridoxina es un antídoto efectivo en el tratamiento, no sólo para las convulsiones, sino también para la reversión en las alteraciones del estado mental por sobredosis (4).

En este estudio se presenta un caso de intoxicación en un intento de autoeliminación con ingestión de 4 gr. de isoniacida.

## Caso reportado

Paciente masculino de 17 años que es llevado a unidad de pronta atención por familiares, por presentar cuadro de crisis convulsiva tónico clónicas generalizadas. Los familiares refieren que el paciente ingirió 40 comprimidos de isoniacida 300mg con intención suicida. Ante el relato por parte de sus allegados, el médico de guardia decide realizar la interconsulta a nuestro servicio de toxicología.

Al momento del ingreso la escala de Glasgow era de 9, su frecuencia cardíaca de 100 por min., tensión arterial de 135/85 mmHg, frecuencia respiratoria regular de 24 por min., temperatura 36,3° y saturación de O<sub>2</sub> de 96% aire ambiente. Sus pupilas se encontraban mióticas e hiporreactivas a la luz en forma bilateral.

Se realiza colocación de sonda nasogástrica para lavado gástrico y se administra carbón activado 60 gr. Terminado los métodos de eliminación es trasladado a unidad de terapia intensiva para cuidados de mayor complejidad y administración de antídoto (Piridoxina).

Al ingreso, los resultados de laboratorio arrojaron: Leucocitos 21000; pH 7,35; Pco<sub>2</sub> 25; HCO<sub>3</sub> 13; E.B -10; Hematocrito 46%; Plaquetas 318000; Urea 22; Creatinina 1; Glucemia 165; Tiempo de Protrombina 72%; TGO 17; TGP 12. Se Mantuvieron controles de sangre en los días posteriores. Se le realizaron otros controles de laboratorio como tiempo de coagulación y CPK (Tabla 1).

**Tabla 1.** Resultados de laboratorio desde el ingreso hasta el alta hospitalaria.

|                         | Día 1  | Día 2 | Día 3 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 7 | Día 8 |
|-------------------------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Leu /mm <sup>3</sup>    | 21000  | 20900 | 19500 | 17800 | 16100 | 12900 | 11800 | 10200 |
| Hto %                   | 46     | 39    | 38    | 35    | 33,6  | 34,3  | 35    | 36,5  |
| E.B mmol/L              | -10    | -8,7  | -5,3  | -2,2  | 0,5   | 1     | 1,2   | 1,4   |
| HCO <sub>3</sub> mmol/L | 13     | 16    | 19    | 22    | 25    | 25    | 24    | 23    |
| Pco <sub>2</sub> mmHg   | 25     | 33    | 33    | 37    | 41    | 38    | 40    | 40    |
| pH                      | 7,35   | 7,31  | 7,37  | 7,39  | 7,4   | 7,43  | 7,4   | 7,41  |
| Glu mg/dl               | 165    | 73    | 125   | 121   | 114   | 95    | 105   | 97    |
| Cr mg/dl                | 1      | 0,7   | 0,5   | 0,6   | 0,7   | 0,6   | 0,7   | 0,7   |
| Urea gr/l               | 22     | 12    | 15    | 12    | 7     | 9     | 17    | 20    |
| Plaq / mm <sup>3</sup>  | 318000 |       |       |       |       |       |       |       |
| T.P %                   | 72     | 70    |       | 85    | 86    | 95    |       |       |
| CPK U/I                 |        | 913   | 5843  | 2167  | 1325  | 438   |       |       |
| TOG U/I                 | 17     | 27    | 84    | 45    | 70    | 85    | 69    | 48    |
| TGP U/I                 | 12     | 8     | 25    | 22    | 17    | 94    | 70    | 53    |
| LDH U/I                 |        | 422   | 523   | 372   | 305   | 386   | 350   | 318   |

CPK: Creatinfosfoquinasa, TOG: Glutamato Oxalacetato Transaminasa, TGP: Glutamato Piruvato Transaminasa, LDH: Lactato deshidrogenasa, Leu: Leucocitos, Plaq: Plaquetas, Glu: Glucosa, Cr: Creatinina, Hto: Hematocrito, E.B: Estado ácido-base, HCO<sub>3</sub>: Bicarbonato, PCO<sub>2</sub>: Presión dióxido de carbono, T.P: Tiempo de protrombina. U/I: Unidades internacionales, mm<sup>3</sup>: Milímetro cúbico, gr/l: Gramo sobre litro, mg/dl: Miligramo sobre decilitro, mmol/L: Milimol sobre litro, mmHg: Milímetros de mercurio.

Después de recibir el antídoto y tratamiento sintomático, el paciente presentó buena evolución realizándose el pase a sala general al 6° día de internación, donde continuó sus controles y mejoría en su estado de salud.

Los laboratorios arrojaron un pico máximo en los valores de TGO, TGP y CPK entre el 3° - 4° día de internación en sala de cuidado intensivos, con posteriores descensos (Tabla 2).

Recibió el alta hospitalaria al 11° día de internación, y actualmente se encuentra en seguimiento con el servicio de clínica médica y el

\*e-mail: FabricioJCastellano@hotmail.com

servicio de psiquiatría.

**Tabla 2.** Resultados de laboratorio desde el ingreso hasta el alta hospitalaria.

|     | Día 1 | Día 2 | Día 4 | Día 5 | Día 6 | Día 8 | Día 10 |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| CPK |       | 913   | 5843  | 2167  | 1325  | 438   |        |
| U/I |       |       |       |       |       |       |        |
| TOG | 17    | 27    | 84    | 45    | 70    | 85    | 48     |
| U/I |       |       |       |       |       |       |        |
| TGP | 12    | 8     | 25    | 22    | 17    | 94    | 53     |
| U/I |       |       |       |       |       |       |        |
| LDH |       | 422   | 523   | 372   | 305   | 386   |        |
| U/I |       |       |       |       |       |       |        |

CPK: Creatininfosfoquinasa, TOG: Glutamato Oxalacetato Transaminasa, TGP: Glutamato Piruvato Transaminasa, LDH: Lactato deshidrogenasa

## Discusión

Las intoxicaciones por ingesta de isonicida han sido descritas mayormente en poblaciones con alta prevalencia de tuberculosis (5).

La isoniacida produce picos de niveles plasmáticos 1-2 horas después de la administración por vía oral con disminución aproximada del 50% dentro de las 6 horas. Difunde los fluidos corporales, tejidos, órganos y excretas; pasa a través de la barrera placentaria y se encuentra en la leche materna. Alrededor del 50%-60% de la dosis de isoniacida se excreta en la orina en 24 hs (6).

Cuando son utilizados en el tratamiento antituberculoso pueden presentarse efectos adversos como hepatitis, neuropatía periférica, fiebre, convulsiones, ataxia cerebelosa, neuritis óptica, anemia y agranulocitosis (10).

Una ingesta de 30 mg/kg o más es potencialmente tóxica, pudiendo ser letal si la ingesta es superior a 80 mg/kg. Los efectos tóxicos pueden verse ya a los 30 minutos después de la ingestión. El paciente puede manifestar náuseas, vómitos, vértigo, visión borrosa, mareos o un síndrome anticolinérgico. Estupor, hiperreflexia, coma, o arreflexia puede producirse 3-4 horas después, seguido de convulsiones de gran mal o localizadas. Las convulsiones generadas por intoxicaciones con iconicidad, generalmente son refractarias al tratamiento con anticonvulsivantes, especialmente fenitoína y barbitúricos. Finalmente, se pueden producir hipotensión, cianosis y muerte. Los resultados de laboratorios pueden arrojar leucocitosis, hipocalcemia y acidosis metabólica con anión gap elevado, esto último producido por inhibición de la enzima láctica deshidrogenasa que metaboliza el ácido láctico en piruvato, dando con ello aumento de lactato y disminución del pH. Además puede hallarse hiperglucemia, glucosuria y cetonuria debiendo hacerse diagnóstico diferencial con cetoacidosis diabética (3) (6).

En cuanto a la rhabdomiólisis con elevación de CPK, no es claro el causante, considerando la posibilidad de un efecto tóxico directo de la isoniacida o sus metabolitos sobre el músculo, teniendo en cuenta esto último, Liu Pin-Ming describe una serie de sucesos enzimáticos a nivel del sistema microsomal hepático, riñón y músculo esquelético que derivan en la formación de radicales libres responsables del daño celular muscular en forma directa (12). Se ha demostrado una correlación significativa entre la duración de las convulsiones y la magnitud de la rhabdomiólisis (7) (8) (11). En nuestro caso, el pico máximo fue al 4º día de internación con valores de 5800 UI/L (RN 25-200) con posterior descenso hasta alcanzar valores normales al 9º día de internación con función renal inalterada.

## Intoxicación aguda de isoniacida: Convulsión, acidosis y CPK aumentada

La sobredosis de isoniacida puede inducir deficiencia de ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y piridoxina. Específicamente, la isoniacida inhibe la ácido glutámico descarboxilasa mediante la inhibición de piridoxal 5 fosfato, un co-factor para dicha enzima. La consiguiente reducción de los niveles de GABA aumenta la susceptibilidad a las convulsiones. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la aparición de neurotoxicidad puede observarse no solo con sobredosis, sino a dosis terapéuticas, siendo tratadas con éxito con piridoxina (9).

Aunque la piridoxina no tiene en sí mismo propiedades anticonvulsivantes, se sabe que son eficaces en prevenir o detener las convulsiones causadas por cualquier déficit primario o secundario a la misma. Se describen casos donde se encontraron que los pacientes tratados con altas dosis de piridoxina después de una sobredosis de isoniacida tuvieron una menor duración del coma que los que no recibieron la piridoxina. Jeffrey Brent describe 3 casos donde los pacientes presentan deterioro del sensorio y que revirtió claramente por la administración de piridoxina (4). Se observó que pacientes que recibieron dosis subóptimas de piridoxina, repitieron entre el 11% y 47% episodios de convulsiones, y 60% aquellos que no recibieron ninguna dosis (6). Se ha dado un debate considerable en la literatura en relación a la cantidad de piridoxina a utilizar como tratamiento frente a la sobredosis por isoniacida. Se describió que la piridoxina detiene las convulsiones cuando se administra en cantidades equimolares a la dosis de isoniacida recibida en la sobredosis, utilizando lo que se conoce como "gramo por gramo", dado que ambas moléculas poseen pesos moleculares similares. Si la dosis de isoniacida ingerida es conocida, se indicara la misma cantidad de piridoxina, pero si la cantidad de isoniacida es desconocida, las recomendaciones son las de comenzar con una dosis de 5 gramos de piridoxina por vía intravenosa a pasar en 3-5 minutos, repitiendo la dosis en 20 minutos si existe resistencia o repetición de las convulsiones (11). Wason, quien es citado por Brent, describe 5 casos de sobredosis de isoniacida que fueron tratados con dosis de piridoxina entre 4 a 25 gramos, objetivándose comas leves y de menor duración, en comparación a los pacientes que no recibieron tratamiento. Debemos mencionar los peligros potenciales asociados al uso de piridoxina en altas dosis, ya que se han descrito casos de neuropatía periférica severa. No hemos encontrado trabajos que mencionen con exactitud cuáles son las dosis con las que los pacientes pueden comenzar a presentar estos efectos indeseados, sin embargo, se describe un informe de un paciente, el cual presento neuropatía periférica transitoria severa después de recibir 10 gramos de piridoxina por vía endovenosa (4).

El diazepam puede ser administrado en forma inicial para controlar las convulsiones, pudiendo ser consideradas dosis adicionales en caso que las mismas persistan. El uso de diazepam ha resultado más eficaz en el tratamiento de las convulsiones relacionadas con las intoxicaciones por isoniacida, en comparación al uso de fenitoína y barbitúricos (3).

## Conclusión

En regiones con alta tasa de prevalencia de tuberculosis donde la isoniacida es el tratamiento de elección, debería incluirse dentro de los diagnósticos diferenciales la sobredosis de dicho fármaco en todos los cuadros con deterioro del sensorio y convulsiones.

Una vez sospechado el diagnóstico, el médico de urgencia deberá actuar prontamente considerando la utilización del antídoto correspondiente. Dada la mortalidad relativamente alta producida por esta intoxicación, la rápida administración de piridoxina endovenosa en la dosis correspondiente, resultaría altamente beneficioso en aquellos pacientes con complicaciones graves, tales como convulsiones y coma.

## Bibliografía

- MARRUECOS, LL., MORAN, I., BALDIRÁ, J. y NUÑEZ, K. "Intoxicaciones por colchicina, isoniacida, teofilina y cloroquina" en Morán Chorro, I., Baldirá Martínez, J., Marruecos, L. y Nogué

2. Xara, S. Toxicología Clínica. Madrid, España 2011: Grupo difusión. P
3. ROMERO, JA. y KUCZLER FJ., Jr. "Isoniazid overdose: recognition and management." *Am Fam Physician*. 1998 Feb 15; 57(4):749-752.
4. OKUTUR, S.K., BORLU, F., YAZICI ERSOY, Ç. y PAKSOY, F. "Acute Isoniazid Intoxication: Convulsion, Rhabdomyolysis and Metabolic Acidosis" *Turk J Med Sci* 2006; 36 (6): 397-399
5. BRENT, J., VO, N., KULIG, K., y RUMACK, B.H. "Reversal of Prolonged Isoniazid-Induced Coma by Pyridoxine" *Arch Intern Med*. 1990; 150:1751-1753
6. SULLIVAN EA, GEOFFROY P, WEISMAN R, HOFFMAN R, FRIEDEN TR. "Isoniazid poisonings in New York City." *J Emerg Med* 1998; 16: 57-9.
7. ALVAREZ, FG. y GUNTUPALLI, K.K. "Isoniazid overdose: four case reports and review of the literature." *Intensive Care Med*. 1995; 21:641-644.
8. DOUGLAS, B., DAVID, J., ZUL, V. "Isoniazid associated rhabdomyolysis" *Am J Emerg Med* 1995; 13:543-544.
9. UZMAN, S., ULUDAĞ YANARAL, T., TOPTAŞ, M., KOÇ, A., TAŞ, A., BİCAN, G. "Acute isoniazid intoxication: an uncommon cause of convulsion, coma and acidosis" *Tuberk Toraks* 2013; 61(1): 50-53.
10. TONG, Y. "Seizures caused by pyridoxine (vitamin B6) deficiency in adults: A case report and literature review" *Intractable Rare Dis Res*. 2014 May; 3(2): 52-56.
11. GARCIA RODRIGUEZ, J. "Manejo de los efectos adversos del tratamiento antituberculoso" *Galicia Clin* 2008; 69 (1): 21-28.
12. TUGBA, E., OKSAN, D. "Rhabdomyolysis due to isoniazid poisoning resulting from the use of intramuscular pyridoxine" *The Turkish Journal of Pediatrics* 2013; 55: 328-330.
13. LIU PIN-MING., ZHENG, H., YUAN, W., NIE, R., WANG, J. "Isoniazid-induced rhabdomyolysis in a patient with chronic heart failure: a case report" *Chin Med J* 2010; 123(4):502-504.