

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

1. Sanz MA, Carreras E. Manual Práctico de Hematología Clínica. 2.ª edición. 2005.
2. Galán AM, López-Vílchez I, Escolar G. Sistema serotoninérgico: implicaciones en la hemostasia. *Haematologica* (ed esp). 2006;91 Suppl1:315–9.
3. Halperin D, Reber G. Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci*. 2007;9:47–59.
4. de Abajo FJ, Montero D, Rodríguez LA, Madurga M. Antidepressants and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98:304–10.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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

**Tabla 1** Características de la población estudiada: síntomas, exploraciones complementarias, antecedentes, factores de riesgo y complicaciones

	Total		Casos 0-17 (n = 38)		Casos 18-64 años (n = 106)		Casos ≥ 65 años (n = 41)	
	Positivo (n = 79)	Negativo (n = 106)	Positivo (n = 19)	Negativo (n = 19)	Positivo (n = 56)	Negativo (n = 50)	Positivo (n = 4)	Negativo (n = 37)
<i>Hombres n.º (%)</i>	49(62,0)	66 (62,3)	7(36,8)	9 (47,4)	39 (69,6)	32 (64,0)	3 (75,0)	25 (67,6)
<i>Edad (años), media (DE)</i>	33,5 (19,8)	47,6 (26,7)	5,9 (4,6)	4,8 (5,3)	40,25 (12,1)	43,1 (12,7)	69,7 (2,7)	75,5 (6,9)
<b>Síntomas</b>								
<i>Fiebre, n.º (%)</i>	74 (93,7)	92 (86,8)	18 (94,7)	15 (78,9)	52 (92,0)	45 (90,0)	4 (100,0)	0
<i>Tos, n.º (%)</i>	64 (81,0)	83 (78,3)	12 (63,2)	14 (73,7)	49 (89,5)	39 (78,0)	3 (75,0)	30 (81,1)
<i>Mialgias, n.º (%)</i>	31 (39,2)	41 (38,7)	2 (10,5)	3 (15,8)	28 (50,0)	25 (50,0)	1 (25,0)	13 (35,1)
<i>Disnea, n.º (%)</i>	41(51,9)	47 (44,3)	7 (36,8)	10 (52,6)	32 (57,1)	16 (32)	2 (50,0)	2 (5,4)
<i>Náuseas/vómitos, n.º (%)</i>	14 (17,7)	18 (17,0)	7 (36,8)	4 (21,1)	7 (12,5)	9 (18,0)	0	5 (13,5)
<i>Diarrea, n.º (%)</i>	12 (15,2)	10 (9,4)	2 (10,5)	1 (5,3)	8 (14,3)	6 (12,0)	2 (50,0)	3 (8,1)
<i>Infiltrados en Rx, n.º (%)</i>	63(79,7)	75 (70,7)	14 (73,7)	12 (63,2)	47 (83,9)	36 (72,0)	2 (50,0)	27 (52,9)
<b>Antecedentes</b>								
<i>Enfermedad pulmonar</i>								
<i>Asma, n.º (%)</i>	4 (5,1)	9 (8,5)	2 (10,5)	1 (5,3)	2 (3,6)	1 (10,0)	0	3 (8,1)
<i>EPOC, n.º (%)</i>	5 (6,3)	8 (7,5)	0	0	4 (7,1)	1 (2,0)	1 (25,0)	7 (18,9)
<i>Otras, n.º (%)</i>	9 (11,4)	18 (17,0)	2 (10,5)	3 (15,8)	7 (12,5)	5 (10,0)	0	10 (27,0)
<i>Inmunosupresión</i>								
<i>Cáncer, n.º (%)</i>	3 (3,8)	9 (8,5)	1 (5,3)	3 (15,8)	1 (1,8)	6 (12,0)	1 (25,0)	3 (8,1)
<i>VIH, n.º (%)</i>	3 (3,8)	5 (4,7)	0	0	3 (5,4)	5 (10,0)	0	0
<i>Trasplante/farmacológico, n.º (%)</i>	7 (8,9)	6 (5,7)	0	0	6 (10,8)	4 (8,0)	1 (25,0)	2 (5,4)
<i>Enfermedades cardiovasculares, n.º (%)</i>								
<i>Diabetes, n.º (%)</i>	1 (1,3)	20 (18,9)	0	0	1 (1,8)	6 (12,0)	0	14 (37,8)
<i>HTA, n.º (%)</i>	9 (11,4)	34 (32,1)	0	0	7 (12,5)	8 (16,0)	2 (50,0)	26 (70,3)
<i>Dislipemia, n.º (%)</i>	6 (7,6)	21 (19,8)	0	0	4 (7,1)	8 (16,0)	2 (50,0)	13 (35,1)
<i>Trastornos neurológicos<sup>a</sup>, n.º (%)</i>	7 (8,9)	2 (1,9)	2 (10,5)	1 (5,3)	5 (8,9)	1 (2,0)	0	0
<i>IRC, n.º (%)</i>	3 (3,8)	8 (7,5)	0	0	2 (3,6)	3 (6,0)	1 (25,0)	5 (13,5)
<i>Otras situaciones</i>								
<i>Fumador, n.º (%)</i>	22 (27,8)	17 (16,0)	0	0	22(39,3)	14(28,0)	0	3 (8,1)
<i>Obesidad, n.º (%)</i>	18 (22,8)	10 (9,4)	1 (5,3)	0	16 (28,6)	4 (8,0)	1 (25,0)	6 (16,2)
<i>Embarazo, n.º (%)</i>	2 (2,5)	0	0	0	2 (3,6)	0	0	0
<i>Complicaciones</i>								
<i>Neumonía, n.º (%)</i>	63 (79,8)	71 (66,9)	11 (57,9)	9 (47,4)	49 (72,0)	37 (74,0)	3 (75,0)	25 (67,6)
<i>Muertes, n.º (%)</i>	5 (6,3)	3 (2,8)	0	0	4 (7,1)	3 (6,0)	1 (25,0)	0
<i>Ingreso en UCI, n.º (%)</i>	17 (21,5)	26 (24,5)	4 (21,1)	3 (15,8)	10 (17,9)	12 (24,0)	3 (75,0)	11 (29,7)

DE: desviación estándar; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HDA: hemorragia digestiva alta; HTA: hipertensión; IRC: insuficiencia renal crónica; UCI: unidad de cuidados intensivos; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

<sup>a</sup> Trastornos neurológicos (epilepsia, parálisis cerebral, lesiones, discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo).

18, de 18 a 65, y mayores de 65 años se observa que el 70,9% de los casos positivos se engloba dentro del grupo intermedio. En el grupo de mayores de 65 años, tan sólo 4 (9,8%) de los 41 tratados resultaron positivos para la gripe A (H1N1).

En la [tabla 1](#) se observa, al igual que en otros estudios<sup>2,3</sup>, que no aparecen diferencias significativas en los síntomas entre los casos positivos y los negativos. El antecedente patológico más frecuente entre los casos confirmados fueron las enfermedades respiratorias (21,5%). Los pacientes con hipertensión, dislipidemia, diabetes o enfermedades cardiovasculares aparecieron en menor frecuencia dentro del grupo con gripe A (H1N1). Llama la atención que un 17,7% de los casos confirmados no presentaban ningún factor de riesgo. Este dato puede ser debido a que la media de edad es menor entre los casos confirmados. Un factor de riesgo asociado es la obesidad<sup>4</sup> ( $p=0,007$ ), siendo en el grupo de edad entre los 18 y 64 años donde más se agudiza esta relación y un 27,8% no presentó ningún otro factor de riesgo. En nuestro estudio sólo se ha registrado un caso de embarazo que requirió cesárea de urgencia y que finalmente evolucionó favorablemente. Un 21,5% de los casos positivos requirió ingreso en la UCI sin presentar diferencias significativas con los casos negativos. La edad media fue de 38,7 años (DE = 21,6 años) y 9 pacientes necesitaron ventilación mecánica invasiva. En el estudio se han detectado 5 muertes con gripe A (H1N1) confirmada. Dichos pacientes presentaban al menos una enfermedad asociada al riesgo de complicación.

Con respecto al tratamiento con oseltamivir la duración más frecuente fue de 5 días aunque llama la atención que el 46,8% tuvo un tratamiento superior a 7 días (con un máximo de 24 días). A medida que transcurrían los días del estudio se observó mayor porcentaje de casos tratados durante más de 5 días. La mayor pauta de casos tratados de 18 años fue de 75 mg/12 h, si bien a un 29,9% se le prescribió el doble de dosis (150 mg/12 h). Esta dosis no se comenzó a utilizar hasta septiembre y en mayor medida en las últimas semanas del estudio.

Con el fin de describir los fármacos concomitantes se recogieron los tratamientos de 119 pacientes. El antibiótico más utilizado fue levofloxacino (75,6%) seguido de ceftriaxona (14,3%), claritromicina (11,8%), amoxicilina/clavulánico (9,2%) y cefotaxima (8,4%). El 27,2% de los pacientes se trataron con 3 o más antibióticos conjuntamente.

El análisis de la población de nuestro estudio permite concluir que la mayoría de los casos confirmados de gripe A (H1N1) se encontraba entre 18 y 65 años, a diferencia con el patrón mostrado en pacientes hospitalizados afectados por la gripe estacional, que presenta edades extremas (mayores de 65 años y menores de 5 años)<sup>5</sup>. Coincidiendo con la literatura<sup>3</sup>, observamos que la complicación principal de la infección por gripe A (H1N1) es la neumonía siendo bilateral en más de la mitad de los casos confirmados. Algunos autores han estudiado la relación entre la infección por el virus de la gripe A (H1N1) y los hallazgos en la radiografía de tórax, encontrando infiltrados bilaterales en pacientes con una clínica más severa<sup>6</sup>.

La mayoría de los pacientes fueron tratados con algún antibiótico lo que coincide con las recomendaciones. La pauta de oseltamivir más usada fue la indicada en la

ficha técnica (75 mg/12 h), pero casi un tercio se trató con el doble de dosis. Aunque no existen estudios bien diseñados que lo apoyen, algunos expertos recomiendan doblar la dosis en pacientes con neumonía grave, obesidad mórbida o diarrea<sup>7</sup>. Trabajos posteriores deberán confirmar la eficacia del tratamiento de oseltamivir para la gripe A (H1N1) y la gripe estacional, la duración y dosis más adecuada, así como realizar estudios farmacocinéticos en situaciones especiales. Este trabajo pretende sumarse a otros realizados en diferentes zonas geográficas para describir la situación clínica y tratamientos en pacientes hospitalizados afectados por la gripe A (H1N1).

## Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración prestada por todo el personal de los servicios de farmacia hospitalaria y microbiología del Área Funcional de Albacete.

## Bibliografía

1. Astray J, López MA. Pandemia de gripe A (H1N1): retos y repercusiones para el sistema sanitario. *Farm Hosp.* 2009;33:293–5.
2. Pérez-Padilla R, De la Rosa-Zamboni D, Ponce de León S, Hernández M, Quiñones-Falconi F, Bautista E, et al.; INER Working Group on Influenza. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. *N Engl J Med.* 2009;361:680–9.
3. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, Schmitz AM, Benoit SR, Louie J, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 Influenza in the United States, April–June 2009. *N Engl J Med.* 2009;361:1935–44.
4. Cave MC, Hurt RT, Frazier TH, Matheson PJ, Garrison RN, Mc-Clain CJ, et al. Obesity, inflammation, and the potential application of pharmacotherapy. *Nutr Clin Pract.* 2008;23:16–34.
5. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Bridges CB, Cox NJ, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA.* 2004;292:1333–40.
6. Agarwal PP, Cinti S, Kazerooni EA. Chest radiographic and CT findings in novel swine-origin influenza A (H1N1) virus (S-OIV) infection. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193:1488–93.
7. Ministerio de Sanidad y Política Social. Protocolo de manejo de la insuficiencia respiratoria aguda grave en pacientes con neumonía viral primaria por el nuevo virus de la gripe A (H1N1) en UCI [citado 2/2/2010]. Disponible en: <http://www.msps.es/profesionales/saludPublica/gripeA/guiasProtocolosInf/pdf/ProtocoloGripeAenUCI.pdf>.

L. Moreno Parrado<sup>a</sup>, M.D. Sola-Morena<sup>b</sup>, F.T. Pagán Nuñez<sup>b</sup>, M. Hernández Sansalvador<sup>b</sup>, E. Simarro Córdoba<sup>a</sup> y E.M. García-Martínez<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Servicio Microbiología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

<sup>b</sup> Servicio de Farmacia Hospitalaria, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [gm\\_eva@hotmail.com](mailto:gm_eva@hotmail.com) (E.M. García-Martínez).

doi:10.1016/j.farma.2010.06.012