



Informe 01/2018. CM-AEP

15 de febrero de 2018

DOCUMENTO TÉCNICO: INFORME DEL COMITÉ DE MEDICAMENTOS DE LA AEP SOBRE EL RIESGO DE ARRITMIAS GRAVES ASOCIADAS AL USO DE AZITROMICINA.

Autores: Roi Piñeiro Pérez¹, Lourdes Cabrera García¹, Ana Siles Sánchez-Manjavacas², Cristina Calvo Rey¹, Cecilia Martínez Fernández-Llamazares³, Juan Bravo Acuña³, Enrique A. Criado Vega³, María José Mellado Peña³.

Revisado por Belén Rodríguez Marrodan¹ y Henar Rojo Sombrero².

¹Integrantes del CM-AEP.

²Antiguos integrantes del CM-AEP.

³Experta externa en cardiología infantil. Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPCC).

Resumen y antecedente de la situación:

La azitromicina es un antibiótico semisintético que pertenece al grupo de los macrólidos de segunda generación. Su mayor estabilidad, penetración y espectro de acción con respecto a la eritromicina lo convierte en uno de los antimicrobianos más prescritos en la actualidad para el tratamiento de diversas infecciones en niños¹.

En mayo de 2012, la prestigiosa revista científica *The New England Journal of Medicine* (NEJM) publicó un artículo firmado por Ray et al², en el que se constataba un discreto aumento en fallecimientos de etiología cardiovascular, así como de cualquier otra causa, en pacientes tratados con pautas cortas de azitromicina durante 5 días, comparado con el uso de otros antibióticos como amoxicilina o ciprofloxacino, o con individuos que no habían recibido ningún tratamiento. Se trataba de un estudio de cohortes realizado en adultos de 30 a 74 años, sin patología de base ni uso concomitante con otros fármacos proarrítmicos, que habían recibido la medicación entre 1992 y 2006. El riesgo de mortalidad cardiovascular con el uso de azitromicina fue más pronunciado en pacientes con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, tales como hábito tabáquico, obesidad y/o vida sedentaria. Los autores no sugirieron en el manuscrito ninguna recomendación específica sobre cambios en la dosificación y/o indicaciones terapéuticas de la azitromicina.

En marzo de 2013, la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos, emitió un comunicado³ sobre dicho riesgo cardiovascular, especificando claramente que la azitromicina puede producir cambios en la actividad eléctrica del corazón y dar lugar a ritmos cardíacos anormales (arritmias graves, incluso *Torsade de pointes*), y que el riesgo es mayor en pacientes con factores de riesgo conocidos como: insuficiencia cardíaca grave, hipopotasemia no compensada y/o hipomagnesemia, bradicardia (< 50 lpm), prolongación de intervalo QT documentado o cuando se administre de forma conjunta con otros medicamentos proarrítmicos o que prolonguen el intervalo QT. En tales casos recomiendan sustituir azitromicina por otro antibiótico que no pertenezca al grupo de los macrólidos ni tampoco de las fluoroquinolonas, pues también presentan elevado riesgo de *Torsade de pointes* en pacientes con QT largo.

Recientemente, la revista *Pharmacy & Therapeutic*⁴ ha descrito la muerte de una niña de 12 años a los cuatro días de tratamiento con azitromicina, prescrita para tratar una otitis bilateral y una sinusitis. Tanto el médico como el farmacéutico desconocían que la niña estaba diagnosticada de un síndrome congénito de QT largo. Por todo ello, el CM-AEP ha decidido realizar el presente informe.

Posicionamiento del Comité de Medicamentos de la AEP:

El potencial efecto arritmogénico de los macrólidos no es un hallazgo novedoso, puesto que se encuentra recogido en nuestro país en las fichas técnicas autorizadas de eritromicina, claritromicina, azitromicina y otros macrólidos, en la sección de advertencias y precauciones. También está recogido en nuestro *Pediamécum*. El estudio realizado por Ray et al se centró en población mayor de 30 años, y no se han encontrado estudios realizados en población infantil.

El CM-AEP considera acertadas las reflexiones y alertas que generó la FDA, y cree fundamental que los pediatras presten especial atención antes de prescribir azitromicina a pacientes:

- Con prolongación del intervalo QT documentada o congénita.
- Que actualmente estén recibiendo tratamiento con otras sustancias activas que prolonguen el intervalo QT.
- Con alteración en los electrolitos, particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia, con bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardíaca o insuficiencia cardíaca grave

Sin embargo, el CM-AEP considera también importante transmitir un mensaje de tranquilidad a todos los facultativos que prescriben azitromicina a niños. Las patologías que, según la FDA, podrían aumentar el riesgo de desarrollar una arritmia grave son muy infrecuentes en la población pediátrica. Por ello, no parece indicado ni apropiado, en ningún caso, la realización previa de electrocardiogramas en niños para detectar alteraciones del intervalo QT antes de plantear un tratamiento con azitromicina, que se debe seguir utilizando con las mismas indicaciones y dosis que las reflejadas en su ficha técnica autorizada y en nuestro *Pediamécum*, y con las mismas precauciones que ya estaban previamente descritas en nuestro país en todos los macrólidos.

Así mismo, y aunque el desarrollo de arritmias es poco frecuente en población pediátrica, hay que resaltar la importancia de conocer la historia clínica del paciente, referida tanto a antecedentes patológicos como al tratamiento concomitante, y considerar otro antibiótico alternativo a los macrólidos en niños con prolongación del intervalo QT documentada o congénita.

BIBLIOGRAFÍA

1. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2012. Azitromicina. Disponible en: <http://www.pediamecum.es>. [Consultado 12/02/2018].
2. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Death. N Engl J Med. 2012; 366:1881-90.
3. Food and Drug Administration Safety Information. Azithromycin (Zithromax or Zmax): Drug Safety Communication - Risk of Potentially Fatal Heart Rhythms. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm> [Consultado 12/02/2018]
4. Grissineger M. The absence of a drug-disease interaction alert leads to a child's death. P.T. 2018; 43:71-3 Disponible en: <https://www.ptcommunity.com/journal/article/full/2018/2/71/absence-drug-disease-interaction-alert-leads-child-s-death>