



CARTA AL EDITOR

Intoxicación aguda por isoniazida: convulsión en paciente en tratamiento antituberculoso

Acute isoniazid poisoning: Seizure in a patient on anti-tuberculosis treatment

Sr. Editor:

La tuberculosis, enfermedad considerada por la Organización Mundial de la Salud una emergencia global de salud, es una enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis*. En la población pediátrica la incidencia de la enfermedad es de 5 casos/100.000 niños entre 5-14 años y 13 casos/100.000 niños entre 0-4 años¹. En cuanto a los antibióticos antituberculosos, es la isoniazida el más utilizado. Su intoxicación produce un síndrome caracterizado por convulsiones, acidosis metabólica y, en casos severos, depresión respiratoria y coma².

Presentamos un caso clínico de convulsión, delirio y acidosis metabólica en un paciente en tratamiento profiláctico con isoniazida.

Se trata de un paciente varón de 2 años traído a Urgencias de nuestro hospital por el SAMU tras haber presentado en domicilio un cuadro de movimientos tónico-clónicos de extremidades, trismus y desconexión del medio, seguido de cuadro de hipertonia generalizada, quedando en estado postictal a los 2 min. Durante el traslado, realiza una nueva convulsión precedida de un cuadro de agitación. A su llegada a urgencias, presenta hipertonia generalizada con desconexión completa del medio y trismus. Se administra diazepam rectal y a los 5 min midazolam iv, cediendo la crisis. A los 45 min presenta de nuevo cuadro de agitación y delirios de 5 min de duración; se decide realizar una TC cerebral donde no se aprecia alteración. No antecedentes de traumatismo ni infección. En tratamiento con isoniazida desde hace 4 meses por contacto tuberculoso, refiriendo ingesta accidental de aproximadamente medio blíster de 25 comprimidos 3 h antes del episodio.

Ante la sospecha de intoxicación aguda por isoniazida, se decide ingreso para observación. Se realiza una analítica sanguínea donde destaca una acidosis metabólica e hiperglucemia (pH 6,88, pCO₂ 92, HCO₃ 10,8, glucosa 228 mg/dl), que se normaliza progresivamente sin precisar ventilación asistida. No se observa una alteración hepática (GPT 17 U/l).

Durante su ingreso se realiza control analítico, electroencefalograma, TC, radiografía de tórax y estudio de líquido cefalorraquídeo, con resultados normales. No presenta nuevos episodios convulsivos ni delirios; tras 4 días de ingreso se decide alta hospitalaria con diagnóstico de sospecha de intoxicación accidental de isoniazida. Este caso se ha notificado al Centro de Farmacovigilancia correspondiente.

Existen numerosos medicamentos que son conocidos por provocar convulsiones, tanto a dosis terapéuticas como por sobredosis³. En el estudio realizado por Olson et al. encontraron que un 5% de los pacientes que presentaron episodios convulsivos debidos a fármacos se debieron a una sobreingesta de isoniazida; estas fueron múltiples y prolongadas, aunque raramente estuvieron asociadas a complicaciones posteriores, y se recuperaron completamente.

La intoxicación por isoniazida tiene una alta tasa de mortalidad. De forma aguda, provoca convulsiones a partir de los 30 mg/kg; la administración en dosis mayor de 80 mg/kg puede provocar rápidamente la muerte⁴. Nuestro paciente tuvo una ingesta de 10 comprimidos aproximadamente, lo que supondría una dosis de 40 mg/kg.

Los primeros efectos pueden aparecer entre 20 min y 2 h tras la ingesta del fármaco e incluyen náuseas, vómitos, ataxia, mareo y estupor. Estos síntomas son seguidos de depresión respiratoria y convulsiones, con frecuencia refractarias a los anticonvulsivos habituales, y en algunos casos de coma⁵. En algunos estudios se describe la frecuente relación que tiene este fármaco con la existencia de psicosis y delirios⁶. El cuadro metabólico se caracteriza por acidosis con anión gap elevado e hiperglucemia⁷.

Su mecanismo de acción está estrechamente relacionado con la piridoxina. Esta actúa como cofactor necesario para la producción del neurotransmisor GABA; en los casos en que hay una sobredosificación de isoniazida, esta actúa como antagonista de la piridoxina, compitiendo con ella y provocando que se inactive. De este modo, el resultado final es una depleción de los niveles de GABA, que provoca un aumento de la susceptibilidad para desarrollar convulsiones⁸. Este mecanismo explica por qué la piridoxina se utiliza como antídoto. En nuestro paciente, el dato de la ingesta de un mayor número de comprimidos se conoció cuando las crisis habían cedido y se encontraba asintomático, motivo por el cual se decidió mantener en observación sin iniciar tratamiento.

Es por todos conocidos la hepatotoxicidad de la isoniazida, pero no es frecuente conocer los efectos que puede

tener en caso de sobredosificación aguda⁹. Debido a los cambios demográficos y sociológicos actuales, se ha producido en los últimos años un aumento de la prevalencia de la tuberculosis, lo que ha provocado un incremento de los pacientes en tratamiento con tuberculostáticos así como pacientes pediátricos que deben llevar tratamiento profiláctico con isoniazida. Este dato es muy importante, ya que dada la situación social actual debemos pensar ante un paciente con convulsiones, asociadas o no a cuadros de delirio, y acidosis la posible sobredosis de este fármaco, y de este modo poder sospecharlo y realizar las pruebas analíticas precisas, así como administrar el antídoto adecuado de manera precoz.

Bibliografía

1. Mellado Peña MJ, Méndez Echevarría A, Martínez Fernández MR. Tuberculosis. En: Muñoz Calvo MT, Hidalgo Vicario MI, Rubio Rolán LA, Clemente Pollán J, editores. *Pediatría extrahospitalaria. Aspectos básicos en Atención Primaria*. 4.^a ed. Madrid: Ergon; 2008. p. 443–50.
 2. Minns AB, Ghafouri N, Clark RF. Isoniazid-induced status epilepticus in a pediatric patient after inadequate pyridoxine therapy. *Pediatr Emerg Care*. 2010;26:380–1.
 3. Olson KR, Kearney TE, Dyer JE, Benowitz NL, Blanc PD. Seizures associated with poisoning and drug overdose. *Am J Emerg Med*. 1993;11:565–8.
 4. Shannon MW, Lovejoy Jr FH. Isoniazid. En: Haddad LM, Winchester JF, editores. *Clinical management of poisoning and drug overdose*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1990. p. 970–5.
 5. Alvarez FG, Guntupalli KK. Isoniazid overdose: Four case reports and review of the literature. *Intensive Care Med*. 1995;21:641–4.
 6. Kass JS, Shandera WX. Nervous system effects of antituberculosis therapy. *CNS Drugs*. 2010;24:655–67.
 7. Ficha técnica de Cimidón 50 B6 (isoniazida + vitamina B6). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=938394&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
 8. Lhereux P, Penaloza A, Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: A review. *Eur J Emerg Med*. 2005;12:78.
 9. Jennifer A, Romero DO, Frank J, Kuczler JR. Isoniazid overdose: Recognition and management. *Am Fam Physician*. 1998;57:749–52.
- G. Muñoz Aguilar*, J.J. Alcón Sáez, R. Gómez Zafra e I. Domingo Triadó
- Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gemua.munoz@gmail.com
(G. Muñoz Aguilar).