

## Riesgo cardiovascular con el uso de azitromicina

### Cardiovascular risk with the azitromicina use

Dra. C. Loipa Galán Martínez,<sup>I</sup> MSc. Rafael Damián Souto Cárdenas,<sup>II</sup>  
Dra. C. Suria Valdés García <sup>III</sup>

<sup>I</sup> Departamento de Investigaciones. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL). Universidad de La Habana. La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Departamento de Investigaciones, Facultad de Ciencias Médicas "10 de octubre". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

---

La azitromicina es un antibiótico macrólido semisintético de amplio espectro y de uso bien frecuente en la población mundial, indicado para el tratamiento de diferentes enfermedades infecciosas.<sup>1</sup>

Existen varios reportes del riesgo cardiovascular asociado al uso de azitromicina y aún no existen estudios convincentes del mecanismo molecular de este efecto.<sup>1,2</sup>

Un gran número de medicamentos se retiran del mercado por producir reacciones adversas cardiovasculares fatales, de ahí la importancia de comprender los mecanismos moleculares de la acción cardiovascular de los fármacos en desarrollo o de los que se comercializan en el mercado farmacéutico y más aún, aquellos de uso frecuente por la población.

En el año 2011 la Administración de Alimentos y Medicamentos, (*Food and Drug Administration*, FDA), la agencia reguladora de los Estados Unidos revisó la información ofrecida en la etiqueta de los antibacterianos macrólidos, relacionada con la prolongación del intervalo QT y las arritmias cardiovasculares del tipo *Torsades de Pointes* (TdP), que incluye la nueva información acerca del riesgo de prolongación del intervalo QT, que parece ser bajo.<sup>3</sup> Posteriormente, el 17 de mayo

de 2012 al revisar la publicación de un artículo de Ray y colaboradores, la FDA advirtió a los profesionales de la salud que el antimicrobiano azitromicina, puede causar un ritmo cardíaco irregular potencialmente fatal en algunos pacientes, en función del estudio publicado por estos autores, sobre un pequeño aumento de la mortalidad y el riesgo de muerte en personas tratadas durante 5 días con azitromicina en comparación con las personas tratadas con amoxicilina, ciprofloxacino, o ningún fármaco.<sup>4</sup> Desde el año 2012, la FDA hizo una advertencia en el etiquetado de los medicamentos que contenían azitromicina, basado en evidencias previas que indicaban riesgo cardiovascular asociado a su uso.

Por otra parte, el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la Vigilancia Farmacéutica Internacional radicado en *Uppsala, Suecia (World Health Organization Collaborating Centre, The Uppsala Monitoring Centre for International Drug Monitoring)*, posee un registro de 100 casos con prolongación del segmento QT y unos 65 casos con TdP asociados al uso de azitromicina.<sup>5</sup>

El 12 de marzo de 2013 la FDA advirtió al público que la azitromicina (Zitromax o Zmax) puede causar cambios anormales en la actividad eléctrica del corazón y provocar un ritmo cardíaco irregular y potencialmente fatal. Los pacientes con mayor peligro de presentar este trastorno son los que presentan factores de riesgo como la prolongación del intervalo QT, un nivel bajo de potasio o magnesio en sangre, un ritmo cardíaco más lento de lo normal o el uso de ciertos medicamentos utilizados para el tratamiento del ritmo cardíaco anormal o arritmia. Este comunicado se hace público como resultado dos estudios, uno conducido por investigadores médicos y otro ejecutado por el fabricante del medicamento, donde se evaluó el potencial de la azitromicina a causar cambios anormales en la actividad eléctrica del corazón.<sup>5</sup>

Anteriormente ya existían reportes sobre la prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas asociadas con el uso de azitromicina, referidos por Matsunaga y colaboradores en el 2003<sup>6</sup> y por Huang y colaboradores en el 2007.<sup>7</sup>

El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, durante los años 2003 al 2012,<sup>8</sup> no recibió notificaciones espontáneas de reacciones adversas cardiovasculares con desenlace fatal, ni de prolongación del segmento QT, ni casos con TdP; sin embargo, se notificaron reacciones adversas cardiovasculares asociadas a la azitromicina, principalmente moderadas, que obligaron suspender el tratamiento. Las palpitaciones y las taquicardias referidas como reacciones adversas cardiovasculares con el uso de azitromicina,<sup>8</sup> pueden estar determinadas por algún tipo de arritmia en particular, incluso son signos clínicos típicos de una prolongación del intervalo QT o de una arritmia del tipo TdP y son signos frecuentes e inespecíficos.

Es importante señalar, que los estudios descriptivos por notificación espontánea son útiles para detectar efectos adversos anteriormente no descritos, pero poseen limitaciones. En el caso de reacciones adversas cardiovasculares, pueden notificarse arritmias sin poseer un registro electrocardiográfico que defina el tipo de arritmia o que pueda confirmar una prolongación del intervalo QT. Puede existir también, una infranotificación o una notificación selectiva de la reacción adversa. El método de notificación espontánea puede ser útil para generar una hipótesis, pero no para confirmarla, ni para cuantificar los riesgos de las reacciones adversas.

Otro estudio publicado en el año 2013 por Svanström y colaboradores<sup>9</sup> concluye que el uso de azitromicina no incrementa la mortalidad cardiovascular en la población general, pero estas conclusiones no concuerdan con los datos analizados en el artículo, pues aún así, en esta publicación los autores resaltan el riesgo

potencial de la prolongación del segmento QT con el uso de antibióticos macrólidos y enfatizan sobre la precaución de su uso en pacientes con condiciones cardiovasculares preexistentes. Mortensen y colaboradores en 2014,<sup>10</sup> encontraron que el uso de azitromicina en pacientes ancianos hospitalizados con neumonía estuvo asociado con un menor riesgo de mortalidad y con un riesgo ligeramente mayor de eventos cardíacos como infarto del miocardio, pero enfatizan el beneficio neto del uso de azitromicina en estos pacientes.

Por otra parte, ensayos clínicos aleatorizados realizados con anterioridad, donde se utiliza la azitromicina para prevenir eventos cardíacos en pacientes con enfermedad coronaria (cardiopatía isquémica) en el tratamiento de miocarditis provocada por *Chlamidia pneumoniae*, no reportan reacciones adversas cardiovasculares asociadas al uso de azitromicina.<sup>11,12</sup>

Los estudios preclínicos del mecanismo molecular de acción cardiovascular de azitromicina reportados hasta el momento, no demuestran el potencial proarrítmico de este fármaco. Sin embargo, mostró ser un débil bloqueador del canal de potasio hERG cardíaco, está ampliamente reconocido que existe una fuerte correlación entre la prolongación del intervalo QT y la inhibición farmacológica del canal de potasio cardíaco hERG.<sup>1</sup> No existen referencias de las acciones de la azitromicina sobre otros canales iónicos cardíacos que también podrían ser los responsables de las reacciones adversas cardiovasculares asociadas al uso de este fármaco.

Ningún estudio refiere conclusiones convincentes de la seguridad del uso de azitromicina, por lo que se necesitan mejores evidencias, sobre todo, en la población general que no tengan otros riesgos cardiovasculares asociados.

Esto refuerza la necesidad de prescribir antimicrobianos solo cuando existan claras evidencias de que los beneficios son mayores que los riesgos y con respecto a la azitromicina se deben tener precauciones cuando existen riesgos cardiovasculares adicionales en determinados pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hancox JC, Hasnain M, Vieweg WV, Breden Crouse EL and Baranchuk A. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: A narrative review based on the study of case reports. *Ther Adv Infect Dis.* 2013; 1(5): 155-65.
2. Maisch NM, Kochupurackal JG, Sin J. Azithromycin and the risk of cardiovascular complications. *J. Pharm. Pract. Oct.* 2014; 27(5): 496-500.
3. Food and Drug Administration. FDA Statement regarding azithromycin (Zithromax) and the risk of cardiovascular death. [Citado: 8 de abril de 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372.htm>
4. Ray W, Murray K, Hall K, Arbogast P and Stein C. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012; 366: 1881-90.
5. Food and Drug Administration (2013) FDA Drug Safety Communication: azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. [citado: 16 abril 2013]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm>

6. Matsunaga N, Oki Y, Prigollini A. A case of QT-interval prolongation precipitated by azithromycin. *N Z Med J.* 2003;116(1185):U666.
7. Huang BH, Wu CH, Hsia CP, Yin Chen. Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2007;30(12):1579-82.
8. Alfonso I, Calvo DC, Jiménez G, Lara C, Broche L. Azitromicina y efectos cardiovasculares notificados al Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. *Rev Cubana Farm.* 2014;48(3). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol48\\_3\\_14/far17314.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol48_3_14/far17314.htm)
9. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2013;368(18):1704-12.
10. Mortensen EM, Halm EA, Pugh MJ, Copeland LA, Metersky M, Fine MJ, et al. Association of azithromycin with mortality and cardiovascular events among older patients hospitalized with pneumonia. *JAMA.* 2014;311(21):2199-2208.
11. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, Allen A, Trehan S, Nielson C, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection: the Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with *Chlamydia* (ACADEMIC) study. *Circulation.* 1999;99(12):1540-7.
12. O'Connor CM, Dunne MW, Pfeffer MA, Muhlestein JB, Yao L, Gupta S, et al. Investigators in the WIZARD Study. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events: the WIZARD study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(11):1459-66.

Recibido: 10 de junio de 2015.

Aprobado: 26 de junio de 2015.

*Loipa Galán Martínez.* Departamento de Investigaciones, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Calle 17 No. 702 entre A y Paseo, Vedado, C.P. 10400, La Habana, Cuba. Teléfonos: 7 838 6164-68. Correo electrónico: [loipa@infomed.sld.cu](mailto:loipa@infomed.sld.cu).