

Rabdomiólisis por pregabalina. Caso clínico y revisión de la bibliografía

MIGUEL ÁNGEL SOSA-MEDELLÍN

Médico Especialista en Medicina de Urgencias y en Medicina Crítica,
Hospital Regional 1ro de Octubre, ISSSTE, México DF

Correspondencia:

Dr. Miguel A. Sosa-Medellín
drmiguelsosa221183@gmail.com

El autor no declara conflictos de intereses.

Palabras clave

- Rabdomiólisis
- Lesión renal aguda
- Pregabalina

Key words

- Rhabdomyolysis
- Acute Kidney injury
- Pregabalin

Resumen

La rabdomiólisis es una enfermedad caracterizada por lesión muscular secundaria a diversas patologías, como trauma, infecciones, y a fármacos.

Presentamos un paciente que ingresa en la Terapia Intensiva de nuestro Hospital a causa de un intento de suicidio con ingesta de clonazepam y pregabalina. Desarrolla rabdomiólisis que se relaciona con pregabalina. Debido a los pocos informes de casos publicados, se decidió comunicar el caso para proporcionar más información sobre su relación con lesión muscular.

Abstract

Rhabdomyolysis is a condition characterized by muscle injury, which is caused by various diseases, such as trauma, infections, and drugs.

We present a patient admitted to Intensive Care Unit at our Hospital due to an attempted suicide with clonazepam and pregabalin. The patient developed rhabdomyolysis associated with pregabalin. As there are few published case reports, we decided to communicate this case in order to provide more information about its relationship with muscle injury.

Introducción

La rabdomiólisis es una enfermedad causada por daño muscular y liberación del contenido de las células del músculo esquelético hacia el plasma. Puede evolucionar a un daño renal importante y requerir medidas de reemplazo renal, así como manejo en Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Las causas son variables y, entre ellas, se pueden mencionar traumatismos, infecciones, quemaduras, fármacos.¹⁻³

Se presenta un caso de rabdomiólisis por ingesta de pregabalina con fines suicidas. El paciente ingresó en la UTI de adultos de nuestro hospital. Como esta manifestación asociada a ese fármaco tiene una incidencia baja, consideramos importante comunicarlo como causa de lesión muscular y realizar una breve revisión bibliográfica.

Caso clínico

Mujer de 46 años de edad, con los siguientes antecedentes de importancia: depresión mayor diagnosticada cinco años atrás, tratada con clonazepam en gotas, consumo de bebidas alcohólicas solo en eventos sociales. La paciente ingresó en el Servicio de Urgencias debido a una alteración del estado de alerta, con una escala de coma de Glasgow de 10 puntos. Sus familiares refirieron haber encontrado restos de cajas vacías de medicamentos que correspondían a clonazepam y pregabalina. La paciente fue manejada según el protocolo de intoxicación, se le administró carbón activado; sin embargo, su estado neurológico se deterioró hasta llegar a 8 puntos en la escala de Glasgow. Se decidió realizar una intubación orotraqueal; se solicitó evaluación en nuestra UTI y, como requería cuidados críticos, fue aceptada para su manejo.

Al ingresar, los signos vitales eran: tensión arterial 121/73 mmHg, frecuencia cardíaca 108/min, tensión arterial media 91 mmHg, frecuencia respiratoria 22/min; temperatura 37,2°C; SO₂ 87%. Estado neurológico con reflejos de tallo conservados, pupilas isocóricas y reflejo adecuado, reflejos sin alteración. Se realizó una tomografía computarizada que no reveló lesiones. Respiratorio: apoyado con ventilación mecánica con medidas de protección alveolar, se auscultaron estertores en hemitórax derecho. Hemodinámico: sin estado de choque. Gastrointestinal: sin abdomen agudo ni evidencia de insuficiencia hepática. Renal: equilibrio electrolítico, pero un gasto urinario bajo. La ecografía de vena cava mostró un índice de colapso del 50% y se ajustó el manejo hídrico. Hematoinfeccioso: sin fiebre, ni datos de proceso infeccioso. Análisis bioquímicos al ingresar en la UTI: hemograma completo: leucocitos 13.000/mm³, hemoglobina 13,5 g/dl; plaquetas 72.000/mm³; glucosa 108 mg/dl; creatinina 1,1 mg/dl; nitrógeno ureico en sangre 20 mg/dl; urea 42,8 mg/dl. Perfil

hepático: TGO 133 U/l, TGP 50 U/l, bilirrubina total 0,7 mg/dl; bilirrubina directa 0,1 mg/dl; bilirrubina indirecta 0,6 mg/dl; albúmina 2,5 g/dl. Perfil enzimático: CPK 6399 U/l, CK-MB 67 U/l, amilasa 250 U/l, lipasa 49 U/l. Los hallazgos importantes fueron la elevación de CPK y la trombocitopenia, por lo que se indicó una adecuada hidratación y mantener un gasto urinario de 1 ml/k/h, así como el seguimiento de la función renal y de marcadores enzimáticos. Los resultados y la evolución de las enzimas y las plaquetas fueron: Día 2 de UTI: CPK 3159 U/l, plaquetas 39.000/mm³; Día 3: CPK 1166 U/l, plaquetas 44.000/mm³; Día 4: CPK 500 U/l, plaquetas 75.000/mm³; Día 5: CPK 175 U/l, plaquetas 110.000/mm³. El resto del manejo consistió en soporte vital y orgánico. La paciente se recuperó neurológicamente, se pudo retirar la ventilación mecánica y se solicitó interconsulta al Servicio de Psiquiatría para seguimiento del caso y ajuste de la terapia, así como continuo manejo por proceso infeccioso de vías respiratorias.

Revisión bibliográfica

Enfocaremos el resto de la revisión en conocer la epidemiología, la etiología, la fisiopatología, el diagnóstico y la relación de la rabdomiólisis con la ingesta de pregabalina.

Epidemiología

La rabdomiólisis es una enfermedad común en los adultos y poco estudiada en los pacientes pediátricos; en los Estados Unidos, se reportan 26.000 casos al año, la mayoría asociados a la ingesta de drogas o alcohol, trauma, fármacos. Representa el 24% de las consultas en urgencias. Afecta con más frecuencia a los hombres.⁴ La lesión renal aguda (LRA) que se asocia a la presencia de mioglobulinuria es la complicación más grave de la rabdomiólisis, ya que puede ocasionar la muerte. La LRA inducida por esta entidad oscila entre el 17% y el 35%, y hasta el 37% de los adultos requiere hemodiálisis.^{4,5}

Etiología

Entre las principales causas, las más conocidas y estudiadas son las siguientes:

- Trauma y compresión muscular
- Infecciones virales y bacterianas
- Infecciones micóticas
- Factores genéticos y metabólicos
- Drogas y miotoxinas
- Medicamentos (estatinas, antihistamínicos, cafeína, salicilatos, fibratos, neurolepticos, corticoides, colchicina, antidepresivos y algunos anticonvulsivos, como la pregabalina, el propofol)
- Tóxicos ambientales
- Actividades físicas extremas^{4,6}

Fisiopatología

El tejido muscular esquelético comprende el 42% de la masa corporal y requiere de grandes cantidades de ATP; durante una actividad física importante, se puede consumir el 80% del requerimiento total corporal de oxígeno para un adecuado funcionamiento. La mioglobina suministra la adecuada cantidad de oxígeno al músculo en acción. Esto es necesario para mantener un adecuado equilibrio entre las diferentes bombas celulares ATPasa, Na/K que mantienen un gradiente electroquímico intracelular y niveles de calcio intracelular apropiados.

Cualquier proceso que interrumpa el equilibrio del calcio ocasionará la ruptura celular. Existen dos mecanismos principales por los cuales el calcio se acumula en la célula: el daño celular directo y el déficit de ATP, esto ocasionará apoptosis; además, se producen radicales libres, así como fosfolipasas y proteasas que dañan la red miofibrilar.^{6,7}

Diagnóstico

El diagnóstico de esta entidad patológica, pese a sus diferentes etiologías, se puede confirmar mediante análisis bioquímicos. El indicador más sensible es la CPK, esta enzima comienza a elevarse y a dar mejores indicaciones sobre la lesión a las 12 horas. Alcanza un valor pico a las 24-36 horas y disminuye un 30-40% por día, y sus valores se normalizan alrededor del quinto día de la exposición a la lesión. Niveles cinco veces superiores al valor normal sugieren rbdomiólisis y valores >15.000 U/l pueden predecir una LRA.

La determinación de la mioglobina en plasma no es confiable, ya que se elimina del plasma a las 6 horas, y puede generar resultados falsos negativos; por lo tanto, se recomienda su determinación en orina. Un análisis de orina que muestre hemoglobina sin glóbulos rojos sugiere mioglobina.^{4,8}

Pregabalina y rbdomiólisis

La pregabalina es un análogo GABA, utilizado para tratar el dolor neuropático y las convulsiones parciales; en Europa, está aprobada para tratar el trastorno de ansiedad. Tiene una estructura química similar a la de la gabapentina y los dos fármacos comparten el mecanismo de acción. La dosis diaria recomendada es de 150-600 mg por día, dividida en 2 o 3 dosis, con una dosis diaria de 300 mg definida por la Organización Mundial de la Salud.⁹⁻¹¹

Los principales efectos adversos comunicados son discinesias, somnolencia, edema periférico, ataxia, fatiga, aumento de peso, alteraciones visuales, diplopía, todos con una prevalencia >10%. Sin embargo, no se menciona el porcentaje de rbdomiólisis y solo se comunica <1%, al igual que las alteraciones plaquetarias.¹²

En 2011, Oshima publica un estudio cuyo objetivo era describir las características de los casos de rbdomiólisis asociada a fármacos. El estudio fue retrospectivo y utilizó la base de datos de la *Food and Drug Administration* entre 2004 y 2009. Entre los primeros 50 fármacos que mayormente se relacionaban con esta patología, la pregabalina se ubicaba en el lugar 37, con 72 reportes de 16.435 casos, lo que representa el 0,4%, dato que se relaciona con lo descrito.¹³

Pese a los pocos reportes de casos, en algunas publicaciones, se ha registrado evidencia de LRA y rbdomiólisis por este fármaco, como en el artículo de Gunathllake et al, donde una paciente de 66 años ingresó en el hospital con antecedentes de debilidad y dolor muscular, previamente había estado consumiendo pregabalina 75 mg, dos veces por día, debido a un cuadro de neuralgia, comenzó con un cuadro de oliguria y elevación enzimática (CPK), detectaron mioglobinuria y la asociaron a la presencia de este fármaco.¹⁴

La combinación de fármacos, como las estatinas, asociados a pregabalina puede desencadenar una lesión muscular y el desarrollo de rbdomiólisis, tal como lo comunican Kaufman y Choy: un caso de rbdomiólisis secundaria a la combinación de simvastatina y pregabalina; pese a la suspensión de la estatina la lesión continuó y se resolvió al retirar la pregabalina.¹⁵

La pregabalina, debido a sus características moleculares, es un fármaco dializable. Se comunicó un caso clínico de toxicidad por pregabalina en una paciente con deterioro renal previo y hemodiálisis. En este caso, se incrementó la dosis de pregabalina debido a dolor neuropático de 50 mg por día, que tomaba previamente, a 225 mg por día, esto ocasionó efectos secundarios, como contracciones faciales y alteración del estado de alerta, que revirtieron con las sesiones de hemodiálisis.⁹

Sin embargo, en el reporte de Wood et al sobre un paciente que había ingerido 8,4 g de pregabalina con fines de autolesión, los autores, pese a conocer sus características dializables y al estado clínico del paciente, decidieron indicar un tratamiento convencional y conservador, solo con soporte orgánico. El estado mental del paciente mejoró y se retiró la ventilación mecánica.¹⁶

Conclusiones

En nuestro caso clínico, no se obtuvieron los valores séricos de pregabalina, debido a las características de laboratorio con el cual cuenta esta unidad médica; sin embargo, se asoció la evolución clínica y los resultados de laboratorio a la ingestión intencionada de pregabalina, pues se presentaron datos de laboratorio relacionados con este fármaco tanto la elevación enzimática y el daño muscular, como la trombocitopenia no explicada por otra causa. Como se

señala en la bibliografía médica, nuestro tratamiento fue conservador y dirigido al soporte orgánico de la paciente, sobre todo, esperar que su estado neurológico mejorara. El manejo de la rhabdomiólisis se llevó a cabo según lo establecido, lo cual incluye un adecuado aporte de líquidos y mantener adecuadas cifras de volumen urinario 200 ml/h aproximadamente y evitar la progresión de LRA por mioglobina. Una vez que la paciente depuró niveles séricos de ambos fármacos se pudo evaluar su estado neurológico y no se detectó lesión focal y se progresó de la ventilación mecánica hasta la extubación y la resolución del estado crítico.

Otro factor que hubiera sido importante conocer era si la pregabalina encontrada en su casa era parte del tratamiento prescrito para la paciente, ya que cuenta con antecedente de depresión y posiblemente de estado de ansiedad, cuadros en los que la pregabalina está recomendada, la importancia recae, porque existe un reporte de Thomas et al, en 2014, en el que realizaron un trabajo de registro sobre fármacos relacionados con intentos suicidas y hallaron una asociación con pregabalina.¹⁷

Bibliografía

- Gutiérrez Lizardi P, Elizondo Moreno E, Gutiérrez Jiménez P. Rhabdomiólisis. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Asoc Mex Med Crit Ter Int* 2005; 19 (1): 31-36.
- Garza Garza G. Rhabdomiólisis. En: López Tapia JD (ed.). *Urgencias. Conceptos Esenciales*, México DF: Editorial Alfil; 2015: 395-400.
- Orozco Cabal L, Gómez Restrepo C, Rodríguez Sánchez MP. Rhabdomiólisis y falla renal aguda en un paciente con trastorno depresivo recurrente tratado con escitalopram y quetiapina. *Rev Colomb Psiquiat* 2010; 39(3): 617-623.
- Muscal E. Rhabdomyolysis. emedicine.medscape.com/article/1007814-overview. Actualización junio, 2015.
- Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 2009; 361:62-72.
- Hohenegger M. Drug-induced rhabdomyolysis. *Curr Opin Pharmacol* 2012; 12: 335-339.
- Parekh R, Caro DA, Tainter CR. Rhabdomyolysis: advances in diagnosis and treatment. *Emerg Med Pract* 2012; 14(3): 1-16.
- Young SE, Miller MA, Docherty M. Urine dipstick testing to rule out rhabdomyolysis in patients with suspected heat injury. *Am J Emerg Med* 2009; 27(7): 875-877.
- Yoo L, Matalon D, Hoffman R, Goldfarb D. Treatment of pregabalin toxicity by hemodialysis in patient with kidney failure. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(6): 1127-1130.
- Kennedy K, Ryan M. Neurotoxic effects of pharmaceutical agents III: Neurological agents. En: Dobbs M (ed.) *Clinical Neurotoxicology: Syndromes, Substances, Environments*, Philadelphia, PA: Elsevier; 2009: 358-371.
- Hakkinen M, Vuori E, Kalso E, Gergov M, Ojanpera I. Profiles of pregabalin and gabapentin abuse by postmortem toxicology. *Forensic Science International* 2014; 241: 1-6.
- Medscape Drugs and Diseases. Pregabalin. reference.medscape.com/drug/lyrica-pregabalin-343368.
- Oshima Y. Characteristics of drugs-Associated rhabdomyolysis: analysis of 8,610 cases reported to the U.S. Food and Drug Administration. *Intern Med* 2011; 50: 845-853.
- Gunathllake R, Boyce L, Knight A. Pregabalin-associated rhabdomyolysis. *MJA* 2013; 199(9): 624-625.
- Kaufman M, Choy M. Pregabalin and simvastatin first report of a case of rhabdomyolysis. *P&T* 2012; 37(10): 579-595.
- Wood D, Berry D, Glover G, Eastwood J, Dargan P. Significant pregabalin toxicity managed with supportive care alone. *J Med Toxicol* 2010; 6: 435-437.
- Thomas K, Martin R, Potokar J, Pirmohamed M, Gunnell D. Reporting of drug-induced depression and fatal and non fatal suicidal behaviour in the UK from 1998 to 2011. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014; 15: 54.