Intoxicación aguda por Isoniacida

M.A. BLASCO NAVALPOTRO*; E. ALTED LOPEZ*; J.A. CANTALAPIEDRA SANTIAGO*; J. RUBIO BLASCO*; M.A. DIAZ CASTELLANOS*; A. MONTERO CASTILLO**

Departamento de Medicina Intensiva
Hospital "12 de Octubre". Madrid

PALABRAS CLAVE: ISONIACIDA, INTOXICACION, PIRIDOXINA.

Resumen

La intoxicación aguda por Isoniacidas (INH) está escasamente descrita en la literatura a pesar del amplio uso de esta droga en el tratamiento de la tuberculosis. Presentamos el caso de una paciente que tras sufrir intoxicación aguda por INH desarrolla coma profundo, crisis convulsivas y acidosis metabólica severa. Se describe el mecanismo fisiopatológico de la INH, mediado básicamente por la interferencia con el metabolismo del Piridoxal-fosfato, y el tratamiento precoz con Piridoxina IV, ya que con esta pauta terapéutica disminuyen las secuelas neurológicas y mortalidad.

Introducción

La intoxicación aguda por Isoniacidas (INH) , tanto accidental como intencionada es escasamente descrita en la actualidad a pesar del amplio uso de esta froga en el tratamiento de la tuberculosis.

Las principales manifestaciones clínicas pueden comenzar desde 30 minutos hasta 4 horas después de la ingestión e incluyen: Náuseas, vómitos, obnubilación-estupor, coma, crisis convulsivas y acidosis metabólica. Dichas alteraciones pueden ser revertidas rápidamente por la administración de Piridoxina IV en una dosis equivalente al 100% de la dosis de INH ingerida.

Presentamos este caso dada la importancia que tiene el conocimiento de esta intoxicación en los centros de urgencia, ya que con la pauta terapeútica correcta disminuyen notablemente las secuelas neurológicas y mortalidad.

(*) Médicos Adjuntos de Medicina Intensiva.
(**) Jefe de Departamento de Medicina Intensiva.
Dirección para correspondencia:
Dr. M. Angel Blasco Navalpotro.
C) María de Guzmán, 61-7º A. 28.003 Madrid.

Caso Clínico

Describimos el caso de una mujer de 24 años de edad, con antecedentes de infección primaria tuberculosa en tratamiento con INH de forma irregular. Tras ingerir 50 comprimidos de Cemidon 150® (150 mg de INH y 25 mg de piridoxina) presenta a las 2 horas vómitos, obnubilación progresiva y crisis tónico-clónicas generalizadas, motivo por el que es traída a nuestro centro ingresando en la Unidad de Cuidados Intensivos de Urgencias.

A la exploración destaca: Coma profundo con un Score de Glasgow de E2 M4 V1 sin focalidad oculopupilar ni motora. La presión arterial es de 110/50 mm Hg, frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto siendo la exploración cardiopulmonar normal así como el resto de la exploración general. En la analítica presentaba: Gasometría arterial basal: PH: 6,97, PCO_2: 34.2 mm Hg, PO_2: 67.7 mmHg, CO_3H: 7.8, EB: -24.3, $SATO_2$: 81.3%. Glucemia: 280 mg por 100 ml, Leucocitos: 26100, con 58S/2C/39L. El resto de la analítica incluyendo Hemoglobina, creatinina, electrolitos, perfil hepático, estudio de coagulación así como radiografía de tórax eran normales.

Se procedió a reanimación de urgencia (vía venosa e intubación orotraqueal), realizándose posteriormente lavado gástrico y comenzándose a administrar piridoxina hasta completar una dosis total de 7.5 g. equivalente a la dosis de INH ingerida, así como bicarbonato sódico hasta una dosis total de 374 Meq. Inicialmente la paciente presenta varias crisis convulsivas que ceden con Diazepan IV. La evolución posterior es favorable no recurriendo las crisis y recuperando conciencia a las 4-5 horas sin objetivar focalidad neurológica y normalizándose el equilibrio ácido-base.

Discusión

La intoxicación aguda por Isoniacidas (INH) a pesar del amplio uso de esta droga en el tratamiento de la Tuberculosis, presenta una incidencia baja, aunque siempre habrá que pensar en ella en cualquier paciente intoxicado que esté en coma y presente crisis convulsivas.

La gravedad de esta intoxicación depende de la dosis ingerida, de la velocidad de metabolización por acetilación y de la eliminación por el riñón; el 60% de los pacientes de raza blanca son acetiladores lentos por lo que en estos enfermos al igual que en los que presentan insuficiencia renal, se alcanzan niveles tóxicos más rápidamente [1]. Las principales manifestaciones clínicas pueden comenzar desde 30 minutos hasta 4 horas después de la ingestión e incluyen: náuseas, vómitos, alteraciones visuales, vértigos, obnubilación-estupor, coma, crisis convulsivas y acidosis metabólica. En nuestro caso la sintomatología comienza a las 2 horas tras la ingestión, presentando crisis convulsivas y severa acidosis metabólica [2,3].

El cuadro clínico es debido a una disminución de los niveles de Piridoxina al formarse Hidrazonas que son complejos INH-Piridoxina. Las Hidrazonas bloquean la formación de Piridoxal-Fosfato e inactivan diversas funciones enzimáticas de este compuesto activo de la Piridoxina (Decarboxilación y Transaminación), produciendo una disminución de la síntesis del ácido gamma-aminobutírico (GABA)[4]. Ello conlleva una reducción del umbral epileptógeno [5] con la consiguiente producción de crisis epilépticas tan frecuentes en este tipo de intoxicaciones [6,7]. La acidosis metabólica es debida a la acidosis láctica producida en el seno de las crisis.

Actualmente el tratamiento consiste en la administración de Piridoxina IV ya que interfiere la acción de la INH sobre el GABA, evitando por lo tanto la disminución de los niveles cerebrales. La dosis recomendada es de 1 gramo de Vitamina B6 por cada gramo de INH ingerida, administrándose en un corto periodo de tiempo [8]. Cuando se desconoce la dosis de INH ingerida se administrarán 5 gr IV lentos seguidos a los 5 minutos de otros 5 gr. En el caso de que se presenten crisis convulsivas estará indicada la utilización de Diazepan, Fenobarbital o Tiopental ya que tienen una acción sinérgica con la Piridoxina, aumentando los niveles de GABA cerebrales [9]. No se deberán administrar Hidantoínas, ya que la INH bloquea el metabolismo de este fármaco, conllevado a un aumento del nivel sérico de Hidantoínas lo que podrá interferir con la posterior evolución neurológica del paciente [10]. La infusión precoz de Piridoxina en las dosis descritas en la literatura, así como el control de la crisis convulsivas con Diazepan, permitió la recuperación de nuestra paciente en tan sólo cuatro horas, sin secuelas neurológicas. Insistimos en la necesidad de pensar en esta intoxicación en pacientes que acuden a Urgencias en coma de instauración brusca, sobre todo si se acompañan de convulsiones y acidosis metabólica, siendo obligado comenzar el tratamiento lo antes posible.

Bibliografía

1.- Pérez Miranda M., Errasti Goenaga P., De Prado Marcilla JM., Sánchez Ibarrola A. "Intoxicación aguda por Isoniacida en la Insuficiencia renal crónica". Rev. Med. Univ. Navarra, 1974; 18: 25-33.

2.- Brown C.V. "Acute Isoniazid Poisoning". Am. Rev. Respir. Dis. 1972; 105: 206-216.

3.- Hankins D.G., Saxena K, Faville R.J., Warren B.J. "Profound acidosis caused by isoniazid ingestion". Am. J. Emerg. Med. 1987; 5 (2) : 165-6.

4.- Delgado Lacosta M., Peñas Maldonado L., Valverde Conde A., Soques Vallés J., González García M., Sanz Hernán J.J. "Intoxicación aguda por Isoniacida". Medicina Intensiva 1985; 9 (3) : 145-147.

5.- Wood JD. "The role of Gamma aminobutyric acid in the mechanism of seizures". Progr. Neurobiol. 1975; 5: 77.

6.- Messing RO., Closson Rg., Simon RP. "Drug-induced seizures:a 10 year experience". Neurology 1984; 34: 1582-1586.

7.- Ramió RM., Matías Guiu J., Galdós L., Miguel F. "Crisis convulsivas debidas a ingesta masiva de Isoniacida". Med. Clini (Barc) 1982; 79:154.

8.- Wason S., Lacouture PG., Lovejoy FH. "Single High-Dose Pyridoxine treatment for Isoniazid overdose:. JAMA 1981; 246: 1102-1104.

9.- Chin L., Sievers ML., Laird HE. et. al. "Evaluation of Diazepan and Pyridoxine as antidotes to Isoniazid intoxication in rats and dogs". Toxicol. Appl. Pharmacol. 1978; 45: 713-722.

10.- Miller J., Robinson A., Percy AK. "Acute Isoniazid Poisoning in childhood". Am. J. Dis. Child 1980; 134: 290-292.