

## Neuropatía óptica severa y reversible por etambutol e isoniazida

### *Severe and reversible optic neuropathy by aethambutol and isoniazid*

N.A. Rodríguez-Marco<sup>1</sup>, S. Solanas-Álava<sup>2</sup>, F.J. Ascaso<sup>3</sup>, L. Martínez-Martínez<sup>4</sup>,  
M.T. Rubio-Obanos<sup>5</sup>, J. Andonegui-Navarro<sup>1</sup>

## RESUMEN

El etambutol e isoniazida son tuberculostáticos para la tuberculosis multirresistente cuyo efecto adverso es la neuropatía óptica, con pérdida de visión, alteración de percepción de los colores y escotomas cecocentrales.

Se presenta el caso de una mujer nigeriana de 59 años con antecedentes de tuberculosis miliar que desarrolló neuropatía óptica bilateral severa secundaria a etambutol e isoniazida

La presión intraocular, fondo de ojo y polo anterior eran normales. La campimetria mostraba constricción periférica de 360° y escotoma central. La resonancia magnética craneal y orbitaria fue normal. Diez meses tras suspender el tratamiento recuperó la visión con mejoría del campo visual.

La toxicidad de los antituberculosos se puede asociar en raras ocasiones a la pérdida de visión. Ambos ojos se suelen afectar de forma simétrica mostrando déficits en la percepción de colores y escotomas cecocentrales. Para establecer el tratamiento de esta pérdida de visión hay que hacer diagnóstico diferencial entre infección tuberculosa y efecto adverso de los fármacos. Por ello es fundamental la exploración oftalmológica antes y durante el tratamiento.

**Palabras clave.** Campo visual. Etambutol. Isoniacida. Neuropatía óptica tóxica. Tuberculosis.

## ABSTRACT

Aethambutol and isoniazid are antimicrobial agents used to treat multi-drug-resistant tuberculosis. The most commonly recognized toxic effect of these drugs is optic neuropathy, usually manifesting as a decrease in visual acuity, deficits in colour vision and cecocentral scotomas.

This study presents the case of a 59-year-old Nigerian woman diagnosed of multi-drug-resistant tuberculosis who developed a severe bilateral optic neuropathy induced by aethambutol and isoniazid.

Ophthalmologic examination revealed normal intraocular pressure, normal funduscopic examination and normal biomicroscopy. Automated visual field revealed 360° peripheral constriction and central scotoma. Magnetic resonance images of the brain and orbits were normal. Ten months after suspending treatment, the patient recovered complete visual function.

Visual loss is a rare complication that can be related to ethambutol and isoniazid toxicity. Both eyes are usually symmetrically affected with deficits in colour vision and cecocentral scotoma. For successful treatment of visual loss, it is important to make a differential diagnosis between infection and adverse effects of anti-TB drugs. Ophthalmological examination is thus important before and after treatment.

**Key words.** Visual field. Ethambutol. Isoniazid. Toxic optic neuropathy. Tuberculosis.

An. Sist. Sanit. Navar. 2014; 37 (2): 287-291

1. Servicio de Oftalmología. Complejo Hospitalario A. Pamplona. España.
2. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Reina Sofía. Tudela. Navarra.
3. Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. España.
4. Servicio de Neurología. Hospital Reina Sofía. Tudela. Navarra.
5. Servicio de Medicina Interna. Hospital Reina Sofía. Tudela. Navarra.

### Correspondencia:

Nelson Arturo Rodríguez Marco  
Servicio de Oftalmología  
Hospital de Navarra  
Calle Irúnlarrea, 3  
31008 Pamplona (Navarra)  
E-mail: arturo.rodriguez.marco@navarra.es

Recepción: 2 de septiembre de 2013

Aceptación provisional: 13 de noviembre de 2013

Aceptación definitiva: 23 de abril de 2014

## INTRODUCCIÓN

El etambutol es un agente antimicrobiano fundamental en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente. Un efecto secundario común de este medicamento es la pérdida de visión secundaria a una neuropatía óptica (NO) la cual puede afectar al 1% de los pacientes cuando la dosis supera los 15 mg/kg/día y los dos meses de duración del tratamiento<sup>1,2</sup>. La isoniacida, aunque con menor frecuencia, también se asocia a NO en pacientes predisponentes como alcohólicos y desnutridos<sup>3,4</sup>. Ambos fármacos administrados conjuntamente pueden potenciarse aumentando el riesgo de NO. Ésta se manifiesta generalmente con escotomas cecocentrales y alteración de la percepción cromática en el eje rojo-verde. Su origen es incierto y en la mayoría de los casos reversible al suspender el tratamiento. El riesgo de desarrollar una NO tóxica guarda relación con la dosis y duración del tratamiento, así como con determinados factores de riesgo como infecciones recurrentes por *Mycobacterium avium complex*, edad avanzada, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus y antecedentes de NO relacionada con el consumo de alcohol<sup>5-8</sup>. El presente trabajo tiene como objetivo mostrar un caso poco frecuente de neuropatía óptica asociada simultáneamente a dos fármacos antituberculosos.

## CASO CLÍNICO

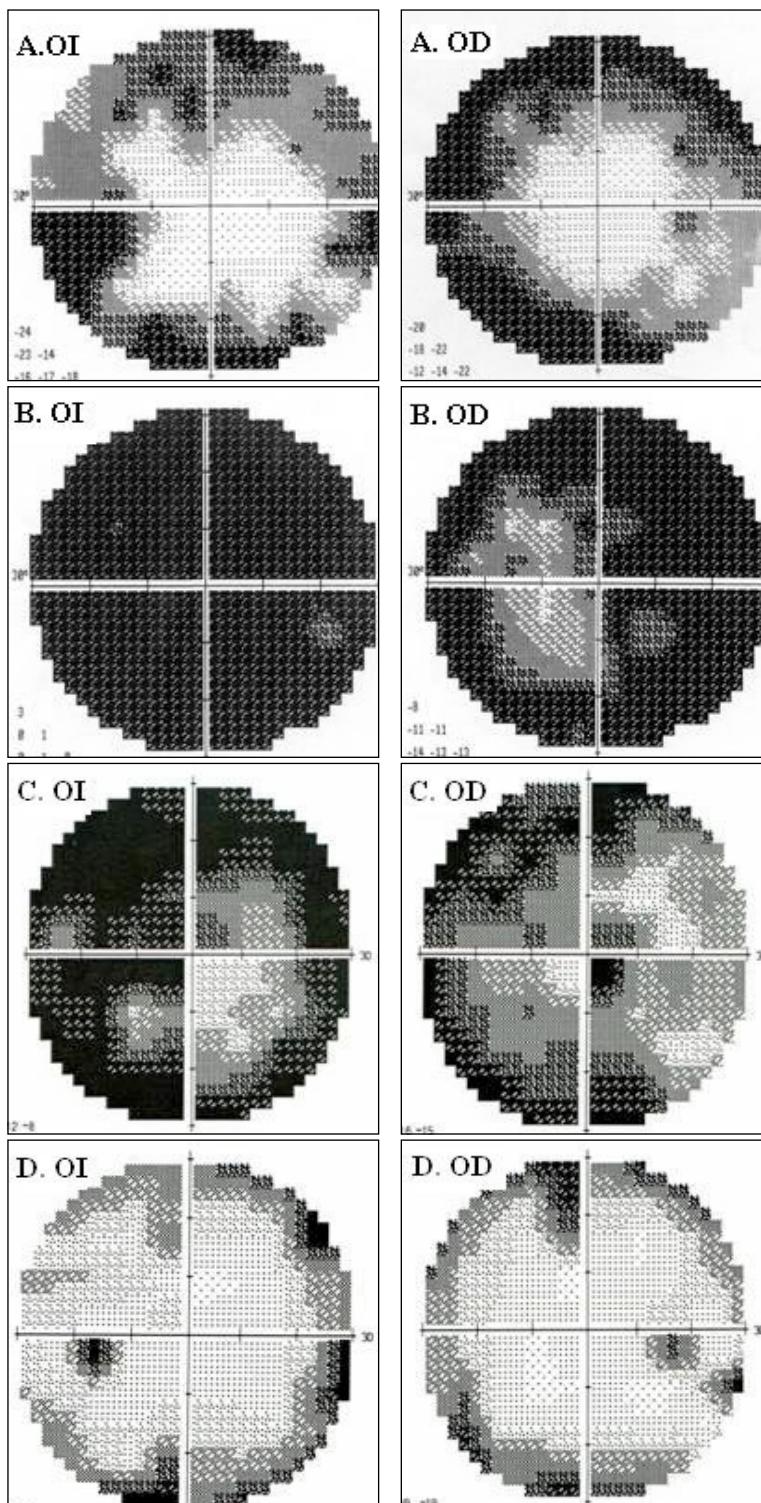
Presentamos el caso de una mujer de 59 años de edad procedente de Nigeria con antecedentes de tuberculosis miliar, y sin otra patología acompañante, en tratamiento con etambutol clorhidrato (15 mg/kg/día), isoniacida (300 mg/día), rifampicina (600 mg/día) y piridoxima clorhidrato (150 mg/día). Aunque la paciente no refería sintomatología oftalmológica, a los dos meses de iniciado el tratamiento es remitida a la consulta de oftalmología para revisión. La agudeza visual (AV) era de 6/10 en ambos ojos (AO), la presión intraocular era de 18 mmHg y la biomicroscopía de segmento anterior y examen oftalmoscópico de polo posterior eran normales en AO. Las pupilas eran normorreactivas en AO sin defecto pupilar aferente. El test de colores de Ishihara resultó normal en AO. La campimetría computerizada Humphrey 30-2 reveló un escotoma anular periférico en AO (Fig. 1A). En la historia clínica de la paciente constaba una exploración oftalmológica seis meses

antes de iniciar tratamiento antituberculoso en la que la AV era de 7/10 en AO, con exploración de segmento anterior y fondo de ojo normal. La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) cerebral y de las órbitas realizada resultó normal. Ante estos hallazgos se decidió suspender el tratamiento con etambutol manteniendo el resto de fármacos y revisión en oftalmología en un mes para realizar nueva campimetría. Al mes de suspender el tratamiento con etambutol la AV había descendido a contar dedos a 1,5 metros, no percepción de los colores y defecto campimétrico difuso con afectación central y periférica (Fig. 1B). Los potenciales evocados visuales (PEV) eran patológicos en AO, con ausencia de respuestas. El electroretinograma no mostraba alteraciones. En este momento se suspendió también el tratamiento con isoniacida y se pautó pirazinamida 500 mg/día. A los cuatro meses de suspender el etambutol y tres meses de suspender la isoniacida la AV llegaba hasta 1/10 y el campo visual mostraba una mejoría a nivel central (Fig. 1C). A los diez meses de suspender el tratamiento con etambutol e isoniacida la AV alcanzó los 5/10 en AO, habiéndose recuperado de la peor agudeza visual que era contar dedos a 1,5 metros, recuperación de la percepción de los colores y mejoría del campo visual, quedando un leve escotoma periférico residual (Fig. 1D), que indicaba cierta irreversibilidad de las lesiones. En este momento los cultivos para mycobacterias eran negativos.

## DISCUSIÓN

Ante un paciente con disminución de AV, el diagnóstico diferencial para el médico es amplio. Si esta disminución de AV aparece a los meses de llevar un tratamiento correcto, con buena evolución sistémica, una de las etiologías más probables será la tóxica.

El etambutol y la isoniazida suelen administrarse juntos en el tratamiento de la tuberculosis y ambos pueden producir una NO tóxica como efecto adverso más importante. Así, al administrarse juntas en la mayoría de los casos, puede ser difícil distinguir entre la neuropatía óptica asociada con cada una de estas drogas. Se estima que la mitad de los pacientes que reciben entre 60 y 100 mg/kg/día de etambutol presentan efectos adversos oculares, incluyendo la NO tóxica. La incidencia desciende al 5-6% de los tratados con 25 mg/kg/día y al 1% de los que reciben 15 mg/kg/día o menos. La NO por etambutol suele comenzar entre dos y ocho meses tras el inicio del tratamiento.



**Figura 1.** (OD: ojo derecho, OI: ojo izquierdo, AV: agudeza visual) **A:** Campos visuales de ambos ojos a los dos meses de iniciar tratamiento con etambutol e isoniazida. Se aprecia un escotoma periférico anular bilateral. La AV en ese momento era de 6/10. **B:** Los campos visuales un mes después de suspender el tratamiento con etambutol mostraban afectación periférica y central. La AV era de contar dedos a 1,5 metros. **C:** Campos visuales cuatro meses después de suspender el tratamiento con etambutol y tres meses tras la suspensión de la isoniazida. Se aprecia un aclaramiento central, siendo la AV de 1/10. **D:** Campos visuales diez meses después de suspender el tratamiento con etambutol y nueve meses la isoniazida. Persistía tan solo un leve escotoma anular periférico y la AV era de 5/10.

La clínica visual por isoniacida aparece con dosis de 200 a 900 mg/día, comenzando entre pocos días y dos meses de iniciado el tratamiento. La NO atribuida a estos fármacos se observa principalmente en la población afecta de tuberculosis multirresistente por *Mycobacterium Avium* y *Mycobacterium intracellulare*. Suele ser bilateral y asimétrica, con predilección por el haz papilomacular. Aunque el mecanismo de acción no es bien conocido, se cree que es debida al efecto quelante del etambutol sobre el metabolismo del cobre y zinc en las células ganglionares y bipolares de la retina y fibras del nervio óptico<sup>9-11</sup>.

Hay dos formas de afectación: las formas centrales afectan al haz papilomacular provocando escotomas centrales, alteración de la percepción cromática en el eje azul-amarillo y pérdida de agudeza visual; las formas periféricas muestran escotomas bitemporales, alteración del eje rojo-verde y buena agudeza visual. La aparición de los síntomas visuales puede variar de pocos días a varios meses de iniciado el tratamiento, pudiendo verse potenciada por la administración simultánea de etambutol e isoniacida. Se manifiesta con disminución progresiva de visión y alteración en la percepción cromática en especial del eje rojo-verde. La exploración de los segmentos anterior y posterior del globo ocular suele ser normal, pero la campimetría puede mostrar escotomas centrales y los PEV suelen estar afectados con aumento de la latencia y disminución de las amplitudes. Una pérdida de visión bilateral en un paciente con tuberculosis y tratamiento con fármacos antituberculosos no siempre es debida a la toxicidad de éstos, sobre todo si lleva pocos días tomándolos por lo que habría que pensar en otras causas tales como meningitis tuberculosa, neuroretinitis, tuberculosis intraocular y tuberculoma del quiasma o del nervio óptico, todas ellas mucho menos frecuentes<sup>12-15</sup>. No obstante el tratamiento antituberculoso no debe ser suspendido hasta que la causa de pérdida de visión pueda ser determinada mediante una prueba de imagen como la RNM<sup>13-15</sup>.

Se deben establecer unas medidas y protocolos para prevenir y detectar de

forma precoz este efecto adverso por lo que se recomienda informar al paciente y a los familiares de la posibilidad de aparición de las citadas alteraciones visuales, la necesidad de suspender el tratamiento y contactar con el clínico lo antes posible ante la aparición de los primeros síntomas. Por ello, es conveniente valorar la agudeza visual, la discriminación de los colores y el campo visual previo al inicio del tratamiento y luego mensualmente si dicho tratamiento se prolonga más de dos meses.

El interés de este caso es resaltar la importancia de la exploración oftalmológica previa y durante el tratamiento con fármacos antituberculosos, así como la coincidencia en el tiempo de la afectación de la vía óptica axial y periaxial con afectación del campo visual central y periférico. Otro hecho importante es que pese a suspender el tratamiento con etambutol, al ser la primera sospecha de la causa de la NO, la paciente siguió perdiendo campo visual en el mes siguiente, lo que nos hace pensar en un efecto sinérgico de ambos fármacos antituberculosos, para posteriormente iniciar la recuperación de AV, percepción de los colores y campimétrica una vez suspendidos el etambutol y la isoniazida con buena recuperación final<sup>16,17</sup>. Por ello y teniendo en cuenta el trabajo de Sivakumaran y col ante una NO severa en un paciente que esté tomando fármacos antituberculosos aconsejan suspender ambos fármacos (etambutol e isoniacida) a la vez. Otra recomendación que plantean es, si una vez suspendido el etambutol y pasadas seis semanas no hay mejoría de la NO, suspender también la isoniacida<sup>17</sup>. Sin embargo, Kumar y col<sup>18</sup> y Tsai y col<sup>19</sup> describen unas series de pacientes en los que aparece una pérdida de visión asociada al etambutol y que pese a suspender la medicación prácticamente en un 50 % de estos pacientes quedan graves secuelas visuales por lo que parece que la educación del paciente y el cese del tratamiento con etambutol no parece cambiar, en muchos casos, el pronóstico de la enfermedad. Esto indica que la evolución de la toxicidad por el etambutol es todavía impredecible<sup>18,19</sup>.

A día de hoy, la tomografía de coherencia óptica (OCT) permite cuantificar y estudiar de una forma no invasiva la pérdida de espesor en la capa de fibras nerviosas retinianas a nivel peripapilar. En la toxicidad por fármacos antituberculosos esta pérdida es más notoria en el sector temporal de la papila coincidiendo con el haz papilomacular, ya que son las primeras fibras en afectarse por la toxicidad del etambutol. La lesión del haz papilomacular es la que determina que los defectos iniciales del campo visual se muestren a nivel central<sup>20</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. DE PALMA P, FRANCO F, BRAGLIANI G, MICHETTI L, MARESCOTTI A, PIRAZZOLI G et al. The incidence of optic neuropathy in 84 patients treated with ethambutol. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1989;12: 80-82.
2. BALAL M, PAYDAS S, SEYREK N, KARAYAYLALI I. Loss of vision and renal function in a patient with miliary tuberculosis. *Mt Sinai J Med* 2005; 72: 124-126.
3. KOCABAY G, EREEL M, TUTKUN IT, ECDER T. Optic neuritis and bitemporalhemianopsia associated with isoniazid treatment in end-stage renal failure. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1418-1419.
4. FURIA M, HAMARD H, GÉROLAMI I. Neuropathie optique toxique bilatérale à l'ethambutol et à l'isoniazide. *Bull Soc Ophtalmol Fr* 1986; 86: 1421-1422.
5. BOULANOUAR A, ABDALLAH E, EL BAKKALI M, BENCHRIFA F, BERRAHO-HAMANI A. Neuropathies optiques toxiques graves induites par l'isoniazide. A propos de trois cas. *J Fr Ophtalmol* 1995; 18:183-187.
6. CHAN RY, KWOK AK. Ocular toxicity of ethambutol. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 56-60.
7. TALBERT ESTLIN KA, SADUN AA. Risk factors for ethambutol optic toxicity. *Int Ophthalmol* 2010; 30: 63-72.
8. RAMOS MARTÍNEZ A, PORTERO GARCÍA JL, MURILLAS J, LOSADA I, MARTÍN H. Encefalopatía tóxica por isoniazida. *Rev Neurol* 1998; 26: 160.
9. SHINDLER KS, ZURAKOWSKI D, DREYER EB. Caspase inhibitors block zinc-chelator induced death of retinal ganglion cells. *Neuroreport* 2000; 11: 2299-2302.
10. HENG JE, VORWERCK CK, LESSELL E, ZURAKOWSKI D, LEVIN LA, DREYER EB. Ethambutol is toxic to retinal ganglion cells via an excitotoxic pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 190-196.
11. LAI TY, CHAN WM, LAM DS, LIM E. Multifocal electroretinogram demonstrated macular toxicity associated with ethambutol related optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 774-775.
12. KAHANA LM. Toxic ocular effects of ethambutol. *CMAJ* 1987; 137: 212-216.
13. STECHSCHULTE SU, KIM RY, CUNNINGHAM ET JR. Tuberculousneuroretinitis. *J Neuroophthalmol* 1999; 19: 201-204.
14. MANSOUR AM. Optic disk tubercle. *J Neuroophthalmol* 1998; 18: 201-203.
15. AKHADDAR A, EL HASSANI MY, CHAKIR N, JIDDANE M. Tuberculomeoptochiasmatique: complication d'une méningite tuberculeuse. À propos d'un cas et revue de la littérature. *J Neuroradiol* 2001; 28: 137-142.
16. LIM SA. Ethambutol-associated optic neuropathy. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35: 274-278.
17. SIVAKUMARAN P, HARRISON AC, MARSCHNER J, MARTIN P. Ocular toxicity from ethambutol: a review of four cases and recommended precautions. *N Z Med J* 1998; 111: 428-430.
18. KUMAR A, SANDRAMOULI S, VERMA L, TEWARI HK, KHOSLA PK. Ocular ethambutol toxicity: is it reversible? *J Clin Neuroophthalmol* 1993; 13: 15-17.
19. TSAI RK, LEE YH. Reversibility of ethambutol optic neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther* 1997; 13: 473-477.
20. CHAI SJ, FOROOZAN R. Decreased retinal nerve fibre layer thickness detected by optical coherence tomography in patients with ethambutol-induced optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 895-897.

