RABDOMIÒLISIS POR PREGABALINA. CASO CLINICO Y REVISIÒN DE LA LITERATURA.

RHABDOMYOLYSIS PREGABALIN. CASE REPORT AND REVIEW OF LITERATURE.

Miguel Ángel Sosa-Medellín. Médico Especialista en Medicina de Urgencias, Médico Residente de 2 do. Año de Medicina crítica. Hospital Regional 1ro de Octubre. ISSSTE México D. F.

email: drmiguelsosa221183@gmail.com.

Teléfono Móvil: 8110452086, teléfono: 015520620393

Dirección: AV. Instituto Politécnico Nacional 1669, Col. Magdalena de las Salinas. Delegación Gustavo A. Madero. C.P. 07760. México D.F.

No existe conflicto de interés

No se recibió apoyo o financiamiento

RESUMEN:

La rabdomiòlisis es una enfermedad caracterizada por lesión muscular, la cual es ocasionada por diversas patologías, como trauma, infecciones y los fármacos.

En esta ocasión, presentamos un caso clínico el cual se trata de un paciente que ingresa a terapia intensiva de nuestro hospital por un intento suicida, con ingesta de clonazepam y pregabalina, desarrollando en su estancia rabdomiòlisis relacionándose con pregabalina, debido a su baja incidencia en la literatura se decide presentar el caso para tener mayor información de su relación con lesión muscular.

Palabras clave: Rabdomiòlisis, Lesión Renal Aguda, Pregabalina

ABSTRACT.

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

On this occasion, we present a case which is a patient admitted to intensive care at our hospital for attempted suicide with ingestion of clonazepam and pregabalin, developing their stay rhabdomyolysis interacting with pregabalin, due to its low incidence literature is decided to present the case for greater information about their relationship with muscle injury.

Keywords: Rhabdomyolysis, Acute Kidney Injury, Pregabalin

INTRODUCCION:

La rabdomiòlisis es una enfermedad causada por daño muscular y liberación del contenido de las células del músculo esquelético hacia el plasma. Esta patología puede evolucionar a un daño renal importante requiriendo medidas de sustitución renal así como manejo en unidades de cuidados intensivos (UCI), las causas son variables, las principales: traumatismos, infecciones, quemaduras, fármacos etc. 1,2,3

Nosotros presentaremos un caso de Rabdomiolisis por ingesta de pregabalina con fines suicidas que se ingresó al área de UCI adultos de nuestro hospital, ya que esta manifestación asociada a ese fármacos cuenta con una incidencia baja, consideramos importante reportarlo como causa de lesión muscular y realizar una breve revisión de la literatura.

CASO CLINICO:

Se trata de paciente femenino de 46 años de edad, la cual cuenta con los siguientes antecedentes de importancia, depresión mayor diagnosticada hace 5 años en tratamiento con clonazepam en gotas, ingesta de bebidas alcohólicas solo en eventos sociales, sin otros antecedentes de importancia. La paciente ingresa al hospital al servicio de urgencias debido a alteración del estado de alerta con una escala de coma de Glasgow de 10 puntos, refieren familiares encontrar restos de cajas con medicamentos vacías las cuales correspondían a clonazepam y pregabalina. La paciente se manejó con protocolo de intoxicación, se dio carbón activado sin embargo su estado neurológico se deteriora hasta llegar a 8 puntos de Glasgow y se decide intubación orotraqueal y debido a estado crítico es comentado a nuestra UCI.

A su ingreso con Signos Vitales de TA. 121/73 mmHg FC. 108 l/min PAM. 91mmHg FR. 22 r/min T. 37.2 \*C S02. 87%. Con un estado neurológico con reflejos de tallo conservados, sin datos de cráneo hipertensivo, se realizó Tac cerebro sin lesiones. Respiratorio apoyado con ventilación mecánica con medidas de protección alveolar auscultándose estertores en hemitórax derecho. Hemodinámico sin estado de choque. Gastrointestinal sin abdomen agudo y sin evidencia de falla hepática. Renal con equilibrio electrolítico sin embargo con bajos flujos urinarios se realizó ultrasonido de vena cava donde presenta un índice de colapso de 50 % y se ajustó manejo hídrico. Hematoinfeccioso sin fiebre sin embargo al momento de intubación orotraqueal se reporta resto de alimento, y por hallazgos de exploración física se considera aspiración y se cubre con antimicrobiano (ceftriaxona – Clindamicina). Laboratorios a su ingreso a UCI: BHC: Leucocitos 13 mil, Hb 13.5g/dl, Plaquetas 72 mil. Química Sanguínea: Glucosa 108 mg/dl, Creatinina 1.1 mg/dl, Bun 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, Albumina 2.5 g/dl. Perfil Enzimático: Cpk 6399 U/L, Ckmb 67 U/L, Amilasa 250 U/L, Lipasa 49 U/L. encontrando como importancia la elevación enzimática de Cpk así como trombocitopenia, se dio manejo con adecuada hidratación mantener flujos urinarios 1 ml/k/h así como seguimiento de función renal y marcador de enzimas. Los resultados y evolución de enzimas y plaquetas fue el siguiente, día 2 de UCI CPK de 3159 U/L y plaquetas de 39 mil, día 3 CPK 1166 U/L y plaquetas 44 mil, día 4 CPK 500 U/L y plaquetas 75 mil, día 5 CPK 175 U/L y plaquetas de 110 mil. El resto de manejo fue de soporte vital y orgánico, la paciente se recuperó neurológicamente pudiéndose retirar de la ventilación mecánica y se solicitó interconsulta al servicio de psiquiatría para seguimiento del caso y ajuste de terapia, así como continuo manejo por proceso infeccioso de vías respiratorias.

REVISION BIBLIOGRAFICA:

Una vez que se conoce la definición enfocaremos el resto de la revisión en conocer la epidemiologia, etiología, fisiopatología, diagnóstico y la relación de rabdomiòlisis con la ingesta de pregabalina.

EPIDEMIOLOGIA.

La rabdomiòlisis, es una enfermedad común en los adultos y poco estudiada en los pacientes pediátricos, en EUA se reportan 26 mil casos al año, la mayoría de los casos asociados a ingesta de drogas o alcohol, trauma, fármacos. Representa el 24 % de las consultas en urgencias. El género más afectado son los hombres.4 La lesión renal aguda (LRA) que se asocia a la presencia de mioglobinuria es la complicación más grave de la rabdomiòlisis ya que puede ocasionar la muerte. La LRA inducida por esta entidad oscila desde 17 – 35 % y hasta un 37% de los adultos requieren hemodiálisis.4, 5

ETIOLOGIA.

De las principales causas y las más conocidas y estudiadas son las siguientes:

* El trauma y la compresión muscular.
* Infecciones virales y bacterianas.
* Infecciones por hongos.
* Factores genéticos y metabólicos.
* Drogas y miotoxinas.
* Medicamentos (estatinas, antihistamínicos, cafeína, salicilatos, fibratos, neurolépticos, esteroides, colchicina, antidepresivos y algunos anticonvulsivos entre ellos la pregabalina, propofol).
* Tóxicos ambientales.
* Actividades físicas extremas.4, 6

FISIOPATOLOGIA.

El tejido muscular esquelético, comprende el 42 % de la masa corporal y requiere de grandes cantidades ATP, en 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 musculo en acción. Esto se requiere para mantener un adecuado equilibrio entre las diferentes bombas celulares ATPasa, Na / K, que mantienen un adecuado gradiente electroquímico intracelular y adecuados niveles de Calcio (Ca) intracelular.

Cualquier proceso que interrumpa el equilibrio del Ca ocasionara la ruptura celular. Existen 2 mecanismos principales por el cual el Ca 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 dañando la red miofibrilar.6, 7

DIAGNOSTICO.

El diagnostico de esta entidad patológica a pesar de tener diferentes etiologías se puede confirmar con el uso de pruebas de laboratorio.

El indicador más sensible es la creatina quinasa (CK), esta enzima comienza a elevarse y a dar mejores indicaciones sobre la lesión a las 12 horas. Con un valor pico a las 24 – 36 horas con una disminución de 30 – 40 % por día, y se resuelven al quinto día de la exposición a la lesión. Niveles de 5 veces por arriba de lo normal sugieren Rabdomiolisis y valores mayores de 15000 U/L pueden predecir LRA.

La medición de mioglobina en plasma no es confiable ya que se elimina del plasma a las 6 horas, y puede contribuir a falsos negativos, por lo tanto se recomienda su medición en orina.

Una prueba de orina que muestre hemoglobina en ausencia de glóbulos rojos sugiere presencia de mioglobina.4, 8

PREGABALINA Y RABDOMIOLISIS.

La Pregabalina es un análogo GABA, utilizado para tratar el dolor neuropatico y convulsiones parciales y en Europa aprobado para el tratamiento de trastorno de ansiedad. Con estructura química similar a la Gabapentina donde los 2 comparten mecanismo de acción. Su dosis diaria recomendada es de 150 – 600 mg al día dividida en 2 o 3 dosis, con una dosis diaria definida por la OMS, de 300 mg. 9, 10, 11

Sus principales efectos adversos reportados son, discinesias, somnolencia, edema periférico, ataxia, fatiga, ganancia de peso, alteraciones visuales, diplopía, todas estas reportadas como una prevalencia de mayor al 10 % en los pacientes que llegan a consumirla. Sin embrago la rabdomiòlisis no se encuentra en porcentaje y solo se comenta menor de 1 % al igual de las alteraciones plaquetarias. 12

En el 2011 se publica un trabajo de Oshima, donde tenía el objetivo de describir las características de los casos de rabdomiòlisis asociada a fármacos, el estudio fue retrospectivo utilizando la base de datos de Food and Drug Administration (FDA) entre los años del 2004 al 2009, encontrando en el top 50 los fármacos que mayormente se relacionaron con esta patología encontrando en el puesto 37 a la pregabalina con un numero de 72 reportes de 16 435 casos representando el 0.4% el cual se relaciona con lo descrito.13

A pesar de contar con una baja incidencia de reporte de los casos, se han registrado en publicaciones evidencia de LRA y rabdomiòlisis por este fármaco como en el trabajo publicado en el 2013 por el Dr. Gunathllake, donde una paciente de 66 años de edad ingreso al hospital por historia de debilidad y dolor muscular previamente había estado consumiendo pregabalina 75 mg dos veces al día debido a un cuadro de neuralgia, comenzó con cuadro oliguria y elevación enzimática (CPK) determinaron mioglobinuria y asociaron a la presencia de este fármaco.14

Existen reportes donde la combinación de fármacos como las estatinas asociados a pregabalina pudiera desencadenar lesión muscular, desarrollando rabdomiòlisis tal es el caso de reporte del doctor Kaufman, donde publica en octubre del 2012, un caso reportado de rabdomiòlisis secundario a combinación de simvastatina y pregabalina, donde reporta que a pesar del retiro de la estatina siguió con actividad de lesión y esta se resolvió al retiro de pregabalina.15

La pregabalina debido a sus características moleculares la hacen un fármaco dializable, existe reporte de caso donde se enfrentaron a un cuadro de toxicidad por pregabalina en una paciente ya con deterioro renal con terapia de hemodiálisis donde se incrementó la dosis de pregabalina debido a dolor neuropatico (de 50 mg/d a 75 mg/8 hrs dando un total de 225 mg/d) ocasionando efectos secundarios como contracciones faciales y alteración del estado de alerta , esto se recuperó al someterse a sesiones de hemodiálisis. 9

Sin embargo, en el reporte realizado por David M. Wood en el 2010, donde encontraron niveles séricos de pregabalina de 66.5 mg/L posteriores a una ingesta de 8.4 gr con fines de autolesión a pesar de estar conscientes de sus características dializables, decidieron manejarlo en forma convencional y conservadora con solo soporte de signos vitales recuperándose el paciente de su estado mental y retiro del soporte orgánico (respiratorio) al cual fue sometido.16

CONCLUSIONES:

En nuestro reporte de caso clínico no se obtuvieron 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 al evento de ingesta intencionada de pregabalina, ya que se presentaron datos de laboratorio relacionados con este fármaco tanto la elevación enzimática y daño muscular así como la trombocitopenia no explicada por otra causa. Como en la literatura está marcada nuestro manejo fue conservador y dirigido al soporte orgánico de la paciente sobre todo esperar a que su estado neurológico se recuperara así como se dio manejo para rabdomiòlisis en base a lo establecido, el cual incluye una adecuada aporte de líquidos y mantener adecuadas cifras de volumen urinario de 200 ml/hr aproximadamente y evitar la progresión de LRA por mioglobina. Una vez que la paciente depuro niveles séricos de ambos fármacos se pudo evaluar su estado neurológico sin encontrar lesión focal y se progresó de la ventilación mecánica hasta su extubación y resolución del estado crítico.

Otro factor que hubiera sido importante, es saber si la pregabalina encontrada en su casa era tomado por la paciente, ya que cuenta con historia de depresión y posiblemente de estado de ansiedad, indicaciones donde la pregabalina está recomendada, la importancia recae porque existe un reporte publicado en el 2014, por Kyla H Thomas y colaboradores donde realizaron un trabajo de registro sobre fármacos relacionados con intentos suicidas encontrando asociación con pregabalina.17

BIBLIOGRAFIA:

1.- Gutiérrez Lizardi P, Elizondo Moreno E, Gutiérrez Jiménez P. Rabdomiolisis. Presentación de un Caso y Revisión de la Literatura. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 2005; 19 (1): 31-36.

2.- Garza Garza G. Rabdomiolisis. López Tapia JD, editor. Urgencias Conceptos Esenciales. México D.F. Editorial Alfil; 2015. P 395 – 400.

3.- Orozco Cabal L, Gómez Restrepo C, Rodríguez Sánchez MP. Rabdomiolisis y Falla Renal Aguda en un Paciente con Trastorno Depresivo Recurrente Tratado con Escitalopram y Quetiapina. Rev. Colomb. Psiquiat. Vol 39 No 3 2010. 617 - 623

4.- Muscal E. Rhabdomyolysis. emedicine.medscape.com/article/1007814-overview. Updated Jun, 2015.

5.- Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. N Engl J Med 361;1 July, 2009

6.- Hohenegger M. Drug Induced Rhabdomyolysis. Current Opinion in Pharmacology 2012, 12:335-339

7.- Parekh R. Caro DA, Tainter CR. Rhabdomyolysis: Advances in Diagnosis and Treatment. Emergency Medicine Practice, March 2012 Vol 14, Num 3

8.- Young SE, Miller MA, Docherty M. Urine Dipstick Testing to Rule out Rhabdomyolysis in Patients With Suspected Heat Injury. Am J Emerg Med. 2009 Sep;27 (7) : 875 – 7

9.- Yoo L, Matalon D, Hoffman R, Goldfarb D. Treatment of Pregabalin Toxicity by Hemodialysis in Patient With Kidney Failure. Am J Kidney Dis. Vol 54 No 6 Dec 2009. 1127 – 1130

10.- Kennedy K, Ryan M. Neurotoxic Effects of Pharmaceutical Agents III: Neurological Agents. Dobbs M. editor. Clinical Neurotoxicology: Syndromes, Substances,Environments, First Edition. Philadelphia PA. Elsevier 2009 P.358 – 371.

11.- Hakkinen M, Vuori E, Kalso E, Gergov M, Ojanpera I. Profiles of Pregabalin and Gabapentin Abuse by Postmortem Toxicology. Forensic science International 241 (2014) 1- 6

12.- Medscape Drugs and Diseases. Pregabalin. reference.medscape.com/drug/lyrica-pregabalin-343368.

13.- Oshima Y. Characteristics of Drugs – Associated Rhabdomyolysis: Analysisof 8,610 Cases Reported to the U.S. Food and Drug Administration. Intern Med 50: 845- 853, 2011.

14.- Gunathllake R, Boyce L, Knight A. Pregabalin- Associated Rhabdomyolysis. MJA 199 (9) 4 November 2013.624 -625

15.- Kaufman M, Choy M. Pregabalin and Simvastatin First Report of a Case of Rhabdomyolysis. P&T Vol 37 No 10 October 2012. 579 - 595

16.- Wood D, Berry D, Glover G, Eastwood J, Dargan P. Significant Pregabalin Toxicity Managed With Supportive Care Alon. J. Med. Toxicol. (2010) 6: 435 -437.

17.- Thomas K, Martin R, Potokar J, Pirmohamed M, Gunnell D. Reporting of Drug Induced Depresion and Fatal and Non fatal Suicidal Behaviour in the UK From 1998 to 2011. BMC Pharmaclogy and Toxicology 2014, 15:54.