

## A PROPÓSITO DE LA ALERTA EMITIDA POR LA FDA EL 17 DE MAYO DE 2012 SOBRE RIESGO DE MUERTE CARDIOVASCULAR ASOCIADA A AZITROMICINA.

El 2 de diciembre de 2012 la FDA emitió una nota de seguridad<sup>1</sup> con la siguiente inscripción:

Los profesionales de la salud deben considerar el riesgo de ritmos cardíacos fatales con azitromicina cuando consideren las opciones de tratamiento para pacientes que están en riesgo de eventos cardiovasculares (ver Información adicional para profesionales de la salud más adelante). La FDA señala que el posible riesgo de prolongación del intervalo QT con azitromicina deben ser puesto apropiadamente en su contexto la hora de elegir un medicamento antibacteriano, sabiendo que los macrólidos alternativos, o no macrólidos tales como fluoroquinolonas, también tienen el potencial de prolongación del intervalo QT u otros significativos riesgos adversos que deban ser considerados en la elección de un fármaco antibacteriano.

Esta nota es el resultado del detallado estudio que la FDA avanzó en su Alerta del 17 de mayo de 2012<sup>2</sup>, como consecuencia de los datos obtenidos por Ray y col en su estudio retrospectivo titulado “Azitromicina y riesgo de muertes cardiovasculares”, del que a continuación mostramos el abstract traducido, y a continuación ofrecemos nuestros cálculos para que los lectores puedan estimar la relevancia clínica.

### Estudio retrospectivo: AZITROMICINA Y RIESGO DE MUERTE CARDIOVASCULAR.

Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012 May 17;366(20):1881-90. doi: 10.1056/NEJMoa1003833.

**ANTECEDENTES:** Aunque varios antibióticos macrólidos son proarrítmicos y se han asociado con un aumento de riesgo de muerte cardíaca súbita, se había creído que la azitromicina tiene un mínimo de cardiotoxicidad. Sin embargo, los informes publicados de arritmias sugieren que la azitromicina puede aumentar el riesgo de muerte cardiovascular.

**MÉTODOS:** Se estudió una cohorte Tennessee Medicaid diseñado<sup>3</sup> para detectar un incremento de muertes relacionada con los efectos cardíacos asociados con la medicación a corto plazo, excluyendo los pacientes con enfermedades graves no cardiovasculares y personas durante y tras una corta hospitalización. La cohorte incluyó a los pacientes que tomaron azitromicina (347 795 prescripciones), emparejadas mediante “propensity score” con personas que no tomaron antibióticos (1391180, que actúa como control), y los pacientes que tomaron amoxicilina (1.348.672 prescripciones), ciprofloxacino (264 626 prescripciones) o levofloxacino (193 906 prescripciones).

**RESULTADOS:** Durante 5 días de tratamiento, los pacientes que toman azitromicina, en comparación con aquellos que no tomaron antibióticos, tenían un mayor riesgo de muerte cardiovascular, HR 2,88 (IC 95%, 1,79-4,63,  $p < 0,001$ ), y mortalidad por cualquier causa, HR 1,85 (IC 95%, 1,25-2,75,  $p = 0,002$ ). Los pacientes que tomaron amoxicilina no tenían ningún aumento de muertes durante este período.

En relación con amoxicilina, azitromicina se asoció con un mayor riesgo de muerte cardiovascular, HR 2,49 (IC 95%, 1,38-4,50;  $p = 0,002$ ), y mortalidad por cualquier causa, HR 2,02 (IC 95%, 1,24-3,30,  $p = 0,005$ ), estimándose 47 muertes cardiovasculares adicionales por

<sup>1</sup> 20121203-de FDA- Comunicación de riesgos de ritmos cardíacos fatales asociados a azitromicina. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.Htm>

<sup>2</sup> 20120517-deFDA-Declaración Declaración relativa a la azitromicina (Zitromax) y el riesgo de muerte cardiovascular. Disponible en URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372.htm>

<sup>3</sup> Este diseño parte de calidad de evidencia baja, que es susceptible de ascender a calidad de evidencia moderada por los múltiples ajustes hechos con el procedimiento “propensity score”.

millón de prescripciones; y los pacientes en el decil más alto de riesgo por enfermedad cardiovascular se estimaron 24 muertes cardiovasculares adicionales por cada millón de prescripciones

El riesgo de muerte cardiovascular fue significativamente mayor que con azitromicina que con ciprofloxacinao, pero no difirió significativamente el de levofloxacino.

**CONCLUSIONES:** Durante 5 días de terapia con azitromicina, hubo un pequeño aumento absoluto de muertes cardiovasculares, las cuales fueron más pronunciadas entre los pacientes con más alto riesgo de enfermedad cardiovascular en el inicio. (Financiado por los organismos: the National Heart, Lung, and Blood Institute and the Agency for Healthcare Quality and Research Centers for Education and Research on Therapeutics.).

Estudio de cohortes retrospectivo de la Base de Datos de Tenesse Medicaid, con las prescripciones desde 1992 (año de la introducción de azitromicina en EE.UU) a 2006.

Prescripciones desde 1992 a 2006	Azitromicina; N° eventos (%) n= 347.795	Amoxicilina; N° eventos (%) n= 1.348.672	No antibióticos; N° eventos (%) n= 1.391.180	Medidas del efecto calculadas desde los HR obtenidos por los investigadores		
				HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Todas las muertes por causa cardiovascular	29 (0,0085%)		41 (0,0029%)	2,88 (1,79-4,63)	-0,0055% (-0,0107% a -0,0023%)	-18.049 (-42.952 a -9.348)
		42 (0,0028%)	41 (0,0029%)	0,95 (0,55-1,63)	0,0001% (-0,0019% a 0,0013%)	678.634 (75.403 a -53.860)
Muerte súbita cardíaca	22 (0,0064%)		33 (0,0024%)	2,71 (1,58-4,64)	-0,0041% (-0,0086% a -0,0014%)	-24.654 (-72.686 a -11.582)
		29 (0,002%)	33 (0,0024%)	0,85 (0,45-1,6)	0,0004% (-0,0014% a 0,0013%)	281.049 (76.649 a -70.263)
Otras muertes cardiovasculares	7 (0,002%)		8 (0,0006%)	3,54 (1,28-9,76)	-0,0015% (-0,005% a -0,0002%)	-68.464 (-621.065 a -19.852)
		13 (0,0007%)	8 (0,0006%)	1,3 (0,44-3,84)	-0,0002% (-0,0016% a 0,0003%)	-579.661 (310.532 a -61.232)
Mortalidad por otras causas	7 (0,002%)		38 (0,0027%)	0,74 (0,33-1,67)	0,0007% (-0,0018% a 0,0018%)	140.809 (54.642 a -54.643)
		28 (0,0021%)	38 (0,0027%)	0,76 (0,42-1,37)	0,0007% (-0,001% a 0,0016%)	152.543 (63.121 a -98.948)
Mortalidad por todas las causas	36 (0,0105%)		79 (0,0057%)	1,85 (1,25-2,75)	-0,0048% (-0,0099% a -0,0014%)	-20.719 (-70.442 a -10.064)
		70 (0,0049%)	79 (0,0057%)	0,86 (0,58-1,28)	0,0008% (-0,0016% a 0,0024%)	125.788 (41.929 a -62.895)