
Hemorragia profusa en paciente quirúrgica por posible interacción de escitalopram con té verde

Amaya Echeverría Gorriti, Marta Luri Fernández de Manzanos, Irati Irigoyen Rodríguez, Ane Gutiérrez Lizarazu, Ana Ortega Eslava, Irene Aquerreta González

Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España.

Introducción

Escitalopram es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) ampliamente utilizado para trastornos depresivos, de ansiedad, an-

gustia y trastornos obsesivo-compulsivos¹, cuyo consumo ha aumentado notablemente en la última década (en España de 1,3 dosis diarias definidas por 1.000 habitantes y día en el año 2004 a 15,3 en 2013).

El tratamiento con escitalopram se ha asociado a reacciones adversas que incluyen cefalea, insomnio, artralgias o disminución del apetito¹. Aunque menos frecuentemente (1/1.000 a <1/100 pacientes), también se han notificado casos de hemorragias graves en pacientes quirúrgicos especialmente al combinar el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina con antiinflamatorios no esteroideos, aspirina, warfarina y otros anticoagulantes¹.

El empleo de productos de medicina alternativa por parte de los pacientes es creciente y en muchas ocasiones lo utilizan combinado con el

Tabla 1. Medicación habitual del paciente

Nombre comercial	Principio activo	Vía de administración	Pauta
Cipralax® 5 mg comprimidos recubiertos con película	Escitalopram oxalato	Oral	5 mg en desayuno
Emconcor cor® 2,5 mg comprimidos recubiertos con película	Bisoprolol	Oral	1,25 mg en desayuno y cena
Hibor® 3500UI antiXa/0,2 mL solución inyectable en jeringa precargada*	Bemiparina sódica	Subcutánea	1 inyectable por la noche
Simvastatina CINFA 20 mg comprimidos recubiertos con película EFG	Simvastatina	Oral	20 mg en cena

Siglas: mg: miligramo; mL: mililitro; UI: unidades internacionales; EFG: especialidad farmacéutica genérica.

*Finalizado el tratamiento 48 horas antes de la cirugía de citorreducción.

tratamiento convencional. Por ejemplo, el uso de plantas medicinales ha aumentado, y una de las más consumidas es el té verde.

El té verde presenta efectos antioxidantes, motivo por el cual los pacientes oncológicos lo toman, pero también ha mostrado propiedades anticoagulantes² y protectoras frente a la arterioesclerosis³.

Presentamos el primer caso, que tengamos conocimiento, de hemorragia grave intra y post-operatoria descrita en una paciente con cáncer de ovario intervenida de histerectomía total en tratamiento concomitante con té verde y escitalopram.

Descripción del caso clínico

Mujer española, de 68 años de edad, 78 kg y 156 cm (IMC=32,1 kg/m²). Como antecedentes personales destacan: hipertensión arterial en tratamiento con bisoprolol 1,25 mg cada 12 h, hipercolesterolemia en tratamiento con simvastatina 20 mg al día, reflujo gastroesofágico sin tratamiento y síndrome ansioso en tratamiento con escitalopram 5 mg al día que la paciente refiere tomar desde hace varios años (Tabla 1). Además, la paciente es alérgica a sulfamidas y contraste yodado. Niega hábitos tóxicos.

En 2005 se le realizó una colpoplastia anterior por presentar prolapso genital, cirugía que cursó sin incidencias, siendo en aquel momento el tratamiento crónico carvedilol 12,5 mg diarios y alprazolam 0,5 mg en desayuno y cena. En abril de 2015 acudió a consulta en nuestro centro por molestias en la ingle de aproximadamente 2 meses de evolución, realizándose ecografía en la que se observó quiste ovárico. En mayo de 2015 fue sometida a anexeotomía bilateral por laparoscopia y resección de implante de ligamento redondo izquierdo, observándose anejos sospechosos de malignidad. En el informe anatómico-patológico se informó cistoadenocarcinoma seroso papilar de alto grado ovárico bilateral que metastatiza en peritoneo (pT2b, Nx). La cirugía transcurrió sin incidencias y sin necesidad de hemoderivados.

Desde entonces recibió bemiparina 3500 UI al día por vía subcutánea como profilaxis de enfermedad tromboembólica. Diez días después, ingresó nuevamente en nuestro centro para tratamiento quirúrgico de citorreducción habiendo recibido la última dosis de bemiparina dos días antes de este ingreso. El segundo día de ingreso se realizó citorreducción con histerectomía, linfadenectomía aorto-pélvica, resección de recto con anastomosis termino-terminal, resección de implantes sobre peritoneo de plica vesical, omentectomía, resección de implantes de meso de intestino y resección de mitad posterior de peritoneo subdiafragmático derecho. Durante la cirugía la paciente presentó importante sangrado, llegando a requerir 4 concentrados de hemáties y 1.200 mL de plasma fresco. Además presentó importante inestabilidad hemodinámica que precisó la administración de fenilefrina y expansores plasmáticos. Requirió, además, la administración de 1.000 mg de ácido tranexámico por vía intravenosa ese mismo día. Ingresó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para vigilancia tras la cirugía llegando a necesitar cuatro concentrados de hemáties más y dos unidades de plaquetas en las primeras 24 horas post-operatorias.

En sus primeras 24 horas en la UCI se realizó la conciliación de la medicación mediante entrevista de la farmacéutica con la paciente, quien confirmó el tratamiento crónico citado. Al ser preguntada por la ingesta de medicina alternativa, añadió que tomaba una taza de té verde al día desde hacía varios años y que el tratamiento con escitalopram lo llevaba también desde hacía años. Negaba consumo de antiinflamatorios no esteroideos (incluido ácido acetil salicílico) en los últimos días. Se volvió a

revisar entonces la medicación de la paciente observándose, por un lado, que el sangrado podía ser debido a la toma de escitalopram y, por otro lado, que el té verde podía incrementar dicho riesgo.

El tratamiento con escitalopram fue suspendido desde el momento de la cirugía. Se mantuvo profilaxis anti-trombótica únicamente con medidas físicas (botas de compresión neumática) hasta que el quinto día de ingreso (cuarto post-cirugía), dada la mejoría analítica y ausencia de signos de sangrado activo, se decidió reiniciar el tratamiento con bemiparina vía subcutánea comenzando con dosis de 2.500 UI que se aumentó al día siguiente a 3.500 UI, dosis que se mantuvo durante el resto del ingreso.

Como profilaxis post-quirúrgica se administró por vía intravenosa amoxicilina con ácido clavulánico 1 g/200 mg cada 8 horas durante los tres días posteriores a la cirugía. Para el tratamiento del dolor la paciente recibió por vía intravenosa 1 gramo de paracetamol cada 8 horas y 2 gramos de metamizol cada 8 horas. Además se le administró 50 mg de ranitidina vía intravenosa cada 8 h como profilaxis de úlcera gástrica, que seis días después se cambió a pantoprazol 40 mg por vía oral. A partir del quinto día post-cirugía se objetivó hipoproteinemia (5 g/dL), motivo por el cual se inició tratamiento con albúmina 10 gramos cada 8 h durante cuatro días.

En cuanto a las pruebas analíticas, previo a la cirugía sólo se dispone de pruebas de coagulación anteriores al ingreso para la citorreducción (pruebas del 28/04/15), siendo todos los valores normales (Tabla 2), y la siguiente analítica se realizó al ingreso en UCI.

Al alta, el día 28 de mayo, se recomendó a la paciente para próximas intervenciones suspender la toma de escitalopram días antes de la cirugía y se indicó continuar con la administración de bemiparina subcutánea 3.500 UI al día hasta el 26 de junio. Además, se le explicó la posible contribución de la toma de té verde en el sangrado profuso que había padecido, motivo por el cual la paciente no volvió a tomarlo.

Tras el ingreso, el 16 de junio se colocó reservorio venoso central y se administró quimioterapia vía intravenosa (paclitaxel 100 mg y carboplatino 140 mg). La paciente en ese momento ya había suspendido tanto la toma de té como la de escitalopram. El ciclo de quimioterapia se repitió el día 23 de junio. Tres días después, la paciente acudió a Urgencias presentado congestión, edema y dolor en extremidad superior derecha de 24 horas de evolución y fue diagnosticada de trombosis venosa profunda, motivo por el

Tabla 2. Pruebas de coagulación antes de la cirugía y al ingreso en UCI tras la cirugía

Parámetro analítico (unidades) (rango normal)	Pre-cirugía	Al ingreso en UCI
- Tiempo de protrombina (%) (75-125)	111	70
- Tiempo de protrombina (s) (11-15)	12,8	15,8
- INR (0,9-4,5)	0,9	1,27
- TTPa (s) (30-40)	31,1	32,2
- TTPa (razón) (0,8-1,3)	0,9	0,98
- Fibrinógeno (mg/dL) (150-350)	n.d.	196

Siglas: UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; %: porcentaje; s: segundos; INR: Coeficiente Normalizado Internacional; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; mg/dL: miligramos/decilitro; n.d.: no disponible.

qual requirió iniciar tratamiento con bempiparina 10.000 UI diarias por vía subcutánea. En ese momento la paciente confirmó que desde el ingreso de la cirugía no había vuelto a tomar escitalopram ni té verde, manteniendo el resto del tratamiento habitual sin cambios. El 1 de julio inició tratamiento antidepresivo con duloxetina 30 mg diarios por vía oral. El 14 de julio se disminuyó la dosis de bempiparina a 7.500 UI que se mantuvo hasta enero de 2016 sin haber presentado nuevos episodios de sangrado ni de trombosis.

Discusión

Según la literatura existente, se presenta el primer caso de sangrado profuso quirúrgico, en una paciente en tratamiento concomitante con escitalopram y té verde.

El mecanismo de acción de escitalopram se basa en la inhibición por parte de la neurona de la recaptación del neurotransmisor serotonina en el sistema nervioso central¹. Esta inhibición también se produce a nivel de las plaquetas. Así, la serotonina es responsable de la activación de las plaquetas para promover la agregación plaquetaria. Puesto que las plaquetas captan el neurotransmisor del plasma, al inhibirse la recaptación se produce un aumento del riesgo de sangrado.

La frecuencia descrita de aparición de sangrado es baja, aunque se han notificado casos graves.

Existen en la bibliografía ejemplos diversos de aumento significativo del riesgo de sangrado al asociar los ISRS con antiinflamatorios no esteroideos que detectan un riesgo tres veces superior de sangrado si el paciente recibe ambos fármacos a la vez.

Por otro lado, el té verde (*Camellia sinensis*) contiene más de 4.000 componentes activos, siendo el principal grupo las epigallocatequinas (EGC). Las EGC han mostrado, entre otros, efectos antimicrobianos, hipotensores, de prevención cardiovascular y anticarcinogénicos³. Por esta última acción el consumo de té verde entre los pacientes oncológicos es cada día mayor. Sin embargo, su ingesta no está exenta de riesgos como interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con fármacos como irinotecan, paracetamol, verapamilo o tamoxifeno y reacciones adversas como náuseas, irritabilidad e insomnio³.

Estudios in vivo en animales han demostrado una inhibición significativa de la agregación plaquetaria en los grupos que recibían EGC mostrando además alargamiento de los tiempos de sangrado y tiempos de trombo-plastina parcial activada⁴.

Aunque no existe evidencia de que el té verde interactúe con escitalopram, es posible que la combinación pueda incrementar el riesgo de sangrado. El presente caso podría mostrar un efecto sinérgico de ambos compuestos que tiene como resultado un sangrado anormal en la cirugía a la que se somete la paciente.

Para evaluar la posible interacción del medicamento con la planta medicinal se ha utilizado la escala propuesta por Naranjo, mediante la cual se ha obtenido una puntuación global de 6, que indica probable causalidad (Tabla 3). Además, puesto que la explicación a la reacción puede ser la interacción de ambos fármacos, se ha usado la escala de probabilidad de interacciones entre fármacos (DIPS) resultando una posible interacción entre escitalopram y té, con una puntuación de 3 (Tabla 4).

Tabla 3. Aplicación del algoritmo de Naranjo

Preguntas	Respuesta	Puntuación
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	NO	0
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	SI	+2
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	SÍ	+1
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	NO SABE	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	NO	+2
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	NO	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	NO	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	NO	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	SÍ	+1
Puntuación final		6

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: La reacción adversa es: segura: > 9; **probable: 5-8**; posible: 1-4; improbable: 0.

Tabla 4. Aplicación de la escala de probabilidad de interacciones entre fármacos (DIPS).

Preguntas	Respuesta	Puntuación
¿Hay estudios previos de esta interacción?	NO	-1
¿La interacción observada se justifica por las propiedades del fármaco que la genera?	SÍ	+1
¿La interacción observada se justifica por las propiedades del fármaco sobre el que se genera?	SÍ	+1
¿Existe una relación temporal consistente entre el evento producido y el curso de la interacción (comienzo/fin)?	SÍ	+1
Al suspender el fármaco que genera la interacción, ¿cesa su efecto?	SÍ	+1
Si se suspende el fármaco que la genera y transcurrido un tiempo se reintroduce, ¿reaparece la interacción?	NO SABE	0
La interacción que se produce, ¿puede estar originada por otras causas?	NO	+1
¿Se detectan en sangre una concentración de fármaco suficiente como para que sea posible dicha interacción?	NO SABE	0
¿Se confirma la interacción con otra prueba distinta a la determinación de fármaco en sangre?	NO	0
¿Fue la interacción mayor cuando se aumenta la dosis del fármaco que origina la interacción o menor cuando se disminuye la dosis del mismo?	NO SABE	0
Puntuación final		4

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: La interacción es: altamente probable: > 8; probable: 5-8; **posible: 2-4**; dudoso: <2.

Parece apropiado en este caso el cambio de tratamiento antidepresivo a duloxetina ya que se ha visto que el aumento del riesgo de sangrado no se observa en los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina⁵.

En el caso descrito, el farmacéutico presente en la Unidad de Cuidados Intensivos es quien al observar la evolución post-operatoria de la paciente, entrevista a la paciente sobre la medicación habitual y productos de medicina alternativa, advierte de la posible interacción al personal médico, y notifica la reacción adversa. Es importante que como farma-

céuticos recojamos minuciosamente tanto la medicación crónica de los pacientes como la ingesta de plantas medicinales u otros productos de medicina alternativa para evaluar posibles causas de los efectos que observamos en los pacientes y colaboremos con el equipo clínico para resolver de la mejor forma cada situación, como se ha realizado en este caso. Es también esencial que tengamos siempre presente que los preparados de medicina natural no son inocuos y que a menudo pueden producir efectos adversos importantes e interacciones con el tratamiento farmacológico.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Cipralex® (escitalopram 5 mg. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [acceso marzo 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/65231/FichaTecnica_65231.html
2. Kang WS *et al.* Antithrombotic activities of green tea catechins and (-)-Epigallocatechin gallate. *Thromb Res.* 1999 Nov 1;96(3):229-37.
3. Memorial Sloan Kettering Cancer Center [sede web]. Memorial Sloan Kettering Cancer Center; 2016 [acceso 31 de marzo de 2016]. <https://www.mskcc.org/cancer-care/integrative-medicine/herbs/green-tea>
4. Chen XQ, Wang XB, Guan RF, Tu J, Gong ZH, Zheng N, et al. Blood anticoagulation and antiplatelet activity of green tea (-)-epigallocatechin (EGC) in mice. *Food Funct.* 2013 Oct;4(10):1521-5. doi: 10.1039/c3fo60088b
5. Cheng YL, Hu HY, Lin XH, Luo JCh, Peng YL, Hou MCh, et al. Use of SSRI, But Not SNRI, Increased Upper and Lower Gastrointestinal Bleeding: A Nationwide Population-Based Cohort Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov;94(46):e2022. doi: 10.1097/MD.0000000000002022