



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE CUBA
Dirección de Medicamentos y Tecnología Médica

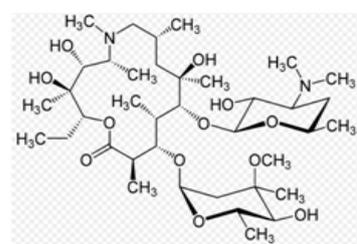
DEPARTAMENTO DE FARMACOEPIDEMIOLOGIA
Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia.

Comunicación de riesgo a profesionales sanitarios
“Azitromicina y riesgo de muerte cardiovascular en Cuba”

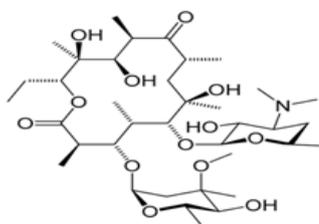
Alerta No 15 del Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

Julio, 2013

La azitromicina, es un antibacteriano macrólido semisintético, primer miembro de una clase designados químicamente como azálidos. Su denominación como macrólido proviene de su estructura, al estar constituido por un anillo de lactosa macrocíclico formado por varios miembros, al que se unen uno o más desoxiazúcares. La diferencia entre los compuestos de esta familia precisamente va a estar dada por la cantidad de átomos que componen la molécula, la azitromicina tiene 15 (figura 1). Posee otras propiedades químicas como: poca solubilidad en agua, aspecto cristalino blanco comportamiento como de base débil que se inactiva en medio ácido, por lo que se presenta en forma de sal o éster, más resistentes a los ácidos, y sus presentaciones orales tienen una cubierta entérica para protegerlos de la acción de los ácidos a nivel del estómago¹.



AZITROMICINA



ERITROMICINA

Figura 1. Estructura química de la azitromicina y eritromicina.

Actúa mediante la inhibición de la síntesis de proteínas bacteriana al unirse a la subunidad 50S ribosomal y evita la translocación de péptidos².

En líneas generales, los macrólidos son activos contra distintos microorganismos: cocos y bacilos grampositivos y algunos gramnegativos, microorganismos de crecimiento intracelular o yuxtacelular, además protozoos como *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y *Plasmodium* son moderadamente sensibles²

Posee una rápida absorción por vía oral. Se distribuye ampliamente en todo el cuerpo. Es metabolizada por enzimas del sistema microsómico hepático citocromo P-450 (CYP3A4). La vida media y el valor sérico máximo tienden a incrementarse si se administran dosis altas o múltiples, probablemente por saturación del metabolismo hepático. Su tiempo de vida media es de 12 horas y en los tejidos es mayor de dos días.

Se ioniza en medio ácido y al ser una base débil; la forma ionizada no difunde a través de la membrana lipídica y queda atrapada en el fagolisosoma. La concentración intracelular de la azitromicina es particularmente elevada y persistente, en parte debido a que posee dos grupos básicos en lugar de uno, como ocurre con el resto de los macrólidos. Estas características hacen que mantenga concentraciones intracelulares elevadas durante más de 7 días después de la última dosis, con una concentración sérica simultánea indetectable, lo que permite acortar a 3-5 días la duración del tratamiento². La mayor parte del fármaco absorbido se elimina por la bilis en forma de metabolitos y producto activo, su concentración biliar es mayor que la sérica. Menos del 10% se elimina en forma activa por la orina. No requiere ajustes de dosis en la insuficiencia renal o la insuficiencia hepática².

Se encuentra indicada para infecciones del tracto respiratorio de leve a moderada intensidad: neumonía adquirida en la comunidad, exacerbaciones bacterianas agudas en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, faringitis, sinusitis, otitis media, infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones genitales no complicadas por clamidias, uretritis no gonocócica y para el tratamiento combinado y prevención de complejo *M. avium* en pacientes inmunocomprometidos., así como en la enfermedad de los legionarios³.

En el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba, se reportan como reacciones adversas frecuentes las náuseas, vómitos, diarreas y dolor abdominal. Ocasionales del tipo palpitaciones, dolor torácico, dispepsia, flatulencia, melena, vaginitis, moniliasis, vértigo, cefalea, somnolencia, fatiga, ansiedad, agitación, hiperactividad, convulsiones, neutropenia leve, nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda, artralgia y fotosensibilidad. El íctero colestásico, el angioedema, las reacciones alérgicas, la decoloración de la lengua, las alteraciones del gusto y la insuficiencia hepática son del tipo de reacciones adversas raras³. Como grupo farmacológico se han asociado con efectos cardiovasculares, como la prolongación del intervalo QT, trastornos del ritmo que pueden ser fatales. El efecto puede potenciarse con los antiarrítmicos de clase Ia y III (ej.

quinidina, procainamida, disopiramida), la terfenadina, el astemizol y con la hipomagnesemia e hipopotasemia. Se han descrito 3 casos, en una cohorte retrospectiva, de muerte súbita cardíaca en pacientes que tomaban de forma concomitante eritromicina oral e inhibidores del citocromo P450, específicamente la isoenzima 3A (CYP3A)².

La Dirección de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, siglas en Inglés) 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 en la revista New England Journal of Medicine el 17 de mayo de 2012, 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 fármaco⁴.

Anteriormente, en el año 2011, la FDA revisó la información de etiquetado de antibacterianos macrólidos relacionado con prolongación del intervalo QT y Torsión de Puntas (TdP), incluyendo la nueva información acerca del riesgo de prolongación del intervalo QT, que parece ser bajo. El Centro Colaborador de OMS para la vigilancia farmacéutica internacional radicado en Uppsala, posee un registro de 100 casos con prolongación del segmento QT y unos 65 casos con Torsade de Pointes⁵.

La FDA añadió que los médicos deben tener precaución al administrar el antimicrobiano en pacientes con esta enfermedad o factores de riesgo como los niveles bajos de potasio o magnesio, un ritmo del corazón más lento de lo normal o personas que consumen medicamentos utilizados para tratar los ritmos cardíacos anormales o arritmias^{5, 6}.

En consecuencia, se recomienda que los pacientes con tratamiento de azitromicina no deban dejar de consumirla sin antes consultar a su profesional de la salud. Los prescriptores deben ser conscientes del potencial de prolongación del intervalo QT y arritmias cardíacas cuando se indiquen los macrólidos, así como reportar todos los eventos de prolongación del QT y/o mortalidad cardiovascular durante el tratamiento al Sistema Nacional de Farmacovigilancia⁷.

Cuba cuenta en el Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) con la azitromicina 200 mg solución oral, 250 mg por 6 cápsulas y 500 mg por 3 tabletas⁸. Teniendo en cuenta la alerta internacional existente se realiza consulta a la base de datos nacional de Farmacovigilancia desde el año 2003 hasta el año 2012, con el fin de identificar y caracterizar reacciones adversas cardiovasculares a la azitromicina reportadas en ese periodo.

Resultados

Se recibieron 1 960 reportes de reacciones adversas a la azitromicina en el periodo de estudio de las cuales 96 se correspondieron con reacciones adversas cardiovasculares para un 4,9 % del total de reportes a este fármaco.

En la tabla 1 se muestra el reporte por año de las reacciones adversas a este antimicrobiano.

Tabla 1. Distribución de las reacciones adversas a la azitromicina según año de reporte. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012.

Año de reporte	Total de reportes de RAM	Reportes de reacciones adversas por azitromicina		Reportes de reacciones adversas cardiovasculares por azitromicina	
		No	%*	No	%**
2003	12 601	133	1,5	12	9,0
2004	7 063	61	0,7	4	6,5
2005	7 025	75	1,1	8	10,7
2006	8 261	116	1,4	6	5,2
2007	6 929	114	1,6	7	6,1
2008	7 203	148	2,1	9	6,1
2009	8 053	174	2,2	6	3,5
2010	13 418	214	1,6	4	1,9
2011	21 895	353	1,6	12	3,4
2012	31 133	572	1,8	28	4,9
Total	123 581	1 960	1,6	96	4,9

Fuente: Base de datos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

*por ciento respecto al total de reportes de reacciones adversas por año

**por ciento respecto al total de reportes de reacciones adversas a la azitromicina por año.

En los 96 reportes de reacciones adversas cardiovasculares predominó el sexo femenino 53 notificaciones/55,2%. Con relación a la edad el 75% de los reportes ocurrieron entre los 16 y 60 años de edad, seguido por el grupo entre 0 a 15 años con 13 reportes (13,6%) y por último los mayores de 60 años con un 11,4%.

Al analizar la procedencia de los reportes, predominaron aquellos de la atención primaria de salud (88,6%), no encontrándose reportes de la atención terciaria.

En la tabla 2 se muestran los tipos de reacciones adversas cardiovasculares reportadas, las palpitations representaron el 44,8% (43 casos), seguidos de la taquicardia y el dolor torácico en un 17,7% y 13,6%, respectivamente.

Tabla 2. Distribución de las reacciones adversas cardiovasculares a la azitromicina según tipo. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012.

Tipos de RAM notificadas	No	%
Palpitaciones	43	44,8
Taquicardia	17	17,7
Dolor torácico	13	13,6
Hipotensión arterial	12	12,5
Hipertensión arterial	5	5,2
Otras	6	6,2
Total	96	100

Fuente: Base de datos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia

La severidad en la mayor parte de estos reportes fue evaluada como moderada (65 reportes/67,7%), 30 reportes fueron leves (31,3%) y un paciente pediátrico presentó una reacción adversa grave (1,0%) con un cuadro de cianosis (reacción principal) acompañado por edema, taquicardia, tos y frialdad, valorada como una reacción de hipersensibilidad. No se reportó ninguna reacción adversa mortal de tipo cardiovascular.

En cuanto a la causalidad predominaron las reacciones probables en 69 pacientes (71,9%), seguidas de las posibles 15 reportes (15,6%), condicionales en 10 pacientes (10,4%), y 2 reportes se interpretaron como definitivas lo cual representó el 2,1%.

La mayoría de las reacciones están descritas en la literatura como ocasionales (58 reportes/60,4%) dadas por las palpitaciones, dolor torácico y la fatiga, las reacciones raras representaron el 20,8% (20 reportes) del tipo taquicardia y otras arritmias. En el caso de las reacciones no descritas 18 reportes (18,8%) estuvieron representadas por pacientes con hipotensión e hipertensión arterial.

Con respecto a la indicación del tratamiento en los pacientes que presentaron reacciones adversas cardiovasculares, el 78,1% fue adecuado (75 pacientes) donde predominaron las prescripciones a pacientes con faringoamigdalitis (32,3 %), seguido de 16 pacientes con bronconeumonía bacteriana (16,7%), y 11,5 % pacientes con diagnóstico de vaginosis bacteriana. En 21 pacientes (21,9%) la indicación fue inadecuada, no acorde a lo referido en el Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba, donde se puede citar la sepsis urinaria, bronquitis aguda y fiebre sin especificar causa dentro de las más frecuentes.

La dosis diaria también fue evaluada, en el 92,7 % de los pacientes la dosis diaria prescrita fue correcta, predominó el esquema de 500 mg diarios en 63 pacientes (65,6 %), seguido de la toma diaria de 250 mg en 17 pacientes (17,7%). Llama la atención que en 13 pacientes se indicó una dosis de 1 gramo (13,6%), en seis de ellos se correspondieron con tratamiento de dosis única para vaginosis bacteriana por lo cual se consideró adecuado, sin embargo en 7 pacientes (7,3%)

fue prescrito para el tratamiento de enfermedades como la sepsis de herida quirúrgica e infecciones respiratorias agudas (IRA) complicadas para lo cual no está aprobada esta dosis en el Formulario Nacional de Medicamentos.

Al analizar la duración del tratamiento en los pacientes con RAM cardiovasculares en solo dos pacientes el tratamiento fue mayor de 5 días (2,1%) con diagnóstico de sepsis de la herida quirúrgica e IRA complicada siendo consideradas estas prescripciones inadecuadas.

El análisis de la evitabilidad se muestra en la tabla 3, donde las reacciones adversas cardiovasculares evitables representaron un 31,3% y el motivo de evitabilidad que predominó fue la indicación inadecuada en un 70 %. Durante el análisis no se encontraron reacciones adversas cardiovasculares evitables como consecuencia de interacción medicamentosa.

Tabla 3. Reacciones adversas cardiovasculares a la azitromicina según evitabilidad.

Evitabilidad de la RAM	No	%
No evitable	66	68,7
Evitable	30	31,3
Motivos de evitabilidad		
Indicación inadecuada	21	70
Pauta terapéutica Inapropiada	9	30

Fuente: Base de datos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia

Conclusión

En el Sistema Cubano de Farmacovigilancia no se han reportado reacciones adversas cardiovasculares con desenlace fatal en personas tratadas con azitromicina, tampoco existen reportes de prolongación del segmento QT y de Torsade de Pointes. No obstante se ha demostrado la presencia de reacciones adversas cardiovasculares, fundamentalmente moderadas a este fármaco, que han obligado a suspender el tratamiento. La tercera parte de ellas se podrían haber evitado. En pocos casos el uso del medicamento fue por más de 5 días, considerándose inadecuado. No existe la necesidad de extender el tratamiento debido a las características farmacocinéticas descritas para el fármaco.

Se recomienda prestar atención especial a la detección de los síntomas y signos que puedan sugerir prolongación del segmento QT, Torsade de Pointes y/o mortalidad cardiovascular durante el tratamiento con este medicamento y reportar todas las reacciones al Sistema de Farmacovigilancia.

Bibliografía:

- ¹ González Piñera JG, et al. Macrólidos. ACTA MEDICA 1998; 8(1):71-4
- ² Cobos-Trigueros N, et al. Macrólidos y cetólidos. Enferm Infecc Microbiol Clin.2009;27(7):412-418
- ³ Colectivo de autores. Formulario Nacional de Medicamentos. CDF-MINSAP. Cuba 2011. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/formulario_medicamentos/indice_p.htm
- ⁴ WA Ray et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med [serie en Internet]. 2012[citado 16 abril 2013]; 366: [aprox.1 p.]. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1003833>
- ⁵ FDA Statement regarding azithromycin (Zithromax) and the risk of cardiovascular death. [Internet] FDA 2012. [citado 16 abril 2013]Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372.htm>
- ⁶ Azithromycin (Zithromax or Zmax): Drug Safety Communication - Risk of Potentially Fatal Heart Rhythms. [Internet] FDA 2013. [citado 16 abril 2013]Disponible en: <http://www.fda.gov/>
- ⁷Alerta Sanitaria Azitromicina. [Internet] Chile 2012. . [actualizado julio 2012, citado 16 abril 2013]Disponible: <http://www.portaleami.org/redAlertas/documentos/220812155640.pdf>
- ⁸ Ministerio de Salud Pública. Cuadro básico de medicamentos de Cuba. . [Internet] CDF-MINSAP. Cuba 2012. . [citado 16 abril 2013] Disponible en: <http://articulos.sld.cu/cdfc/2012/06/21/cuadro-basico-de-medicamentos-2012/>