



ELSEVIER

Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Reporte de caso

Lesión hepática inducida por el uso de pregabalina.

Reporte de caso



Manuel Quintero-Castellanos ^{a,b,*}

^a Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia

^b Unidad Manejo del Dolor, Hospital San Rafael, Tunja, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de febrero de 2017

Aceptado el 25 de julio de 2017

On-line el 28 de septiembre de 2017

Palabras clave:

Dolor de la región lumbar

Pregabalina

Ictericia

Fallo hepático

Toxicidad

Keywords:

Low back pain

Pregabalin

Jaundice

Liver failure

Toxicity

RESUMEN

Se reporta el primer caso de toxicidad idiosincrática inducida por pregabalina en Latinoamérica, en un paciente con dolor radicular secundario a canal lumbar estrecho, el cual se presentó con ictericia y elevación de enzimas hepáticas, asociada al uso de pregabalina. Se realizó diagnóstico de lesión hepática inducida por fármacos. La función hepática se normalizó una vez se suspendió el medicamento sin dejar ninguna secuela. Es importante tener en cuenta que la pregabalina puede tener efectos tóxicos severos a nivel hepático, a pesar de no tener metabolismo evidente a este nivel y ser muy poco frecuente; en la mayoría de casos la lesión hepática se resuelve al suspender la pregabalina.

© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pregabalin-induced liver injury. Case report

ABSTRACT

The first case of idiopathic pregabalin-induced toxicity in Latin America is reported in a patient with radicular pain secondary to lumbar spinal stenosis, who presented with jaundice and elevation of liver enzymes, associated with the use of pregabalin. A diagnosis of drug-induced liver injury was made. Liver function was normalized once the drug was discontinued without any sequelae. It is important to be aware of the potential hepatic toxic effects of pregabalin, despite the fact that the drug shows no evidence of liver metabolism and liver toxicity is very unusual. The liver injury mostly resolves upon pregabalin removal.

© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Avenida Norte 47-18. Tunja, Colombia.

Correo electrónico: manuelquinteromd@yahoo.com

<https://doi.org/10.1016/j.rca.2017.07.007>

0120-3347/© 2017 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Se han reportado al menos 6 casos de hepatopatía aguda secundaria a uso de pregabalina a nivel mundial¹⁻⁶. En Latinoamérica no se ha reportado ningún caso de toxicidad hepática por este medicamento, siendo este el primer reporte. En este caso hubo una evolución similar a los casos reportados previamente; luego de 8 días de uso continuo de pregabalina 75 mg cada 12 h, se presentó ictericia asociada a elevación significativa de transaminasas hepáticas las cuales se normalizaron a los pocos días de suspender el medicamento, sin dejar ninguna secuela evidente.

Información del paciente

Paciente de sexo masculino con 53 años de edad, de origen rural, agricultor, quien consultó al servicio de urgencias por cuadro de 3 días de evolución de dolor lumbar severo (escala verbal análoga 10/10) irradiado a miembro inferior derecho, asociado a pérdida de fuerza en la misma extremidad, luego de manipular un objeto pesado. Se automedicó con diclofenaco y acetaminofén sin alivio del dolor, motivo por el cual consultó. Antecedentes de hipertensión arterial tratada y controlada con losartán 50 mg cada 12 h, y de diabetes mellitus tipo 2 tratada y controlada con vildagliptina 50 mg-metformina clorhidrato 850 mg. Bebedor ocasional de alcohol, no presentaba antecedentes infecciosos, quirúrgicos ni familiares de importancia.

Hallazgos clínicos

Al examen físico se encontraron signos radiculares, Lasègue positivo derecho, Bragard positivo derecho y pérdida de fuerza en la misma extremidad; se diagnosticó dolor lumbar agudo severo mixto, a estudio, hipertensión arterial controlada y diabetes mellitus tipo 2 controlada. En el día 12 de hospitalización se evidenció clínicamente ictericia, la cual se estudió con parámetros (ver [tabla 1](#)); se sugirió lesión hepática inducida por pregabalina, ya que no existía otra posible causa asociada a esta. A los 3 días de suspender dicho medicamento la ictericia se resolvió sin secuelas aparentes hasta el alta hospitalaria, ni en las visitas posteriores a dicha hospitalización hasta 6 meses después.

Evaluación diagnóstica

Estudios de imagen. Rayos X columna lumbosacra: disminución de espacio L4-L5, escoliosis antálgica y resonancia nuclear magnética (RNM) lumbar, la cual evidenció hernia discal compresiva L2-L3 con estenosis foramen derecho, cambios artrosis en facetas y espondilolistesis L4-L5.

Exámenes prequirúrgicos. TGO/ASAT: 10,4 U/l (valor de referencia 0-32 U/l); TGP/ALAT: 23,1 U/l (valor de referencia 0-41 U/l); bilirrubina total: 1,01 mg/dl (directa de 0,36 mg/dl, indirecta de 0,65 mg/dl); fosfatasa alcalina: 58 U/l; glucemia: 129 mg/dl; BUN: 20,2 mg/dl; creatinina: 0,77 mg/dl; sodio: 136,1 meq/dl; potasio: 4,18 meq/dl; cloro: 101,1 meq/dl;

tiempo de protrombina (PT) de 11,8s; INR: 0,84; tiempo parcial de tromboplastina (PTT) de 36,2s y cuadro hemático dentro de límites normales. Los exámenes estuvieron en su totalidad dentro de límites normales y sin evidencia de ninguna disfunción a nivel hepático. En el día 12 de hospitalización presentó ictericia, por lo que se solicitaron nuevas pruebas hepáticas, TGO/ASAT: 480 U/l; TGP/ALAT: 1.012,5 U/l; bilirrubinas totales: 0,58 mg/dl (directa de 0,22 mg/dl, indirecta de 0,36 mg/dl); deshidrogenasa láctica: 415 U/l (valor de referencia 280-480 U/l), y cuadro hemático dentro de límites normales. No existieron problemas económicos, lingüísticos ni culturales para el diagnóstico. Con estos resultados, se diagnosticó hepatitis medicamentosa, descartando hepatitis infecciosa por no existir evidencia de fiebre, hepatomegalia ni cambios de importancia en el cuadro hemático, posiblemente secundaria al uso de pregabalina, suspendiendo de inmediato el medicamento. Hubo mejoría progresiva de la ictericia y se realizó control de enzimas hepáticas 3 días después encontrando TGO/ASAT de 49 U/l y TGP/ALAT de 348 U/l, confirmando hepatitis medicamentosa secundaria al uso de pregabalina. Posteriormente, el paciente evolucionó sin secuelas hepáticas, ni a ningún otro nivel, evidentes hasta el momento de su alta, con disminución significativa de enzimas hepáticas y resolución de la ictericia.

Intervención terapéutica

Se inició manejo médico con diclofenaco 75 mg intravenoso cada 12 h y tramadol 50 mg intravenoso cada 8 h con rescates de 25 mg entre dosis. Ante la severidad del dolor y la pobre respuesta al esquema analgésico se interconsultó al servicio de manejo del dolor, el cual adicionó pregabalina 75 mg cada 12 h en el día 4 de hospitalización, en espera de la junta quirúrgica para definir la conducta. Por persistir el dolor severo se llevó a exploración y descompresión de canal L2-L3 con artrodesis posterior de columna lumbar, en el día 9 de hospitalización, procedimiento realizado sin complicaciones mayores. Luego de 8 días de uso continuo de pregabalina se decidió su suspensión por ser el posible agente etiológico de hepatitis medicamentosa; se observó mejoría clínica y paraclínica del cuadro.

Seguimiento y resultados

Los exámenes prequirúrgicos permitieron concluir que la función hepática al ingreso del paciente era normal y sus patologías de base se encontraban controladas; la RNM lumbar determinó con claridad la etiología del dolor del paciente el cual por ser severo y refractario al manejo requirió conducta quirúrgica. La elevación muy significativa de las transaminasas hepáticas, en especial de la TGP/ALAT (la cual se elevó más de 40 veces su valor inicial) demuestra que existió una lesión inflamatoria a nivel de hígado. Esta lesión se asoció al uso de pregabalina, ya que luego de suspender este medicamento los niveles de transaminasas disminuyeron rápidamente. Se pudo determinar efecto adverso asociado directamente al uso de pregabalina, el cual evolucionó en forma favorable luego de suspender dicho medicamento.

Tabla 1 – Calendario

Fecha	Historia clínica relevante e intervenciones		
26/01/2016	Paciente de 53 años, cuadro de 3 días de dolor severo en región glútea derecha irradiado a miembro inferior derecho, pérdida de fuerza. Manejo con automedicación de acetaminofén y diclofenaco, no alivio de dolor. Antecedentes de diabetes mellitus e hipertensión arterial controladas. Alteración de la marcha Lasègue (+) derecho, Bragard (+) derecho, fuerza muscular 3/5 derecho, 4/5 izquierdo		
Fecha	Evolución clínica	Pruebas diagnósticas	Intervenciones
26/01/2016		Rayos X columna lumbosacra: disminución de espacio L4-L5, escoliosis antálgica	Diazepam, dipirona, ranitidina, losartán, vildagliptina-metformina
28/01/2016	Persiste dolor	TGO/ASAT 10,4; TGP/ALAT 23,1; bilirrubina total 1,01 (directa 0,36, indirecta 0,05); fosfatasa alcalina 58; glucometría 178 mg/dl	
29/01/2016	Valoración clínica dolor. Dolor de difícil manejo	RNM lumbar: hernia discal compresiva L2-L3 con estenosis foramen derecho, cambios artrosis en facetas. Espondilolistesis L4-L5	Se suspende diazepam y dipirona
30/01/2016			Pregabalina 75 mg c/12 h, tramadol 50 mg c/8 h
01/02/2016		Glucemia 129,8; BUN 20,2; calcio 1,17; sodio 136; potasio 4,18; cloro 101,1; PCR 0,19; hemoglobina 16; hematocrito 44,7; leucocitos 7.100; PT 11,8; PTT 36,2	
04/02/2016	Dolor persiste. Junta neurocirugía decide manejo quirúrgico		
05/02/2016			Se realiza instrumentación columna lumbar L2-L5 y laminectomía L2 derecha
07/02/2016	Presenta ictericia	TGO/ASAT 480; TGP/ALAT 1.012,5; bilirrubina total 0,58 (directa 0,22, indirecta 0,36), deshidrogenasa láctea 415; hemoglobina 11; hematocrito 33,8; leucocitos 8.800	
08/02/2016	Diagnóstico hepatitis medicamentosa		Se suspende pregabalina
10/02/2016	Ictericia se resuelve	TGO/ASAT 49,9; TGO/ALAT 348,9	
13/02/2016	Control dolor postoperatorio. Salida de la institución		

Fuente: autor.

Discusión

La pregabalina es un medicamento aprobado por la FDA para manejo de dolor asociado a neuropatía diabética, neuralgia postherpética, como coadyuvante para crisis convulsivas parciales en adultos, manejo de fibromialgia y dolor neuropático asociado a lesiones del cordón espinal. Es un neuromodulador con alta afinidad a nivel de la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio (Ca^{2+}) voltaje-dependiente, en el sistema nervioso. Reduce el ingreso de este ion y de los flujos iónicos dependientes del mismo, inhibe así la liberación de mediadores asociados al dolor como noradrenalina, sustancia P y glutamato; esto explica su efectividad clínica en el tratamiento del dolor. El metabolismo hepático de la pregabalina es prácticamente nulo, no induce ni inhibe ninguna enzima hepática. Durante su metabolismo se producen 2 residuos no significativos: un metabolito N-metilado el cual equivale al 0,9% y uno indefinido el cual representa el 0,4%, de la dosis suministrada de pregabalina; se desconoce si estos tienen alguna

acción orgánica. No se ha definido actividad alguna de la pregabalina con respecto a las enzimas del complejo citocromo P450⁷.

En este paciente la pregabalina se involucró, directamente, con lesión hepática. El paciente desarrolló ictericia con elevación de enzimas hepáticas, TGP/ALAT 43 veces y TGO/ASAT más de 4 veces, luego de 8 días de estar tomando pregabalina. No existieron hallazgos clínicos o paraclínicos que sugiriesen otra etiología. Como punto fuerte en este caso tenemos el diagnóstico temprano, lo cual permitió retirar el fármaco y no dejar ninguna secuela importante. Una limitación importante fue no haber realizado seguimiento continuo de las transaminasas hasta que estas se normalizaran por completo.

La lesión hepática aguda relacionada con medicamento se puede clasificar como idiosincrática de tipo lesión hepatocelular; sometiendo la presentación clínica a una evaluación de causalidad con el modelo de Roussel Uclaf (RUCAM por sus siglas en inglés)⁸, resulta ser altamente probable.

En este caso, como en los casos reportados, es evidente la asociación temporal entre el inicio de la terapia con

pregabalina y los síntomas de lesión hepática. Generalmente estos se presentan entre la primera semana y hasta los 4 meses de uso continuo; como en los otros casos reportados en la literatura, la función hepática retornó a la normalidad una vez se discontinuó el medicamento. En este caso en particular, no se evidenció aumento en las cifras de bilirrubinas como dato curioso, posiblemente por el diagnóstico temprano y retiro inmediato del medicamento. Cabe recalcar que a pesar de no tener un medicamento metabolismo hepático, no se puede excluir la posibilidad de toxicidad hepática del mismo, como se ha descrito en las lesiones hepáticas agudas asociadas a pregabalina. Este neuromodulador debe tenerse en cuenta, como un fármaco, que puede causar falla hepática aguda idiosincrática en raras ocasiones.

Perspectiva del paciente

Para el paciente fue clara su reacción idiosincrática a la pregabalina; entendió que este medicamento, pese a brindar mejor control del dolor durante su hospitalización, le ocasionó cambios en el funcionamiento de su hígado, por lo cual desde su empleo, en dicha hospitalización, ha sido enfático en informar a sus médicos que no debe tomarlo por el riesgo de tener daño hepático serio.

Consentimiento informado

El paciente brindó consentimiento informado para la publicación de este reporte de caso.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. El autor declara que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. El autor declara que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiamiento

La financiación del presente trabajo se realizó con recursos propios del autor.

Conflicto de intereses

Hago declaración de no poseer conflicto de intereses alguno.

REFERENCIAS

1. Crespo L, Moreira V, Manzano R, García XA. Colestasis asociada a tratamiento con pregabalina. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:157-8.
2. Calzada A, Rubio M, Romero S, Eraña L. Ictericia asociada al tratamiento con pregabalina. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:398-9.
3. Dogan S, Ozberkb S, Yurcia A. Pregabalin-induced hepatotoxicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:628.
4. Einarsdottira S, Björnsson E. Pregabalin as a probable cause of acute liver injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008;20:104.
5. Kowar M, Friedrich C, Jacobs AH. Pregabalin as a rare cause of liver disease. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140:1759-60.
6. Sendra JM, Junyent TT, Pellicer MJ. Pregabalin-induced hepatotoxicity. *Ann Pharmacother*. 2011;45:e32.
7. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*. 2004;45 Suppl. 6:13-8.
8. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJACG. Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:950-66.