

## Intoxicación aguda por isoniazida en la insuficiencia renal crónica

*M. Pérez Miranda, P. Errasti Goenaga,  
J. M. de Prado Marcilla y A. Sánchez Ibarrola*

### RESUMEN

Con motivo de la presentación de 3 casos de intoxicación aguda por INH se plantean diversos problemas diagnósticos y terapéuticos, llamando la atención sobre la precaución necesaria y precisa en el tratamiento con INH de enfermos tuberculosos portadores de nefropatía crónica o simplemente de tuberculosis renal avanzada.

Es importante reconocer que la INH puede ser responsable ocasionalmente de daño severo del SNC. El signo más precoz de la encefalopatía por INH es generalmente un cuadro de somnolencia progresiva, convulsiones generalizadas, mioclonías o trastornos de personalidad.

El diagnóstico precoz es esencial para evitar secuelas o el desenlace fatal muy frecuente, y el tratamiento consiste en la temprana suspensión de la droga, dosis altas de Vitamina B-6 y otras vitaminas del grupo B, de valor más dudoso. La diálisis está indicada sobre todo si existe un gran déficit de la función renal, si bien la dializancia es muy escasa y la principal forma de eliminación es con la orina, por lo que el forzar las diuresis puede ser útil. Es necesario, en enfermos urémicos, elegir la dosis óptima de INH, idealmente guiados, por determinaciones periódicas a niveles sanguíneos de INH.

### INTRODUCCIÓN

La isoniazida (INH) o Hidracida del Ácido Isonicotínico es una excelente droga bactericida, que viene siendo usada profusamente desde el año 1952 en el tratamiento de la tuberculosis. Su efecto es aproximadamente 600 veces más eficaz que el ácido para-aminosalicílico y más potente que la estreptomycin en

su actividad bactericida, por lo menos en estudios *in vitro*<sup>10</sup>. Ha sido extensamente usada en la prevención, como única droga, y en el tratamiento, asociada a otras varias, de la tuberculosis de localización múltiple. Los efectos iatrogénicos producidos por la INH, por elevación de la tasa de su nivel plasmático, bien por sobredosificación, alteración del metabolismo o disminución en la eliminación

urinaria, con el secundario aumento de su vida media, han sido descritos por diversos autores <sup>7, 16, 10, 18, 6, 4, 1, 2, 5</sup>. Se han descrito en la literatura diversos casos de intoxicación aguda por INH, la mayoría por intento de suicidio, en gente joven, de 17 a 22 años <sup>8, 6, 4, 1</sup>. Los efectos secundarios más frecuentes proceden de la afectación del: a) sistema nervioso central (irritabilidad o agitación, trastornos de la atención, signos depresivos o eufóricos, psicosis, paranoia, atrofia del nervio óptico con ceguera, convulsiones, ataxia, somnolencia, semicoma, encefalopatía tóxica, mielopatía), <sup>7, 16, 10, 2, 5, 8, 13, 3</sup>. b) Sistema nervioso periférico (polineuropatía periférica); c) Hepatitis y síntomas gastrointestinales. La gravedad de la intoxicación dependerá de la dosis total ingerida; de la capacidad de metabolización enzimática hepática, por la N-acetil-transferasa, que viene genéticamente determinado como un ras-

go antosómico recesivo (inactivadores rápidos e inactivadores lentos) <sup>16, 8, 1</sup> y de su tasa de eliminación urinaria, dependiente de la función renal. Nosotros hemos tenido ocasión de observar 3 casos típicos de intoxicación por INH, en insuficientes renales crónicos, siéndonos posible un estudio clínico y EEG seriado completo, que justifica la presente comunicación.

CASUÍSTICA

Caso n.º 1. L. R. G., mujer de 40 años. Acude a consulta el 12-IX-72. Desde los 6—7 años manifestó episodios frecuentes de amigdalitis. A los 16 años fue tratada con estreptomocina a raíz de un episodio pulmonar agudo. En 1967 se le descubrió una T. A. elevada, con 180 mm. de Hg de máxima, que fue tratada con restricción hidrosalina. Tres años antes de la consulta comenzó a presentar

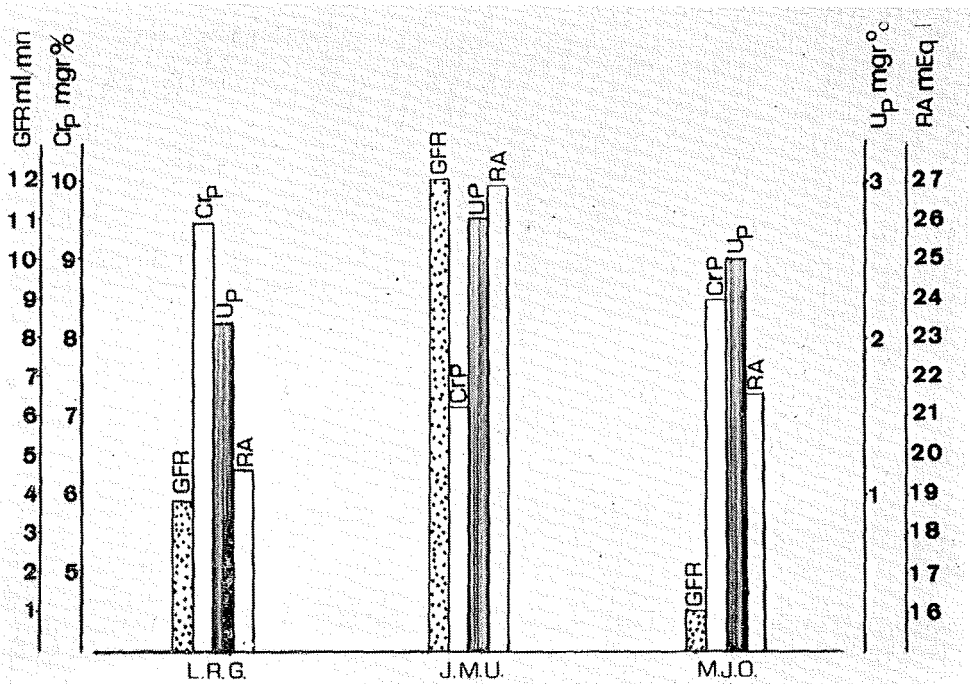


Fig. 1

nicturia de 1 vez, que llegó a ser de 2-3 veces. Desde siempre aquejaba cefaleas fronto-parietales, que eran más intensas antes de la consulta. Un mes antes de la misma, comenzó a notar un intenso sabor amargo en la boca y acentuada sed.

En la exploración se observó una palidez amarillenta-pajiza de piel y de mucosas, fétor urémico, retinopatía hipertensiva grado II de W - K, hiperreflexia generalizada en ambas extremidades superiores, oliguria (800 ml/24 horas), anemia (8,3 g % de Hb), uremia de 2,4 g %, acidosis (RA = 18,7 mEq/l), natriuresis de 24 mEq/l y excreción ureica de 9,5 g/°°. Con dieta hipoproteica, restricción hidrosalina, diuréticos, hipotensores y reposo mejoró su cuadro, siendo dada de alta el 17-X-72.

En enero de 1973 reingresó, para efectuar una biopsia y estudio anatomopatológico de unas adenopatías cervicales gigantes aparecidas 30 días antes. En el intervalo entre ambos ingresos, presentó un brote eritematoso muy pruriginoso que no mejoró con corticoides y antihistamínicos, entrando en fase descamativa y que, a posteriori se interpretó como un episodio pelagroide. El 22-1-73 presentaba una urea = 1,9 g %; Pcr = 8,8 mg %; GFR = 2,7 ml/m y gfr = 25 ml/m, con diuresis de 720 ml/24 horas y natriuria de 26 mEq/l. En Rx AP de tórax: casquete apical izquierdo y una pequeña imagen redondeada en vértice izquierdo. La reacción de Mantoux fue (—), al igual que las baciloscopias en esputo y orina. El estudio anatomopatológico de la biopsia ganglionar reveló abundantes granulomas tuberculosos, con amplias áreas calcificadas. Ante estos hechos se instauró un tratamiento específico con Etambutol, Isoniazida y Protionamida.

A los 2 días de iniciado el tratamiento, la enferma presentó un cuadro de obnubilación progresiva, con hipertensión, hipereflexia y discretos subsaltos tendi-

nosos en extremidades superiores, con buena reactividad a estímulos dolorosos y lentitud de ideación, así como ausencia del reflejo de Babinski y sintomatología de irritación meníngea. El estudio del L. C. R. descartó la posibilidad de una meningo-encefalitis específica (ó encefalopatía urémica), llegándose a la conclusión de que se trataba de una intoxicación por INH. En la figura 1 puede apreciarse la situación analítica de la enferma al comenzar la administración de INH. Su dosis total fue de 1.800 mg., comenzando a presentarse toda la sintomatología a partir de los 1.200 mg., aproximadamente. Se administró Vit. B-6 en una dosis total que superó los 25 g., apreciándose una recuperación clínica y del EEG a partir de los 1.800 mg de vitamina B-6.

### Evolución Electroencefalográfica

5-II-73 (11,30 h.): Intensa actividad paroxística lenta hipersincrónica, con morfología onda aguda - onda lenta generalizada. En descargas continuas, simula un status epiléptico (fig. 2).

5-II-73 (17,15 h.): Se inyectan intravenosamente 600 mg. de Vit. B-6 durante el registro. No se reduce la actividad paroxística.

5-II-73 (19,30 h.): Dos horas después de la administración de B-6 se reduce discretamente la actividad paroxística. Se inicia el fraccionamiento de las ráfagas paroxísticas.

6-II-73: Se reduce la actividad paroxística. El fraccionamiento es frecuente, con segmentos desincronizados y actividad rápida de morfología aguda.

8-II-73: Franca mejoría electroencefalográfica. La actividad de fondo es moderadamente lenta, irregular e inestable. La actividad paroxística en forma de brotes delta intermitentes es esporádica.

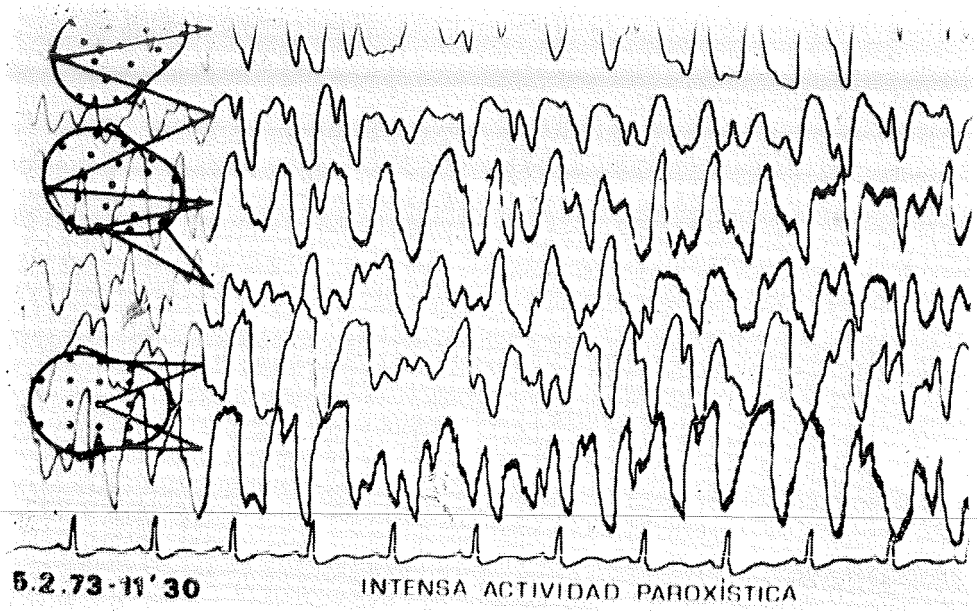


Fig. 2

Se registran brotes focales de morfología aguda y tensa sobre región temporal izquierda.

19-II-73: Prosigue la mejoría del trazado. Persiste lentificación de fondo moderada. Se reducen los brotes delta con respecto al trazado anterior (fig. 3).

27-II-73: La actividad de fondo es discretamente más lenta. No reduce la interferencia lenta desde el último trazado.

*Caso n.º 2.* M. J. O. mujer de 43 años. Ingresa en el Servicio de Nefrología el 22-II-73 con un cuadro de fracaso renal agudo e insuficiencia cardíaca congestiva. Presentaba acidosis (RA = 17,5 mEq/l), hiperkaliemia (7 mEq/l), uremia de 3,6 g%; hematocrito de 27%; cloro de 97 mEq/l y Na de 133 mEq/l. La diuresis forzada con furosemida fue de 20 cc en 24 horas, y la enferma presentaba intensa ortopnea, estertores difusos, cianosis labial, taquicardia e hipertensión arterial 180/100 mmHg, sin fie-

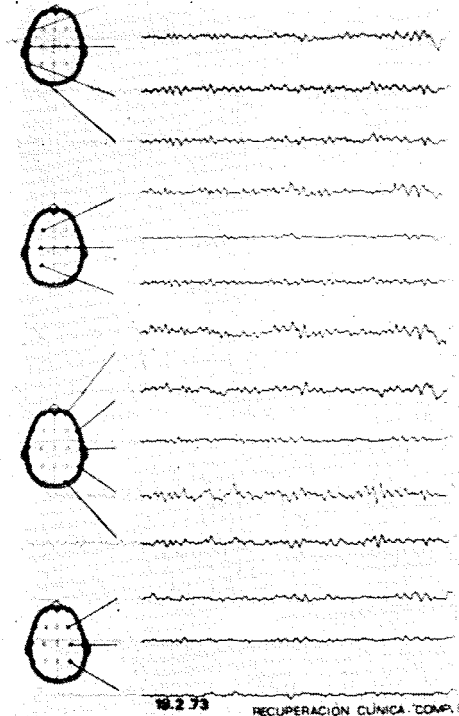


Fig. 3

bre. En sus antecedentes destacaban episodios repetidos de infección urinaria con cultivos reiteradamente positivos y diagnosticada de pielonefritis crónica. Fue sometida a diálisis peritoneal durante 46 horas, mejorando su estado general e hidroeléctrico. El 24-II-73: creatinina en sangre 8 mg%; Ocr = 67 mg% y GFR = 0,16 ml/m, Pm = 292 mOs/l y Om = 298 mOs/l. Al persistir en anuria es incluida en el programa de hemodiálisis periódica el 5-II-73, previa colocación de un shunt arterio-venoso. En dicho mes, presentó 2 ataques epileptiformes prediálisis, con convulsiones generalizadas, y fue tratada con valium intravenoso.

Una radiografía AP de tórax efectuada el 13-III-73 reveló un casquete pleural apical izquierdo, con una imagen redondeada en dicho vértice. La baciloscopia de espuo reveló bacilos ácido-alcohol resistentes. Posteriormente, presentó un cuadro de pericarditis, con roce pericárdico y derrame pleural izquierdo. Se ins-

tauró un tratamiento específico, administrándosele, en total, durante 4 días, una dosis de 4.400 mg. de Etambutol, 2.200 mg. de Protionamida, 2.200 mg. de INH y 330 mg de Vit. B-6 y pantotenato cálcico. Este tratamiento fue suspendido al comenzar a presentar la enferma un cuadro estuporoso, con convulsiones clónicas generalizadas, que fue interpretado como una intoxicación por INH. El cuadro fue empeorando, entrando la enferma en coma a las pocas horas, tipo aperceptivo, arreactivo y pático, sin síntomas neurológicos claros, salvo un Babinski bilateral y una dudosa rigidez de nuca. Frecuentemente realizaba sacudidas clónicas erráticas y anergénicas, por todo el cuerpo, de distinta intensidad. Un EEG (realizado I-V-73) reveló una gran lentificación de fondo con brotes delta profusos e intensos. Se realizó punción lumbar, saliendo un líquido de aspecto xantocrómico discreto que analíticamente no reveló pleocitosis, siendo las proteínas totales, glucosa y el cultivo negativo. Se inició tratamiento con Vit. B-6

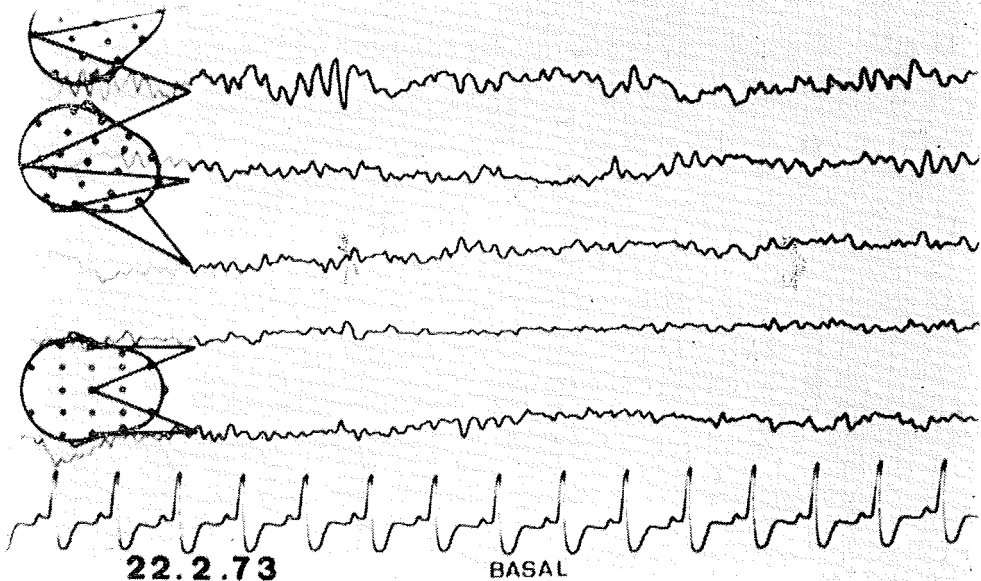


Fig. 4

intravenosa a la dosis de 600 mg. cada 8 horas. La enferma comenzó a presentar bradipnea superficial, por lo que fue intubada y sometida a tratamiento con Valium en venoclisis, por persistir mioclonias continuas. El 4-V-73 fue desintubada, encontrándose consciente, pero con pausas de apnea, ritmo respiratorio de Cheynes Stokes y trastornos de personalidad que fueron cediendo progresivamente, normalizándose el 11-V-73. La dosis total de Vit. B-6 administrada fue de 9.600 mg. (comenzando a aparecer una mejoría clínica y EEG a partir de los 3.000 mg.).

### Evolución Electroencefalográfica

22-II-73 (basal de control) (fig. 4)

1-V-73: Gran lentificación de fondo con brotes delta profusos e intensos (fig. 5).

7-V-73: Discreta mejoría desde el último trazado. Los segmentos no paroxísticos son regulares, de predominio theta. Persisten brotes delta irregulares intermitentes.

15-V-73: El trazado está mejor organizado pero persisten frecuentes brotes delta hipersincrónicos bilaterales (fig. 6).

*Caso n. 3.* J. M. U. varón de 41 años. Acude a la consulta el 12-I-73 por epigastralgia, cansancio, vómitos y fatiga al andar. El dolor de estómago calmaba unas 2 horas tras la comida. Los vómitos comenzaron 1-2 meses antes de la consulta, matutinos y amargos. En los antecedentes destacaban síntomas de infección urinaria, con polaquiuria y disuria desde los 10 años; hematuria, tras un traumatismo a los 18 años y anuria de 5 días a los 20 años, por lo que entonces se efectuó biopsia renal cuyo resultado se desconoce. A los 14 años fue nefrectomizado del riñón izquierdo, al parecer por probable proceso específico.

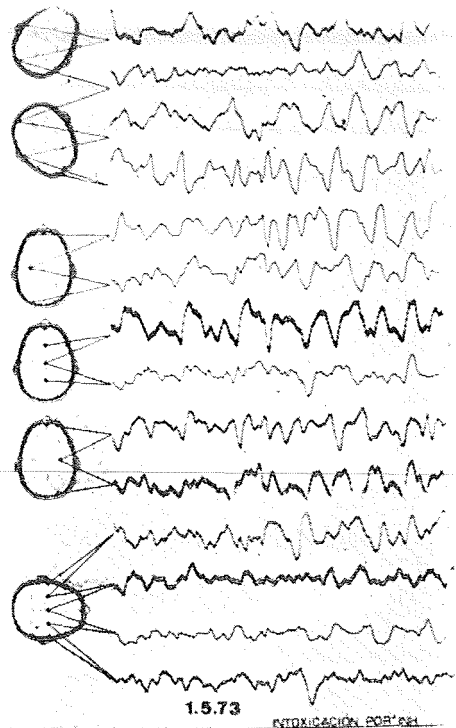


Fig. 5

La exploración objetivaba una palidez pajiza de piel y mucosas y feto urémico, siendo el resto normal.

Analíticamente: proteinuria (0,7 g%), hiperuricemia (9,9 mg%), anemia (hematocrito 29%), uremia de 2,7 g%, RA de 28,8 mEq/l, y kaliemia de 4,7 mEq/l. En la urografía: pobre eliminación por el riñón único derecho, así como una imagen del tamaño de una mandarina adosada a su polo inferior con sus contornos parcialmente calcificados. Una placa AP de tórax descubrió unos casquetes pleurales epicales bilaterales y la biopsia renal abierta, un cuadro de infiltración inflamatoria crónica intersticial. A pesar de la baciloscopia de esputo negativa, se instauró un tratamiento específico el día 4-II-73, que fue suspendido a las 36 horas por haber co-

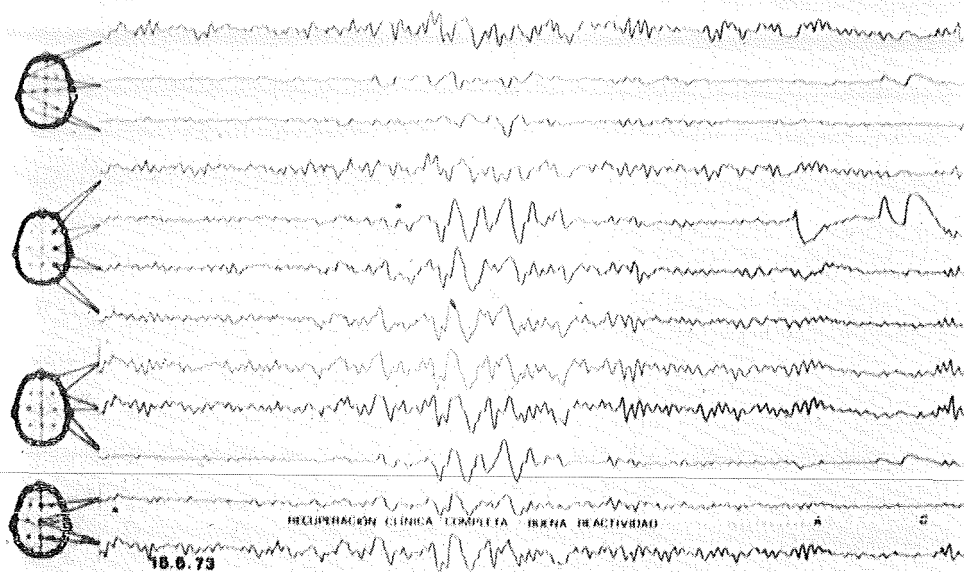


Fig. 6

menzado a presentar el enfermo un cuadro de abatimiento, somnolencia, astenia profunda y mioclonias generalizadas. La dosis total de INH no superó los 1.000 mg. y la B-6 administrada superó los 1.800 mg. El EEG demostró una actividad irregular, lentificada, con interferencia difusa de potenciales theta agudos, que destacaban poco del ritmo de fondo, con reacción visual poco acusada.

#### COMENTARIOS

Las características comunes de los 3 casos anteriormente referidos son la existencia de una afectación profunda del funcionalismo renal, con aclaramientos de creatinina (GFR) inferiores a 15 ml/m (fig. 1) y la presentación de una sintomatología típica de intoxicación por dosis mínima de INH, así como la rápida reversibilidad de las manifestaciones clínicas tras suspender la medicación y administrar grandes dosis de Vitamina B-6,

por vía intravenosa. En la figura 7 presentamos un cuadro resumen evolutivo de los 3 casos.

Si bien se conoce que en la neuropatía periférica la INH actúa produciendo un déficit de Vitamina B-6, que conduce a un disturbio del metabolismo normal del triptófano, sus efectos sobre el SNC no están claramente definidos, si bien se conoce que interfiere con procesos metabólicos esenciales en el funcionamiento normal de la neurona. El estado de desnutrición en los casos 1 y 2, con probable déficit latente de Vit. B-6, (más claro en caso 1, por antecedente pelagroide o por aumento del catabolismo endógeno debido a la asociación tuberculosis-nefropatía crónica) puede haber jugado algún papel.

La INH se elimina parcialmente por excreción en la orina (su aclaramiento es un tercio del de la creatinina) y en especial, por acetilación, hasta llegar a un compuesto inactivo<sup>16</sup>. El volumen y la velocidad de acetilación de la INH vie-

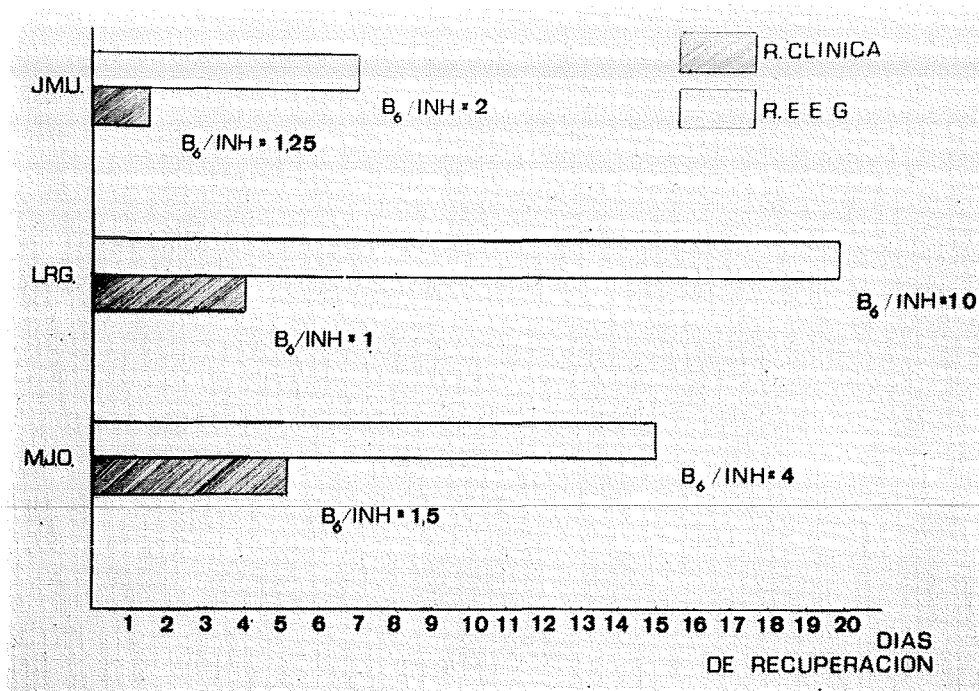


Fig. 7

ne controlado genéticamente y varía de unas personas a otras, existiendo acetiladores rápidos (vida media INH = 45'-80') y acetiladores lentos (vida media INH = 140'-180')<sup>7, 16</sup>.

En pacientes urémicos, la INH puede acumularse en sangre cuando la excreción renal está alterada y concentraciones altas provocan una encefalopatía tóxica y, en ocasiones, un daño hepático severo<sup>10</sup>.

Esta droga no debe ser administrada a pacientes epilépticos. En este sentido, el caso n.º 2 había presentado 2 ataques epileptiformes prediálisis, con crisis convulsivas generalizadas que cedieron con Valium intravenoso.

El conocimiento de que la INH puede ser responsable de una afectación del sistema nervioso central o periférico es el factor más importante en el diagnóstico. El desarrollo de un disturbio cere-

bral, en un paciente que recibe la droga, podría sugerir, o bien una complicación neurológica de la tuberculosis (meningitis tuberculosa), o una manifestación tóxica de la INH. La diferencia es importante porque los efectos neurotóxicos de la droga pueden ser erróneamente atribuidos a la misma enfermedad. En los dos primeros casos de nuestra casuística fue preciso realizar una punción lumbar, que mostró un líquido de aspecto claro en el 1.º y ligeramente xantocrómico, en el 2.º. El resultado químico-analítico y el del cultivo fueron normales. Por otra parte, es conocido que las anomalías EEG son inespecíficas y no orientan en el diagnóstico etiológico. Es necesario estudiar cuidadosamente a los pacientes urémicos que reciben drogas como la INH, que se eliminan por acetilación y que tienen márgenes de seguridad pequeños entre las concentraciones tóxica y terapéutica. Las determinaciones de



concentraciones plasmáticas pueden ser de gran utilidad terapéutica para el manejo clínico y ayudan a obtener la máxima efectividad en el tratamiento <sup>16</sup>, <sup>10</sup>.

Bajo el punto de vista terapéutico, una vez sospechado el cuadro, lo fundamental es suspender la droga. Suplementos de Vitamina B-6, por vía intravenosa y a grandes dosis, son probablemente de menor valor en un caso establecido, pero no deben dejar de darse <sup>2</sup>. Puede realizarse diálisis peritoneal o hemodiálisis

si bien es escasamente dializable <sup>6</sup>, <sup>18</sup>. El diagnóstico precoz es esencial, en la recuperación de la fase aguda de la enfermedad, pues las lesiones residuales neurológicas tienden a ser severas, precisando fisioterapia intensiva, si bien en ninguno de nuestros tres casos hubo secuelas neurológicas.

En la actualidad, los enfermos se encuentran en el programa de hemodiálisis prolongada, siendo su situación clínica satisfactoria.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. ACARIN, N.; RUBIER-PRAT, J.; CODINA PUIGGROS, A.; PALUZIE, J. M.: *Med. Clin.* 59: 315, 1972.
2. ADAMS, P.; WHITE, C. V.: *Lancet*, 1: 680, 1965.
3. BROWN, C. V.: *Lancet*, 1: 743, 1972.
4. CLINICOPATHOLOGIC CONFERENCE: *Amer J. Med.* 53: 765, 1972.
5. EDITORIAL: *Brit Med. J.*, 1: 880, 1958.
6. GLOGNER, P.; VOGT, O.; LANGE, H.: *Deuts. Medz. Wschr.*; 96: 1307, 1971.
7. GOODMAN, L. S.; GILMAN, A.: *The Pharmacological basis of therapeutics*, Collier - Mac - Millan, Londres - Toronto, 1972.
8. HORNE, N. W.: *Practitioner*, 208: 263, 1972.
9. JENNE, J. W., MC DONALD, F. F., MENDOZA, E.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 84: 371, 1961.
10. LATTIMER, J. K.: *Jama*, 150: 981, 1952.
11. MARTI, M. L.; MARONGUI, F. A., LEBAS, J. O.: *Iatrogenia por tuberculostáticos y drogas antileprosas en «Iatrogenia por medicamentos»* ed. El Ateneo. Buenos Aires, pag. 57-60, 1971.
12. MC CONNER, R. B., CHEETHAM, H. D.: *Lancet*, 2: 259, 1952.
13. MIDDLEBROOK, G.: *Jama*, 168, 1685, 1958.
14. OGG, C. S.; TOSELAND, P. A.; CAMERON, J. S.: *Brit. Med. J.* 2: 283, 1968.
15. PRADHAN, R. P.; KATZ, L. A.; NIDUS, B. D.; MATALON, R.; EISENGER R. P.: *Jama*, 229: 798, 1974.
16. REIDENBER, M. M.: *Acción de las drogas sobre la función renal*. Editorial Médica Panamericana, 1973.
17. ROSS, R. R.: *Jama*, 168: 273, 1958.
18. SCHNEIDER, E.; JUNGBLUTH, H.; UPPERMANN, F.: *Klin. Wschr.*; 49: 90<sup>2</sup>, 1971.