

## Trastorno de la agregación plaquetaria debido a amitriptilina

### Platelet aggregation disorder due to amitriptyline

Sr. Director:

A continuación presentamos un caso clínico de reacción adversa a amitriptilina que alteró la agregación plaquetaria.

Mujer de 43 años con sospecha de enfermedad de Von Willebrand en tratamiento con desmopresina y ácido tranexámico. Presenta un diagnóstico de anquilosis degenerativa de rodilla derecha, debido probablemente a su enfermedad hematológica de base, por lo que la paciente precisó ser intervenida quirúrgicamente de la rodilla.

Para controlar el dolor posquirúrgico, el tratamiento pautado al alta por el médico fue el siguiente: fentanilo parche transdérmico 75 mcg c/72 h, amitriptilina 75 mg cena v.o., y paracetamol 1 g/6-8 h v.o.

Tres meses después de la intervención quirúrgica, debido a que la paciente continuaba con episodios hemorrágicos en la rodilla, se estudió su función plaquetaria mediante la determinación del tiempo de obturación que fue medido en el PFA-100 (Platelet Function Analyser).

Esta prueba mide el tiempo que tardan las plaquetas de la sangre en formar un tapón que ocluya la apertura de una membrana impregnada de colágeno más ADP o adrenalina, utilizando sangre total citrada.

En la analítica de control realizada en el servicio de hematología, destaca un tiempo de obturación con adrenalina elevado de 183 s (rango normal  $114,6 \pm 17,5$  s), estando el resto de los valores dentro de la normalidad, incluido el factor Von Willebrand ( $> 75\%$ ).

Tras los resultados de la analítica, se decide suspender el tratamiento con amitriptilina durante una semana y repetir el análisis.

A la semana de suspender el tratamiento con amitriptilina, en la analítica se observa que los valores obtenidos vuelven a la normalidad, con un tiempo de obturación con adrenalina de 117 s.

### Comentario

La hemostasia se encarga de evitar la pérdida de sangre del sistema circulatorio y detener la hemorragia en caso de lesión vascular. La integridad de la pared vascular se mantiene por un equilibrio dinámico entre los agentes pro-trombóticos y antitrombóticos. Si se rompe el equilibrio hemostático por predominio de los agentes antitrombóticos, se produce una diátesis hemorrágica<sup>1</sup>.

La hemostasia se inicia con la formación de un agregado plaquetario, pudiéndose diferenciar 2 etapas: adhesión y agregación plaquetaria.

Durante la adhesión plaquetaria, se produce la interacción de las plaquetas con la pared vascular mediante el factor de Von Willebrand, produciéndose así la activación de las plaquetas. Como consecuencia de esta activación, se produce la liberación de mediadores de la agregación plaquetaria. Estos mediadores se comportan como agonistas de la agregación y son los siguientes: adenosina

difosfato (ADP), tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), adrenalina, fibrinógeno y serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT). Estos agonistas son almacenados en los gránulos de las plaquetas.

La 5-HT tiene un papel importante en la agregación plaquetaria ya que facilita este proceso, comportándose como un agonista débil de la agregación induciendo tanto agregación como vasoconstricción.

En la membrana de la plaqueta existen 2 receptores relacionados con la acción de la 5-HT que son el receptor SERT y el 5-HT<sub>2A</sub>. Estos receptores actúan facilitando la recaptación de la 5-HT al interior de la plaqueta y produciendo la activación de la misma para facilitar así la liberación de mediadores de la agregación de su interior respectivamente<sup>2</sup>.

Los medicamentos antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden interferir en el proceso de agregación plaquetaria al bloquear el sitio de unión de la 5-HT con su receptor SERT. Así se impide el almacenamiento de 5-HT en el interior de la plaqueta no pudiéndose liberar de la misma, cuando es activada por mediadores de agregación plaquetaria, para ejercer su efecto como agonista de la agregación.

Existen varios casos publicados sobre trastornos de la hemostasia con ISRS, sin embargo la bibliografía sobre trastornos de la agregación plaquetaria debidos a ATC es escasa.

En la búsqueda bibliográfica realizada hay varios artículos publicados en los que se describe el riesgo de hemorragia asociado al tratamiento con ISRS, siendo el más frecuente el riesgo de hemorragia gastrointestinal<sup>3-5</sup>. Sin embargo, otros autores concluyen que no existe relación entre la administración de ATC y el riesgo de hemorragia<sup>5,6</sup>.

Un episodio hemorrágico puede ser consecuencia de un trastorno de la función plaquetaria, por un trastorno de la coagulación o por ambos. El trastorno de la función plaquetaria puede deberse tanto a trastornos de la adhesión como de la agregación plaquetaria.

Estas alteraciones de la función plaquetaria pueden ser causadas por distintos grupos de fármacos.

Tanto los ATC como los ISRS<sup>2,7,8</sup> impiden el almacenaje de la 5-HT en los gránulos densos y por tanto su posterior liberación, por lo que interfieren en la agregación plaquetaria.

En los pacientes con trastornos de la coagulación, pacientes en tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos o con fármacos que interfieren en la agregación y coagulación, que están en tratamiento con ATC o con ISRS, sería recomendable realizar una vigilancia para controlar problemas hemorrágicos<sup>4</sup> aunque hay estudios de casos y controles que no demuestran una clara asociación entre la administración de ISRS y sangrado gastrointestinal<sup>5,6</sup> por lo que serían necesarios más estudios que ratifiquen esta asociación.

En nuestro caso, el tratamiento con amitriptilina a la dosis de 75 mg v.o. se relacionó con una alteración de la agregación plaquetaria, que se solucionó con la administración de un alargamiento del tiempo de obturación con adrenalina, viéndose normalizado tras la suspensión del fármaco. Hay que tener en cuenta que tanto la enfermedad de Von Willebrand como la cirugía de rodilla, de alto riesgo de san-

grado, podrían haber modificado el parámetro analítico del tiempo de obturación con adrenalina pero es significativo que al suspender el tratamiento con amitriptilina este parámetro volviera a un valor normal, cumpliéndose así uno de los requisitos de causalidad de reacciones adversas a medicamentos<sup>9</sup>.

En cuanto a una posible interacción entre el ácido tranexámico y la amitriptilina<sup>10</sup>, en la ficha técnica de ambos medicamentos no aparece descrita la interacción por lo que no parece probable que haya tenido lugar.

Estos fármacos ISRS y ATC podrían tener un papel en la regulación del potencial antitrombótico de las plaquetas, actuación de un mayor número de estudios para poder demostrar esta asociación.

## Bibliografía

- Sanz MA, Carreras E. Manual Práctico de Hematología Clínica. 2.ª edición. 2005.
- Galán AM, López-Vílchez I, Escolar G. Sistema serotoninérgico: implicaciones en la hemostasia. *Haematologica* (ed esp). 2006;91 Suppl1:315–9.
- Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9:47–59.
- de Abajo FJ, Montero D, Rodríguez LA, Madurga M. Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98:304–10.
- Opatrny L, Delaney JA, Suissa S. Gastro-intestinal haemorrhage risk of selective serotonin receptor antagonist therapy: a new look. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:76–81.
- Barbui C, Andretta M, de Vitis G, et al. Antidepressant drug prescription and risk of abnormal bleeding: a case-control study. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:33–8.
- Menys VC, Smith CC, Lewins P, Farmer RD, Noble MI. Platelet 5-hydroxytryptamine is decreased in a preliminary group of depressed patients receiving the 5-hydroxytryptamine reuptake inhibiting drug fluoxetine. *Clin Sci (Lond)*. 1996;91:87–92.
- Mück-Seler D, Jakovljevic M, Deanovic Z. Effect of antidepressant treatment on platelet 5-HT content and relation to therapeutic outcome in unipolar depressive patients. *J Affect Disord*. 1991;23:157–64.
- 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.
- Ficha técnica de amitriptilina. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>.

A. Tacoronte Fontúrbel<sup>a,b,\*</sup>, J.A. Romero Garrido<sup>a</sup>,  
L. González del Valle<sup>a</sup>, M. Sánchez Mateo<sup>a,b</sup>,  
A. Herrero Ambrosio<sup>a</sup> y M. Quintana Molina<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Farmacia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>b</sup> Residentes de Farmacia Hospitalaria (2005-2009), Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Hematología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [angelestacoronte@yahoo.es](mailto:angelestacoronte@yahoo.es)

(A. Tacoronte Fontúrbel).

doi:10.1016/j.farma.2010.09.007

## Estudio descriptivo de los pacientes hospitalizados tratados con oseltamivir

### A descriptive study of oseltamivir-treated hospitalised patients

Sr. Director:

Desde que en abril de 2009 se aisló el virus A/California/04/2009[H1N1] redefinido por la OMS como virus de gripe A (H1N1), los planes de actuación establecidos por las autoridades sanitarias se han ido adaptando a medida que se avanzaba en el conocimiento del nuevo virus, tal y como se refleja en un editorial publicado anteriormente en su Revista<sup>1</sup>. El primer caso en España, que fue además el primero confirmado en Europa, ocurrió en abril en un joven de la localidad de Almansa, perteneciente al Área Funcional de Albacete. Lo que nos ha llevado a estudiar en dicha Área la incidencia de gripe en pacientes hospitalizados tratados con oseltamivir así como sus características poblacionales, clínicas y evolutivas y conocer cuál ha sido la evolución de la utilización de oseltamivir, dosis y duración, así como tratamientos concomitantes.

Se realizó un estudio observacional retrospectivo y descriptivo en el Área Funcional de Albacete de los pacientes hospitalizados tratados con oseltamivir desde el 25 de abril de 2009 al 9 de enero de 2010. Los resultados del test de RT-PCR en tiempo real para detección de virus de influenza A (H1N1) se obtuvieron de la base de datos del Laboratorio de Microbiología (Microb<sup>®</sup>, Soria Melguizo, S.A.), los datos clínicos de los informes médicos, al alta e informes de estancia en UCI a través del programa HpDoctor<sup>®</sup> (Hewlett-Packard) y las historias farmacoterapéuticas (HFT) se obtuvieron del programa Farmatools<sup>®</sup> (Dominion). En el estudio de farmacoterapia, se excluyeron las HFT de pacientes ingresados durante todo el tiempo en la UCI así como las de pacientes pediátricos ya que dichos tratamientos no se encuentran registrados en el programa de prescripción de farmacia. Las variables cuantitativas se describieron con la media y desviación estándar. Las características clínicas fueron comparadas mediante la prueba de ji cuadrado. Para el análisis estadístico se utilizó SPSS<sup>®</sup> para Windows, versión 15.0.

Desde el Servicio de Farmacia se dispuso oseltamivir a 201 pacientes hospitalizados. De ellos, se seleccionaron 185 a los que se les había realizado la prueba diagnóstica y de los que 42,7% fueron confirmados como casos de gripe A (H1N1). Al subdividir la población en 3 rangos de edad, menores de