

Pregabalina como probable causa de trombocitopenia: presentación de dos casos clínicos y revisión de la literatura

Laura Reyes-Molón, Lucía Gallego-Deike
Instituto de Psiquiatría y Salud Mental
Hospital Universitario Clínico San Carlos

Correspondencia:
Lucía Gallego Deike
C/ Profesor Martín Lagos, s/n.
28040-Madrid.
Telf: +34 91 330 3853
Fax: +34 91 330 3565
Correo electrónico: luc.gallego@gmail.com

Estimado Director:

La pregabalina (PGB) es un psicofármaco aprobado por la FDA (*Food and Drugs Administration*) en el dolor neuropático asociado a neuropatía periférica diabética, en la neuralgia postherpética, en la epilepsia como terapia combinada en adultos con crisis parciales y en la fibromialgia¹. En Europa, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) también ha aprobado la PGB para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada^{2,3,4}. Hay varios estudios que han demostrado su eficacia en otras patologías como la dependencia a benzodiazepinas y alcohol^{5,6,7}, el trastorno por estrés postraumático⁸ o la fobia social⁹. Además, es habitual su utilización clínica en otras indicaciones no aprobadas, como el tratamiento del insomnio y la ansiedad de diversas etiologías^{10,11,12}. La prescripción es pues prometedora pero controvertida, debido a cuestiones como la toxicidad o el posible abuso en sujetos con riesgo de dependencia de sustancias¹³.

Descripción de casos

Se presentan dos pacientes con patologías asociadas a intensa ansiedad tratados con PGB que desarrollaron trombocitopenia, cuyos recuentos de plaquetas volvieron a los valores basales pocos días después de la interrupción de PGB.

Caso 1: Mujer de 57 años diagnosticada de trastorno bipolar, ingresada por presentar un episodio mixto asociado a ansiedad intensa. Como antecedentes médicos sólo presentaba asma bronquial. Su tratamiento habitual era PGB 300mg/d, Clonazepam 6mg/d, Duloxetina 120mg/d, Quetiapina 200 mg/d y Ácido Valproico 1.000 mg/d. La exploración física al ingresar era normal. En el hemograma se detectó unas plaquetas de $117 \times 10^3/\text{mm}^3$ (rango normal de $150\text{--}450 \times 10^3/\text{mm}^3$). El resto de la analítica sanguínea era normal. El nivel sérico de ácido valproico era de 50,4 mg/mL.

Revisando las analíticas anteriores, la trombocitopenia ya se presentaba a lo largo de los últimos tres años. Se descartó el ácido valproico como causante de la trombocitopenia ya que ésta había aparecido seis meses antes de su introducción. Por ello, se suspendió la PGB ante la sospecha

etiológica, manteniéndose el valproato. Tras una semana de la suspensión de la PGB el recuento plaquetario aumentó a $297 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Caso 2: Paciente varón de 35 años ingresado con un cuadro consistente en pensamientos obsesivos de contenido hipocondríaco y contracciones musculares compulsivas de gran intensidad asociado a intensa ansiedad de seis meses de evolución. Había recibido diferentes diagnósticos: trastorno dismórfico corporal, trastorno límite de la personalidad y trastorno obsesivo-compulsivo. Entre sus antecedentes somáticos no había nada reseñable salvo el hallazgo en la exploración física de un bajo peso. El tratamiento habitual era de Fluoxetina 20 mg/d y Clonazepam 1,5 mg/d. Los análisis de sangre realizados al ingreso eran normales (plaquetas: $235 \times 10^3/\text{mm}^3$). Al ingresar se reajusta la medicación, sustituyendo la previa por Escitalopram 10 mg/d y PGB 150 mg/d. A los 15 días se evidencia una disminución en el recuento de plaquetas a $164 \times 10^3/\text{mm}^3$ y una elevación de las transaminasas (ALT 68 UI/L y AST 43 UI/L), el resto sin alteraciones. A los dos días un nuevo análisis confirma plaquetas $127 \times 10^3/\text{mm}^3$. Ante la sospecha de la PGB como causa de la trombocitopenia y del escitalopram como causante del aumento de las transaminasas, se interrumpen ambos tratamientos. Cinco días después su retirada se manifiesta una recuperación de los recuentos de plaquetas a $164 \times 10^3/\text{mm}^3$ y la normalización de las transaminasas. El recuento plaquetario se recupera progresivamente hasta $285 \times 10^3/\text{mm}^3$ en tres semanas.

Después de aplicar la Escala validada de probabilidad de las reacciones adversas a medicamentos¹⁴, se obtiene la puntuación de 7 en ambos casos, lo que indica que era probable que la trombocitopenia fuera un efecto adverso causado por PGB.

DISCUSIÓN

Según los Laboratorios Pfizer, distribuidores de la PGB, las reacciones adversas más comunes son mareo y somnolencia^{1,2}. Con respecto a los efectos hematológicos adversos, la neutropenia y la disminución de leucocitos son raros (1 de cada 1.000 a 10.000 pacientes), pero la disminución del recuento de plaquetas es más común (1 en 100 a 1.000 pacientes)^{1,2}.

En la base de datos general de los ensayos controlados, el 2% de los pacientes que recibieron placebo y el 3% de aquellos que tomaron PGB experimentaron una disminución clínicamente significativa en las plaquetas. En ensayos controlados aleatorios, la PGB no se asoció con un aumento en el sangrado¹. Hasta de junio de 2013, una búsqueda detallada de la bibliografía médica identificó sólo un caso reportado de trombocitopenia severa (recuento de plaquetas por debajo $20 \times 10^3/\text{mm}^3$) posiblemente inducida por PGB. El medicamento fue recetado para una paciente de 91 años de edad, pluripato-

lógica y polimedificada, en dosis de 50 mg al día durante el tratamiento de la osteoartritis¹⁵.

A pesar de la baja prevalencia reportada de trombocitopenia inducida por PGB, detectamos dos casos en menos de un año en el mismo hospital. Esto sugiere que este evento adverso pudiera ser subestimado o infra-diagnosticado, atribuyéndose erróneamente a otra enfermedad subyacente y/o a medicaciones concomitantes. De hecho, la trombocitopenia podría haber sido relacionada con otros fármacos y no con la PGB en los dos casos expuestos. El ácido valproico puede inducir bajos recuentos de plaquetas en el 1 al 10% de los pacientes¹⁶. Vasudev et al encontró una prevalencia de trombocitopenia de aproximadamente un 5% en 126 pacientes que recibían ácido valproico¹⁷. En este mismo estudio encontró una correlación inversa significativa entre los niveles séricos de valproato y el recuento de plaquetas en mujeres (pero no así en pacientes de sexo masculino); un punto de corte de niveles de 80 mg/ml de ácido valproico se asoció con un bajo recuento de plaquetas en pacientes de sexo femenino¹⁷. En el caso 1 los niveles de ácido valproico estaban por debajo de esta concentración (50,4 mg/ml), y la trombocitopenia ya estaba presente en el momento de iniciar el tratamiento con ácido valproico. La trombocitopenia se detectó en control analítico después de la introducción de la PGB, y cuando ésta se interrumpe el recuento de plaquetas vuelve a los valores normales. En el caso 2 se detectó la trombocitopenia después de la introducción simultánea de PGB y el escitalopram, y el número de plaquetas comenzó a recuperarse después de la interrupción de ambos fármacos. Aunque no es posible tener la certeza sobre el fármaco asociado con este efecto adverso, en la literatura son anecdóticos los casos en que se ha relacionado el escitalopram con una trombocitopenia^{18,19}.

Debido a que la trombocitopenia puede poner a los pacientes en riesgo de sangrado grave un diagnóstico precoz es clave. En los casos expuestos se descartaron otras causas no farmacológicas de la trombocitopenia, como enfermedades infecciosas y trastornos sistémicos. La determinación de anticuerpos plaquetarios no estaba disponible en nuestro laboratorio, y podría haber ayudado a la confirmación de la relación causal del fármaco con la trombocitopenia. En principio el pronóstico de la trombocitopenia inducida por fármacos es bueno una vez se suspende el compuesto causante, como se demuestra en ambos casos.

CONCLUSIÓN

Aunque la trombocitopenia inducida por fármacos es poco común puede tener graves consecuencias que se pueden prevenir mediante la identificación y retirada del fármaco causante. Por tanto, es importante que los médicos tengan una comprensión general de esta condición y de los

fármacos que más probablemente puede reducir el recuento de plaquetas, de modo que trate de evitarse su asociación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pfizer (2012) Lyrica: full prescribing information. Pfizer Revised 6/2012 Available at: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=561> (acceso Junio 2013)
2. European public assessment reports (2012) Lyrica: European public assessment reports (EPAR) –Product information. January, 2012. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000546/WC500046602.pdf (acceso Junio 2013)
3. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatr*. 2006;67:771-82.
4. Rickels K, Pollack M, Pande A, Lydiard RB, Zimbroff DL, Bielski RJ, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: A 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch General Psychiatr*. 2005;62:1022-30.
5. Di Nicola M, Martinotti G, Tedeschi D, Frustaci A, Mazza M, Sarchiapone M, et al. Pregabalin in outpatient detoxification of subjects with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. *Human Psychopharmacol*. 2010;25:268-75.
6. Martinotti G, di Nicola M, Frustaci A, Romanelli R, Tedeschi D, Guglielmo R, et al. Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multicentre, randomized, single-blind comparison trial. *Addiction*. 2010;105:288-99.
7. Oulis P, Konstantakopoulos G. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepine dependence. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21:1019-29.
8. Pae C, Marks D, Han C, Masand PS, Patkar AA. Pregabalin augmentation of antidepressants in patients with accident-related posttraumatic stress disorder: an open label pilot study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2009;24:29-33.
9. Greist JH, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Feltner D. Efficacy of pregabalin in preventing relapse in patients with generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled 26-week study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26:243-51.
10. Bazil CW, Dave J, Cole J, Stalvey J, Drake E. Pregabalin increases slow-wave sleep and may improve attention in patients with partial epilepsy and insomnia. *Epilepsy Behav*. 2012;23:422-5.
11. Oulis P, Mourikis I, Konstantakopoulos G. Pregabalin augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011;26:221-4.
12. Schimtz B. Effects of antiepileptics drugs on mood and behavior. *Epilepsia*. 2006;67(Suppl 4):39-44.
13. Martinotti G. Pregabalin in clinical psychiatry and addiction: pros and cons. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012;21:1243-5.
14. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
15. Bates D, Kirby S, Louw A. Trombocytopenia possibly induced by pregabalin. *Can J Hosp Pharm*. 2008;61:446-7.
16. Tranel TJ, Ahmed I, Goebert D. Occurrence of thrombocytopenia in psychiatric patients taking valproate. *Am J Psychiatry*. 2001;158:128-30.
17. Vasudev K, Keown P, Gibb I, McAllister-Williams RH. Hematological effects of valproate in psychiatric patients: what

- are the risk factors? J Clin Psychopharmacol. 2010;30:282-5.
18. Andersohn F, Konzen C, Brönder E, Klimpel A, Garbe E. Citalopram-induced bleeding due to severe thrombocytopenia. Psychosomatics. 2009;50:297-8.
19. Garbe E, Andersohn F, Brönder E, Salama A, Klimpel A, Thomae M, et al. Drug-induced immune thrombocytopaenia: results from the Berlin case-control surveillance study. Eur J Clin Pharmacol. 2012;68:821-32.

Trastorno facticio con síntomas psicóticos y convulsiones en la adolescencia: Un caso

Kayhan Bahali, Hamiyet Ipek

Department of Child and Adolescent Psychiatry
Bakirkoy Research and Training Hospital for Psychiatry
Neurology and Neurosurgery, Istanbul, Turkey

Correspondencia:
Kayhan Bahali

M.D. Department of Child and Adolescent Psychiatry, Bakirkoy Research and Training
Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery, Istanbul, Turkey, 34147.
Tel: 00 90 212 4091515
Fax: 00 90 212 5719595

Correo electrónico: mkbahali@yahoo.com

Estimado Director:

El trastorno facticio (TF), que fue descrito por primera vez como síndrome de Munchausen por Asher, se ha discutido en la literatura desde el siglo pasado.¹ El TF se caracteriza por la producción o imitación de síntomas físicos o psicológicos de forma intencionada, con el fin de asumir el papel de enfermo. Se generan problemas clínicos de forma intencional entre los que pueden aparecer depresión, ideas autolíticas, convulsiones, mareos y pérdida de conocimiento.² Como sabemos, la información sobre este trastorno está limitada, a excepción de algunos estudios de casos sobre TF con síntomas psicológicos en la literatura pediátrica.³⁻⁵ En este artículo, nuestro objetivo es presentar un caso de TF en la adolescencia con síntomas psicóticos y convulsiones no epilépticas.

CASO

A., una adolescente de 14 años de edad acude a nuestra consulta externa presentando dolor abdominal, convulsiones, golpeándose su propia cabeza, inmovilidad y fijación de la mirada en un punto y visionado de imágenes con una historia de un año de duración. Había acudido a diferentes hospitales y médicos en muchas ocasiones desde el inicio de sus quejas. Estas consultas se siguieron de varios prediagnósticos como epilepsia o psicosis atípica. Había recibido diferentes medicamentos, entre los que destacamos antiepilépticos, antidepresivos y antipsicóticos, de los que no sólo no se había beneficiado, sino que, por el contrario, la gravedad y la variedad de sus quejas se incrementó.

La historia familiar reveló antecedentes de parálisis cerebral, epilepsia, retraso mental y diabetes en su hermana, diabetes en su padre y un ingreso en una clínica psiquiátrica

por parte de la madre. En cuanto a las relaciones familiares, sus padres mostraban mucho más interés en su hija pequeña, que padecía una enfermedad crónica; A. ha sido relativamente ignorada.

Al no obtener resultados favorables en la monitorización ambulatoria de A., se decidió su ingreso con internamiento para su observación. Cuando fue informada de que las normas de la clínica no permitían la estancia de acompañantes, mostró satisfacción. El examen mental del presente caso mostró que estaban conservadas sus asociaciones y que su afecto era inconsistente con el contenido de su pensamiento. Se reía de forma inapropiada. Sacaba a relucir fácilmente el contenido de su pensamiento. La paciente expresó desconfianza hacia los extraños y delirio de persecución: como si fuesen a herirla o matarla. También presentaba delirio de referencia, por ejemplo, locutores de noticias que la mencionaban. No había tenido nunca un intento autolítico anteriormente, pero cuando se le interrogó acerca de sus pensamientos respecto al suicidio, ella dijo que está pensando en cometerlo. Sufría alucinaciones visuales y auditivas, como voces que le pedían que se matase a sí misma o a otra persona, o imágenes, como objetos volantes rojos y negros, y tigres voladores. No se detectaron problemas en la memoria ni en la orientación. Durante el seguimiento clínico, predominaron en el aspecto clínico convulsiones floridas y enérgicas. Los síntomas psicóticos se redujeron, apareciendo en su mayor parte durante la evaluación. En la primera noche, fue encontrada en la cama muy tensa, mirando perpleja y confundida y hablando consigo misma. Este ataque duró unos 20 segundos. En su evaluación justo después de convulsionar, estaba consciente, orientada y cooperaba. Expresó que no recordaba nada acerca del ataque. Tuvo un segundo ataque el segundo día. Durante este ataque, se reía en un tono infantil, hablaba para sí misma, se tapaba los oídos, aplaudía y se golpeaba la cabeza. Respondió cuando se le llamó por su nombre durante el ataque. Después de convulsión que duró cerca de 5 minutos, la paciente se calmó al decir: "Está bien, se acabó, entré en razón". Repitió de nuevo que no recordaba nada sobre la convulsión. Después de convulsionar, estaba consciente, cooperaba y estaba orientada pero de repente la paciente comenzó a llorar y mostrar un afecto ansioso. Preguntaba llorando al personal de salud alrededor "no va a matarme, ¿verdad?", y decía que lo primero que haría después de recibir el alta hospitalaria sería apuñalarse a sí misma. Durante la entrevista familiar, sus padres dijeron que A. tenía ataques cuando se le ordenaba "enfermar". En el tercer día de su estancia en el hospital, el equipo de tratamiento le ordenó a A. "enfermar". Tuvo un ataque similar a la anterior. En su examen durante la convulsión, se observó que veía y seguía la mano del inspector médico durante los procedimientos de córnea y reflejos Babinski. Su examen neurológico y el de laboratorio fueron normales. Los resultados del electroencefalograma y de la resonancia magnética craneal se encontraban dentro de los límites normales. Como resultado de los exámenes detallados y la consulta con neurología pediátrica, se excluyeron diagnósticos de psicosis y epilepsia.

Las convulsiones se consideraron psicógenas no epilépticas. Se planificaron visitas policlínico de A. con el diagnóstico de TF.

DISCUSIÓN

En la práctica hospitalaria general, el TF es una condición clínica que no se conoce bien por los profesionales de la salud. Se ha informado de una prevalencia del TF del 1,8% entre pacientes pediátricos, mientras que entre los pacientes ambulatorios pediátricos, es de 0,03%.^{6,7} Historia de múltiples hospitalizaciones, síntomas de etiología desconocida, síntomas que no mejoran a pesar del tratamiento adecuado, síntomas que varían continuamente, conocimientos médicos por encima de la media, historias exageradas o falsas, inconsistencia entre el cuadro clínico y los hallazgos médicos, voluntariedad para todo tipo de procedimientos de diagnóstico son las características comunes observadas en los pacientes con TF.⁸ Factores de riesgo de TF son la presencia de una enfermedad médica crónica o psiquiátrica en los familiares y haber sido testigo de enfermedades médicas graves en otros miembros de la familia.⁶

Aunque el TF ha sido reconocido oficialmente en el DSM desde hace 30 años, la validez diagnóstica y su clasificación sigue siendo controvertida.⁹ En el DSM-5, se ha consituido una nueva categoría y nuevos criterios para el TF. En consecuencia, se ha recategorizado en síntoma somático y trastornos relacionados.² Los criterios del DSM-5 para el TF se centran en la identificación del objetivo de falsificación de los síntomas de la enfermedad y la ausencia de recompensas externas obvias pero que no requiere la determinación de la motivación subyacente del paciente.

El diagnóstico diferencial incluye una variedad de condiciones médicas y psiquiátricas tales como el trastorno de conversión (TC) y la simulación. El TF con síntomas neurológicos se distingue del TC por la evidencia de la falsificación engañosa de los síntomas.² Como observamos directamente el fingimiento de sus síntomas convulsivos durante la exploración neurológica durante la convulsión y teníamos suficiente evidencia de falsificación engañosa, la paciente fue diagnosticada como TF, en lugar de TC. Otra evidencia significativa que apoya el diagnóstico TF, en lugar del TC, es la producción intencional de síntomas convulsivos cuando se le ordenó que enfermara. El TF se distingue de la simulación por la ausencia de recompensas obvias (por ejemplo, dinero, retirada del trabajo).² Sin embargo, se insiste en que hay recompensa externa en los casos de TF pediátricos o en la adolescencia y de este modo, diferenciar el TF de la simulación es más difícil, sobre todo en los casos pediátricos vs. adultos. El diagnóstico debe hacerse sobre la base de la prominencia de la recompensa externa y si esta es o no principal en el cuadro clínico.¹⁰ En el presente caso, no había una recompensa externa remarcable

como en la simulación. A pesar del aumento de la atención de otros miembros de la familia a causa de la enfermedad podría verse como recompensa externa, esta es desproporcionada en relación a la gravedad de los síntomas.

En este caso, los siguientes factores apoyan el diagnóstico de TF: se han descartado otras causas probables de las convulsiones y síntomas psicóticos en base a las exploraciones; síntomas exagerados sobre todo durante la exploración; ausencia de diagnóstico definitivo a pesar de ingresos y hospitalizaciones recurrentes; a pesar de tratamientos adecuados el número, el tipo y la gravedad de los síntomas aumentaron; la hospitalización fue voluntaria; aparición de síntomas intencionales para atraer la atención mediante la adopción de rol de enfermo y presencia de enfermedades orgánicas y psiquiátricas en las historias médicas familiares.

En conclusión, el TF debe ser considerado en diagnóstico diferencial de la epilepsia y el trastorno psicótico en niños y adolescentes. La sospecha de TF es el punto clave para el diagnóstico. Se requiere un enfoque multidisciplinar en los procesos de diagnóstico y tratamiento. El TF debe considerarse sobre todo en pacientes con discrepancia entre los síntomas y los resultados del examen, que presentan un nivel de ansiedad menor de lo esperado a pesar de la perspectiva de una enfermedad grave y sin un diagnóstico definitivo, a pesar de las aplicaciones hospitalarias recurrentes y /u hospitalizaciones.

Este caso fue presentado como un póster 22º Congreso Nacional de Psiquiatría del Niño y el Adolescente

BIBLIOGRAFÍA

1. Asher R. Munchausen's Syndrome. *Lancet*. 1951;1:339-41.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
3. Herskowitz J, Rosman NP. Pseudoseizure in a child with epilepsy. *Am J Psychiatry*. 1985;142:390-1.
4. Grover S, Kumar S, Mattoo SK, Painuly NP, Bhateja G, Kaur R: Factitious schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2005;47:169-72.
5. Stayer C, Sporn A, Gogtay N, Tossell J, Lenane M, Gochman P, et al. Looking for childhood schizophrenia: Case series of false positives. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004;43:1026-29.
6. Ehrlich S, Pfeiffer E, Salbach H, Lenz K, Lehmkuhl U. Factitious disorder in children and adolescents: a retrospective study. *Psychosomatics*. 2008;49:392-8.
7. Ferrara P, Vitelli O, Bottaro G, Gatto A, Liberatore P, Binetti P, et al. Factitious disorders and Munchausen syndrome: The tip of the iceberg. *J Child Health Care*. 2013;Feb 14. [Article in press].
8. Noyan MA: Factitious disorders. *Anatolian Journal of Psychiatry*. 2000; 1:162-73.
9. McCullumsmith CB, Ford CV. Simulated illness: The factitious disorders and malingering. *Psychiatr Clin N Am*. 2011;34:621-41.
10. Cöngöloğlu A, Türkbay T. Malingering in children and adolescents. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*. 2010;30(suppl 2):15-20.