

Intoxicación digitalica secundaria al tratamiento con claritromicina

M. Bonilla Porras, M. A. Lucena Campillo, E. Delgado Silveira¹, M. C. Ramallal Jiménez del Llano, B. García Díaz

Servicio de Farmacia. Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid. ¹Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Resumen

Objetivo: El objetivo del estudio es conocer el porcentaje de pacientes en tratamiento simultáneo con digoxina y claritromicina que presentaron concentraciones séricas de digoxina superiores al rango terapéutico debido a una probable interacción entre ambos fármacos y como consecuencia si existió intoxicación digitalica.

Método: Estudio descriptivo y retrospectivo realizado entre enero de 2002 y diciembre de 2003 de todos aquellos pacientes que durante su ingreso hospitalario fueron tratados simultáneamente con digoxina y claritromicina y cuyas concentraciones séricas de digoxina fueron monitorizadas por la sección de farmacocinética del servicio de farmacia.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 26 pacientes que habían recibido concomitantemente digoxina y claritromicina durante su estancia en el hospital. De ellos, 12 pacientes (46,2%) tuvieron concentraciones séricas de digoxina superiores al rango terapéutico: 7 tenían una dosis de digoxina no adecuada para su edad y/o función renal y 2 no superaban el tiempo medio considerado suficiente para que tuviera lugar la interacción. Por lo tanto, sólo 3 pacientes tuvieron concentraciones séricas de digoxina superiores al rango terapéutico debido probablemente a la interacción con claritromicina y los tres presentaron síntomas de intoxicación digitalica.

Conclusiones: Según los resultados de nuestro estudio un 11,5% de los pacientes en tratamiento simultáneo con digoxina y

claritromicina presentaron concentraciones séricas de digoxina superiores al rango terapéutico, debido a una probable interacción entre ambos fármacos, y como consecuencia tuvo lugar la intoxicación digitalica. Por ello consideramos necesaria la monitorización de las concentraciones séricas de digoxina en pacientes tratados con claritromicina.

Palabras clave: Digoxina. Claritromicina. Interacción e intoxicación digitalica

Summary

Objective: The goal of this study was to investigate the percentage of patients concurrently receiving digoxin and clarithromycin who exhibited serum digoxin concentrations above the therapeutic range because of a likely interaction between both drugs, and whether digitalis intoxication ensued.

Method: A descriptive, retrospective study carried out from January 2002 to December 2003 in all inpatients concurrently receiving digoxin and clarithromycin whose serum digoxin concentrations were monitored by the Pharmacy Department's Pharmacokinetics Section.

Results: Twenty-six patients having received digoxin and clarithromycin concurrently during their hospital stay were included in the study. Of these, 12 patients (46.2%) had serum digoxin concentrations above the therapeutic range: 7 received digoxin in doses unsuited for their age and/or renal function, and 2 fell short of the mean period of time considered adequate for an interaction to occur. Therefore, only 3 patients had serum digoxin concentrations above the therapeutic range, probably because of an interaction with clarithromycin, and all three had digitalis intoxication symptoms.

Conclusions: According to the results of our study, 11.5% of patients concurrently receiving digoxin and clarithromycin had serum digoxin concentrations above the therapeutic range because of a likely interaction between these two drugs, with digitalis intoxication ensuing. Thus, we deem it necessary to monitor serum digoxin concentrations in patients receiving clarithromycin.

Key words: Digoxin. Clarithromycin. Digitalis interactions and intoxication.

Bonilla Porras M, Lucena Campillo MA, Delgado Silveira E, Ramallal Jiménez del Llano MC, García Díaz B. Intoxicación digitalica secundaria al tratamiento con claritromicina. *Farm Hosp* 2005; 29: 209-213.

Recibido: 29-11-2004
Aceptado: 25-05-2005

Correspondencia: Macarena Bonilla Porras. Servicio de Farmacia. Hospital Severo Ochoa. Avda. Orellana, s/n. Leganés, Madrid. e-mail: macabonilla@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica, existe poca información sobre la epidemiología de las interacciones farmacológicas, sin embargo algunos estudios establecen que el porcentaje de ingresos hospitalarios debidos a interacciones entre fármacos es mayor del 2,8%¹⁻⁴.

Según la bibliografía, la administración concomitante de digoxina y claritromicina produce un aumento de las concentraciones séricas de digoxina (CSD) en pacientes que ya habían alcanzado el estado estacionario. Se encuentran descritos muchos casos de intoxicación digitálica por tratamiento concomitante con claritromicina⁵⁻¹³, aunque son pocos los estudios que evalúan la interacción entre ambos fármacos sobre un grupo determinado de pacientes¹⁴⁻¹⁶.

No existen datos concretos sobre qué porcentaje de los ingresos hospitalarios debidos a intoxicaciones farmacológicas son causados por intoxicación digitálica; aunque algunos estudios indican que al menos el 2,3% podrían haberse prevenido si no se hubieran prescrito de forma simultánea digoxina y claritromicina¹⁶.

El objetivo del estudio es conocer en nuestro medio el porcentaje de pacientes en tratamiento simultáneo con digoxina y claritromicina que presentaron CSD superiores al rango terapéutico debido a una probable interacción entre ambos fármacos y, como consecuencia, si existió intoxicación digitálica.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo entre enero de 2002 y diciembre de 2003 de todos aquellos pacientes que durante su ingreso hospitalario fueron tratados simultáneamente con digoxina y claritromicina y cuyas CSD fueron monitorizadas por la sección de farmacocinética del servicio de farmacia. El estudio se realizó en un hospital general de 420 camas perteneciente al área IX de salud de la Comunidad de Madrid.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que recibieron digoxina y claritromicina simultáneamente y que no disponían de determinación de CSD posteriores al inicio del tratamiento con claritromicina.

Se recogieron los siguientes datos: sexo, edad, posología de ambos fármacos, duración del tratamiento conjunto y duración e inicio del tratamiento con digoxina, otras posibles interacciones farmacológicas, creatinina sérica (Cr) en miligramos/decilitro (mg/dl) al inicio y al final del tratamiento, y CSD en nanogramos/mililitro (ng/ml) antes y después del tratamiento con ambos fármacos.

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes se obtuvieron de distintas fuentes:

—*Sistema informatizado de prescripción médica para dispensación de medicamentos en dosis unitaria.* Permitted conocer el número de pacientes que habían sido trata-

dos con digoxina y claritromicina durante su ingreso en el periodo de estudio.

—*Base de datos de monitorización.* La sección de farmacocinética del servicio de farmacia, formada por el farmacéutico adjunto responsable del área y un residente, monitorizó de manera rutinaria a los pacientes que llevaban digoxina y claritromicina simultáneamente en su tratamiento. Esa información se recogió en una base de datos que incluía los siguientes campos: número de historia y nombre del paciente, fecha de ingreso, fármaco monitorizado, fecha de inicio y fin del tratamiento, CSD y Cr, y posibles interacciones farmacológicas.

—*Base de datos del laboratorio de bioquímica.* Permitted conocer datos clínicos del paciente como Cr.

—*Historia clínica y base de datos informatizada de los informes de alta.*

La CSD fue determinada por el laboratorio de bioquímica mediante inmunoensayo de inhibición turbidimétrica potenciado con partículas en autoanalizador SYNCHRON CX.Beckman-Coulter®. La extracción analítica se realizó justo antes de la administración de la dosis matinal de digoxina. Se estableció que la CSD estaba dentro del rango terapéutico cuando sus valores estaban comprendidos entre 0,8 a 2 ng/ml. La intoxicación digitálica se consideró cuando CSD era mayor a 2 ng/ml y existían síntomas manifiestos de intoxicación por digoxina como cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, arritmias, bloqueo aurículo-ventricular y/o trastornos de la visión de los colores.

El rango de valores normales de Cr se estableció entre 0,50 y 1,30 mg/dl. Así valores superiores a 1,30 mg/dl podían ser indicativos de una disminución de la función renal.

Se consideraron dosis adecuadas de digoxina para la edad y/o función renal del paciente, dosis menores a 0,25 mg diarios en pacientes con una edad superior o igual a 75 años y/o Cr mayor o igual a 1,30 mg/dl.

RESULTADOS

Se registraron 32 pacientes que habían recibido concomitantemente digoxina y claritromicina durante su estancia hospitalaria. De ellos fueron excluidos 6 pacientes por no disponer de CSD posterior al comienzo del tratamiento con claritromicina. Finalmente, se incluyeron en el estudio 26 pacientes. De ellos, 12 pacientes (46,15%) tuvieron CSD superiores al rango terapéutico y el resto dentro de la normalidad.

Siguiendo el diagrama de flujo de la figura 1, en tan sólo 3 pacientes se podría considerar que el aumento en las concentraciones séricas de digoxina fue debido a la interacción entre ambos fármacos. Las CSD antes y después del tratamiento conjunto se muestran en la figura 2. Dichos pacientes tuvieron síntomas de intoxicación digitálica, lo que supone el 11,5% de los pacientes en tratamiento concomitante con digoxina y claritromicina.

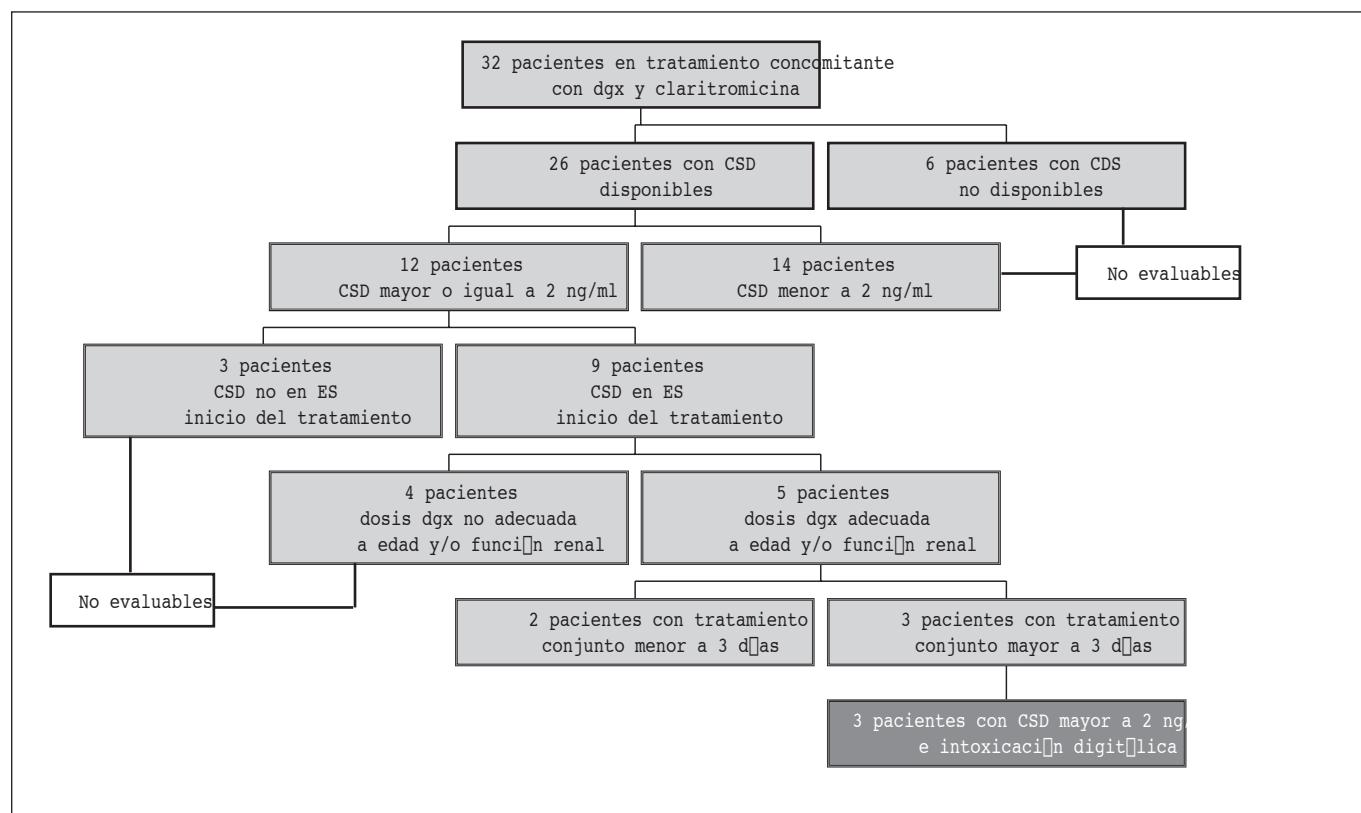


Fig. 1.- Diagrama de flujo de los pacientes del estudio. Dgx: digoxina; CSD: concentración sérica de digoxina; ES: estado estacionario.

DISCUSIÓN

Existen tres mecanismos por los cuales la claritromicina puede elevar las CSD por encima del rango terapéutico¹³. En primer lugar, la digoxina es eliminada por vía renal al ser filtrada por el glomérulo y secretada por las células epiteliales del túbulo renal. Este proceso está mediado por un transportador denominado glicoproteína P^{17,18}. La claritromicina disminuye la excreción renal de digoxina ya que inhibe su transporte transcelular¹⁹; debido a la inhibición de la glicoproteína renal e intestinal, la farmacocinética de la digoxina puede verse afectada al disminuir el aclaramiento de la misma^{15,18}.

Asimismo, el 10% de la población transforma en el intestino el 40% de la dosis de digoxina ingerida en productos reducidos de la digoxina, debido al metabolismo por *Eubacterium lentum*, que tienen sólo un 2-6% de la cardioactividad de la digoxina. La claritromicina es el antibiótico macrólido más activo frente a *E. lentum* causando un aumento de las CSD^{7-9,11,20}.

Por otro lado, la claritromicina, al ser un inhibidor enzimático del citocromo P450, puede producir una elevación de las CSD, ya que un 10-20% de la misma se biotransforma en el hígado a través de dicho sistema⁷. Algunos estudios mencionan la posibilidad de que el aumento del vaciado gástrico producido por los macrólidos contri-

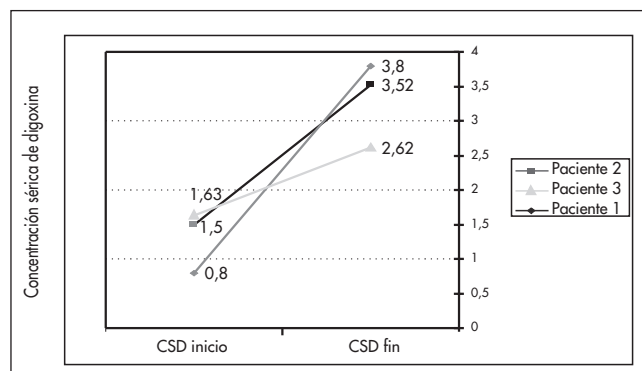


Fig. 2.- CSD antes y después del tratamiento conjunto en los 3 pacientes intoxicados. CSD inicio: concentración sérica de digoxina al inicio del tratamiento conjunto de digoxina y claritromicina; CSD fin: concentración sérica de digoxina al final del tratamiento conjunto con digoxina y claritromicina.

buye a aumentar la biodisponibilidad de la digoxina^{7,11}; sin embargo, esto es poco probable debido a que otros fármacos procinéticos provocan justamente el efecto contrario.

En un estudio observacional prospectivo realizado en España sobre 7 pacientes con tratamiento conjunto, existió un aumento de las CSD en todos los casos tras 5-7 días

de tratamiento concomitante, pero sólo uno de los pacientes desarrolló signos de toxicidad¹⁶. En nuestro estudio valoramos la posible interacción entre digoxina y claritromicina en 26 pacientes.

De ellos, 12 (46,2%) tuvieron CSD superiores a 2 ng/ml, y el resto dentro de la normalidad. Para conocer si realmente la causa del incremento de las CSD fue la interacción entre digoxina y claritromicina, hay que descartar otras posibles causas como si la dosis de digoxina es la adecuada para la edad y/o función renal, posibles interacciones con otros fármacos o si la CSD había alcanzado el estado estacionario previo a la administración de claritromicina (Fig. 1).

Por otro lado, hay que tener en cuenta que el rango terapéutico que se utiliza para considerar la toxicidad de la digoxina es sólo una guía ya que existen factores como la hipopotasemia o hipomagnesemia que pueden predisponer a toxicidad con CSD por debajo de 2 ng/ml²¹.

La dosis de digoxina debe ser adecuada a la edad y/o función renal del paciente. En nuestro medio se comprobó como un tercio de los pacientes mayores de 75 años se intoxicaban con dosis diarias de digoxina de 0,25 mg²². Asimismo, los pacientes con una función renal alterada presentan una disminución importante de la eliminación de digoxina, por lo que es necesario un ajuste de dosis.

De los 12 pacientes con CSD > 2 ng/ml, 3 no habían alcanzado el estado estacionario en el momento de inicio del tratamiento con claritromicina, por tanto, no son evaluables. En 4 pacientes de los 9 restantes excluimos como posible causa del aumento de las CSD la interacción con claritromicina debido a que la dosis de digoxina que recibían era demasiado alta para su edad y/o función renal, siendo esta la causa más probable.

Una Cr mayor de 1,30 mg/dl no causaría por sí misma concentraciones por encima del rango terapéutico si la dosis de digoxina es la adecuada.

Según la literatura, la intoxicación digitálica puede observarse tras 3-17 días de tratamiento concomitante¹³. Dos de los pacientes con CSD > 2 ng/ml y dosis adecuada podrían ser excluidos debido a que la duración del tratamiento conjunto con ambos fármacos no supera los 2 días.

Por tanto, de los 26 pacientes en tratamiento con digoxina y claritromicina incluidos en nuestro estudio en sólo 3 podría afirmarse que la probable causa del aumento de las CSD es la interacción con la claritromicina produciendo, en estos casos, la intoxicación digitálica del paciente, lo que supone un 11,5% de los pacientes expuestos a digoxina y claritromicina simultáneamente. Las CSD antes y después del tratamiento conjunto se muestran en la figura 2.

Dichos pacientes se describen a continuación:

—*Paciente 1:* mujer de 87 años y 61 kg de peso con historia de insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal crónica que ingresa por dolor torácico. Se inició tratamiento con digoxina a dosis de 0,1 mg (dosis ajustada a su edad y función renal) y verapamilo 160 mg al día

(resto de medicación sin interés). Al alta presentaba una Cr de 1,53 mg/dl y nivel de digoxina de 0,8 ng/ml (tras 3 días de tratamiento con digoxina) y el tratamiento pautado fue el descrito anteriormente. Cinco días después comenzó a referir malestar general, diarrea, somnolencia, pérdida de apetito y tos con expectoración blanquecina, por lo que su médico de atención primaria le pautó claritromicina 250 mg cada 12 horas por vía oral. Tras 10 días de tratamiento concomitante con digoxina y claritromicina la paciente comenzó con náuseas y vómitos. Dos días después ingresa con hipotensión, muy mal estado general, náuseas, vómitos y en el electrocardiograma se objetivaba bradiarritmia por fibrilación auricular con respuesta ventricular lenta a 40 latidos por minuto que no remitió tras la administración de atropina, revirtiendo a ritmo sinusal tras la administración de isoprenalina. La CSD al ingreso fue de 3,8 ng/ml y Cr 2,00 mg/dl. El diagnóstico fue intoxicación digitálica desencadenada por interacción con claritromicina. Podemos considerar menos probable la interacción entre digoxina y verapamilo como causa principal de la intoxicación ya que, según la literatura, la interacción se establece a los 2-7 días de iniciar el tratamiento concomitante, produciéndose la interacción máxima a los 14 días aproximadamente²³; en nuestro caso, los signos de intoxicación digitálica aparecieron a los 20 días del tratamiento conjunto con digoxina y verapamilo.

—*Paciente 2:* mujer de 87 años y 50 kg de peso con miocardiopatía hipertensiva en fibrilación auricular crónica en tratamiento con trandolapril, furosemida, acenocumarol y digoxina (0,1 mg diario por vía oral) que ingresó por neumonía. La CSD al ingreso fue de 1,5 ng/ml y Cr 1,31 mg/dl (sin apenas modificarse durante la hospitalización). Al ingreso se aumentó la dosis de digoxina a 0,15 mg/día y comenzó con 1.000 mg de claritromicina oral al día manteniéndose igual el resto de la medicación.

Después de 11 días de tratamiento conjunto, la CSD fue 3,52 ng/ml, que se manifestó en la paciente a partir del séptimo día de tratamiento con cefalea, dolor y malestar generalizados que mejoró tras la interrupción del tratamiento con digoxina y claritromicina. La posible interacción entre digoxina y furosemida se podría descartar como causa de la intoxicación digitálica debido a que ambos fármacos eran parte de su tratamiento habitual y la digoxinemia al ingreso se encontraba dentro del rango terapéutico.

—*Paciente 3:* varón de 74 años y 70 kg de peso con cardiopatía isquémica crónica y fibrilación auricular paroxística sin tratamiento con digoxina que ingresó por neumonía, por lo que comenzó tratamiento con claritromicina oral 1.000 mg al día (resto de medicación sin interés). La Cr en el momento del ingreso fue de 1,60 mg/dl y se mantuvo estable durante la estancia hospitalaria. Al quinto día del ingreso, debido a un episodio de fibrilación auricular paroxística, se le administró una dosis de choque de digoxina intravenosa de 0,75 mg; tras lo cual, comienza tratamiento con digoxina oral 0,15 mg al día.

La CSD después de la dosis de choque fue de 1,63 ng/ml. A los nueve días de tratamiento concomitante el paciente presentó una CSD de 2,62 ng/ml, por lo que se suspendió la administración de digoxina. La intoxicación digitálica se manifestó a partir del quinto día del tratamiento conjunto con digoxina y claritromicina como diarrea líquida, sin productos patológicos y con cultivo y toxina de *Clostridium difficile* negativo, y que cedió al cuarto día de la suspensión de la digoxina.

Según los resultados de nuestro estudio podemos

afirmar que la interacción entre la digoxina y claritromicina se produce en nuestro medio y puede llegar a tener como consecuencia clínica la intoxicación digitálica. De 26 pacientes en tratamiento concomitante con digoxina y claritromicina, un 46,15% tuvieron CSD superiores a 2 ng/ml y un 11,5% probablemente se intoxicaron debido a la interacción entre ambos fármacos. Por ello consideramos necesaria la monitorización de las CSD en pacientes tratados con digoxina y claritromicina.

Bibliografía

1. Jankel CA, Fitterman LK. Epidemiology of drug-drug interactions as a cause of hospital admissions. *Drug Saf* 1993; 31: 1077-9.
2. Prince BS, Goetz CM, Rihn TL, Olsky M. Drug-related emergency department visits and hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 1696-700.
3. Shapiro LE, Shear NH. Drug-drug interactions: how scared should we be? *CMAJ*. 1999; 161: 1266-7.
4. Stanton LA, Peterson GM, Rumble RH, Cooper GM, Polack AE. Drug-related admissions to an Australian hospital. *J Clin Pharm Ther* 1994; 19: 341-7.
5. Brown BA, Wallace RJ, Jr., Griffith DE, Warden R. Clarithromycin-associated digoxin toxicity in the elderly. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 92-3.
6. Ford A, Smith LC, Baltch AL, Smith RP. Clarithromycin-induced digoxin toxicity in a patient with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1051-2.
7. Gooderham MJ, Bolli P, Fernández PG. Concomitant digoxin toxicity and warfarin interaction in a patient receiving clarithromycin. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 796-9.
8. Guerriero SE, Ehrenpreis E, Gallagher KL. Two cases of clarithromycin-induced digoxin toxicity. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 1035-7.
9. Laberge P, Martineau P. Clarithromycin-induced digoxin intoxication. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 999-1002.
10. Midoneck SR, Etingin OR. Clarithromycin-related toxic effects of digoxin. *N Engl J Med* 1995; 333: 1505.
11. Nawarskas JJ, McCarthy DM, Spinler SA. Digoxin toxicity secondary to clarithromycin therapy. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 864-6.
12. Nordt SP, Williams SR, Manoguerra AS, Clark RF. Clarithromycin induced digoxin toxicity. *J Accid Emerg Med* 1998; 15: 194-5.
13. Xu H, Rashkow A. Clarithromycin-induced digoxin toxicity: a case report and a review of the literature. *Conn Med* 2001; 65: 527-9.
14. Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289: 1652-8.
15. Rengelshausen J, Goggelmann C, Burhenne J, Riedel KD, Ludwig J, Weiss J, et al. Contribution of increased oral bioavailability and reduced nonglomerular renal clearance of digoxin to the digoxin-clarithromycin interaction. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56: 32-8.
16. Zapater P, Reus S, Tello A, Torrus D, Pérez-Mateo M, Horga JF. A prospective study of the clarithromycin-digoxin interaction in elderly patients. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 601-6.
17. Juurlink DN, Ito S. Comment: clarithromycin-digoxin interaction. *Ann Pharmacother* 1999; 13: 1375-6.
18. Tanaka H, Matsumoto K, Ueno K, Kodama M, Yoneda K, Katayama Y, et al. Effect of clarithromycin on steady-state digoxin concentrations. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 178-81.
19. Wakasugi H, Yano I, Ito T, Hashida T, Futami T, Nohara R, et al. Effect of clarithromycin on renal excretion of digoxin: interaction with P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 123-8.
20. Bizjak ED, Mauro VF. Digoxin-macrolide drug interaction. *Ann Pharmacother*. 1997; 31: 1077-9.
21. González Pérez P, Lázaro Fernández E, Cuenca Boy R, Rodríguez Padial L. La digoxina, hoy. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2003; 27: 115-23.
22. García B, Lacambra C, Torres R. Niveles séricos de digoxina con dosis de 0,25 mg/día en pacientes mayores de 75 años [Abstract]. *An Med Interna*, 1999; VII Congreso de Sociedad Madrid-Castilla La Mancha de Medicina Interna, 57.
23. Klein H, Lang R, Wiss E, Di Segni E, Libhaber C, Guerrero J, et al. The influence of verapamil on serum digoxin concentration. *Circulation* 1982; 65: 998-1003.