

Prevalencia de potenciales interacciones farmacológicas de Azitromicina en Colombia, 2012-2013

Prevalence of potential drug interactions with azithromycin in Colombia, 2012-2013

Jorge E. Machado-Alba¹, Dayron F. Martínez-Pulgarín² y Daniela Gómez-Suta²

¹ Grupo de Investigación en Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia Universidad Tecnológica de Pereira. Audifarma S.A., Pereira, Colombia. machado@utp.edu.co

² Universidad Tecnológica de Pereira. Pereira, Colombia. dayronfernando@hotmail.com; dgsuta@gmail.com

Recibido 22 Marzo 2013/Enviado para Modificación 16 Julio 2014/Aceptado 9 Diciembre 2014

RESUMEN

Objetivos Determinar la prevalencia de potenciales interacciones farmacológicas entre azitromicina y diferentes antiarrítmicos del grupo IA y III en una base de datos de prescripción de medicamentos a nivel nacional durante el año 2012-2013.

Métodos Estudio retrospectivo a partir de una base de datos poblacional de dispensación de medicamentos. Se extrajeron datos de los pacientes que recibieron azitromicina desde 1 de enero de 2012 a 30 junio de 2013, al igual que pacientes que recibieron este antibiótico en combinación a otros medicamentos con demostrado riesgo de provocar arritmias cardíacas al usarse concomitantemente. Se establecieron frecuencias y proporciones.

Resultados Se identificaron 13 859 pacientes que recibieron azitromicina sola o en combinación con otros medicamentos. El tiempo promedio de uso fue $4,5 \pm 0,9$ días; Un total de 702 pacientes (5,1 %) recibieron azitromicina más otros 19 fármacos de potencial riesgo. Los más frecuentemente asociados fueron: loratadina (77,1 %), difenhidramina (16,5 %) y amitriptilina (8,1 %). Las combinaciones con un solo medicamento fueron las más frecuentes ($n=533$, 75,9 %), con predominio de azitromicina+loratadina. El máximo número de fármacos combinados fue seis ($n=2$, 0,3 %).

Conclusiones La identificación mediante bases de datos poblacionales la prescripción de medicamentos, es una manera eficaz de encontrar potenciales interacciones entre estos. La frecuencia de potenciales interacciones entre azitromicina y otros fármacos es común en pacientes colombianos. Se debe estimar el riesgo de ocurrencia de eventos cardiacos adversos.

Palabras Clave: Azitromicina, anti arrítmicos, interacciones de drogas, Farmaco-epidemiología (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objective To determine the prevalence of potential drug interactions between azithromycin and different IA and III antiarrhythmic groups in a national database of drug prescriptions in 2012-2013.

Methods Retrospective study based on a population database of medicine dispensation. Data from patients who received azithromycin between January 1, 2012 and June 30, 2013 were extracted along with data from patients who received azithromycin in combination with other medications shown to cause heart arrhythmias when used concomitantly. Frequencies and proportions were established.

Results 13 859 patients receiving azithromycin alone or in combination with other drugs were identified. The average time of use was 4.5 ± 0.9 days. A total of 702 patients (5.1 %) received azithromycin plus 19 other potentially risky drugs. The most frequently associated were loratadine (77.1 %), diphenhydramine (16.5 %) and amitriptyline (8.1 %). Combinations with a single drug were the most frequent (n=533, 75.9 %), predominantly azithromycin+loratadine. The maximum number of combined drugs was six (n=2, 0.3 %).

Conclusions Identification of drug prescriptions through population databases is an effective way to find potential drug interactions. The frequency of potential interactions between azithromycin and other drugs is common in Colombian patients. Future research should assess the risk of occurrence of adverse cardiac events.

Key Words: Azithromycin, drug interactions, anti-arrhythmia agents, Pharmaco-epidemiology (*source: MeSH, NLM*).

La azitromicina, un antibiótico perteneciente al grupo de los macrólidos, ha gozado de un amplio rango de seguridad. Recientemente han surgido estudios que la asocian con un incremento potencial del riesgo de muerte súbita por causas cardiovasculares, durante los primeros cinco días de tratamiento, en los usuarios de edad avanzada y enfermedad cardíaca previa. Además, el riesgo puede aumentar en condiciones de interacción de la azitromicina con otros fármacos (1-3).

Las interacciones farmacológicas son eventos que se presentan cuando se administran varios fármacos a la vez en un individuo y que se manifiestan, dependiendo de las características propias del medicamento objeto y del precipitante (4,5). En el caso de antibióticos pertenecientes al grupo de macrólidos y fluoroquinolonas, que aumentan el riesgo cardiovascular, la interacción de estos con otros fármacos aumentan dicho factor mediante un mecanismo de prolongación del intervalo QT del ciclo cardíaco (2,6-8).

El síndrome de prolongación del intervalo QT es una entidad caracterizada por aumento del tiempo de despolarización y polarización

ventricular y tendencia a la progresión hacia Torsades de Pointes, una taquiarritmia ventricular polimórfica potencialmente fatal; etiológicamente se encuentran dos grupos, el primero de estos de origen congénito y asociado a arritmias fatales desde la edad infantil con baja frecuencia de presentación; y por el otro lado el asociado al uso de medicamentos antiarrítmicos u otros fármacos. En las dos situaciones hay alteración de los canales IKR de potasio subendocárdicos por déficit y bloqueo respectivamente (6,7).

Actualmente, algunos estudios han mostrado que el riesgo de muerte cardiovascular por prolongación del intervalo QT es mayor con el uso de azitromicina en comparación con ciprofloxacina y β -lactámicos, y tiene igual magnitud que con levofloxacina, lo que difiere de los conocimientos y clasificación del riesgo cardiovascular asociado a macrólidos que se tenía previamente (2,9-15). Las potenciales interacciones que elevan el riesgo de un intervalo QT prolongado en pacientes que toman azitromicina es mayor cuando reciben concomitantemente antihistamínicos, otros antibióticos, inhibidores de los receptores de serotonina y de la recaptación de serotonina, antipsicóticos y diuréticos (6-8,16,17).

Debido a que el riesgo de arritmias se eleva con el uso prolongado de azitromicina, o por su asociación con algunos fármacos, se pretendió determinar el tiempo de uso de este medicamento y la frecuencia de su uso combinado con otros medicamentos de reconocido potencial riesgo de provocar prolongación del intervalo QT en pacientes afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia (SGSSS).

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo que empleó información obtenida a partir de una base de datos poblacional de Audifarma S.A, operador logístico que dispensa institucionalmente medicamentos e insumos a 6,2 millones de personas, lo que corresponde al 14,1 % de la población colombiana y al 32,6 % de los pacientes afiliados al régimen contributivo del SGSSS. Toda la información sobre la dispensación de medicamentos se almacena en una plataforma Linux, en una base de datos POSTGRES QL y, utilizando el aplicativo DELPHI para Windows, se obtiene por cliente institucional (p. ej., empresas promotoras de salud o EPS e instituciones prestadoras de servicios), por ciudad, usuario y medicamento.

Partiendo de esto, se procedió a extraer los datos de todos los pacientes que recibieron azitromicina entre el 1 de enero de 2012 y 30 de junio de 2013, al igual que los pacientes a quienes se les dispensó este mismo antibiótico entre el 1 de enero y el 30 de junio de 2013 en combinación con los siguientes fármacos: amiodarona, sotalol, quinidina, cisaprida, loratadina, difenhidramina, prometazina, hidroxiclороquina, tamoxifeno, furosemida, fentanilo, metadona, tioridazina, haloperidol, risperidona, olanzapina, clozapina, quetiapina, domperidona, fluoxetina, amitriptilina, carbamazepina, midazolam, betametildigoxina, digoxina, warfarina, teofilina y sildenafil por estar estos asociados a la interacción medicamentosa que eleva el riesgo cardiovascular.

Para el análisis de los datos, se utilizó la hoja electrónica Microsoft Excel 2010 para Windows. Se creó una base de datos con las variables y se establecieron frecuencias y proporciones. El proyecto recibió el aval por el Comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira en la categoría de “investigación sin riesgo”, según la resolución No. 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, que establece las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud acordes con la Declaración de Helsinki.

RESULTADOS

Se identificó un total de 13 859 pacientes que recibieron azitromicina sola o en combinación con otros medicamentos durante el periodo de enero de 2012 a junio de 2013, afiliados a 46 EPS en 85 municipios del país. Del total de pacientes, unos 702 (5,1 %) fueron prescritos con azitromicina más otro fármaco con potenciales interacciones cardiovasculares, con un promedio de 75,3 pacientes cada mes. La media de días de tratamiento para todas las presentaciones de azitromicina fue de $4,5 \pm 0,9$ días (rango: 1 a 5,4 días). De las presentaciones halladas del medicamento, la más frecuentemente usada fueron las tabletas de 500 mg que abarcaron un 81,8 % de todos los casos.

Se encontró que la azitromicina se combinó con 19 fármacos diferentes como se muestra en la Tabla 1. Las combinaciones con un solo medicamento fueron las más frecuentes ($n=533$, 75,9 %) con predominio de azitromicina+loratadina, seguidas de combinaciones con otros 2 medicamentos ($n=121$, 17,2 %) especialmente azitromicina+loratadina+difenhidramina. El máximo número de fármacos combinados fue seis ($n=2$, 0,3 %).

Tabla 1. Medicamentos combinados con azitromicina, en pacientes colombianos afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud, 2012-2013

Medicamento	Frecuencia	%
Loratadina	541	77,1
Difenhidramina	116	16,5
Amitriptilina	57	8,1
Fluoxetina	54	7,7
Furosemida	43	6,1
Carbamazepina	35	5,0
Teofilina	26	3,7
Midazolam	16	2,3
Domperidona	5	0,7
Haloperidol	5	0,7

DISCUSIÓN

El sondeo a través de redes de sistemas sobre la prescripción de medicamentos es una manera eficaz para encontrar casos en los que hay potenciales interacciones entre fármacos que pueden asociarse con problemas de seguridad, efectividad y necesidad, pudiendo ilustrar así la situación de uso de medicamentos del país. La problemática del uso particular de los fármacos puede estar relacionado a deficiencias en la formación universitaria, a falta de programas de educación médica continua, e incluso a falta de interés y tiempo de los prescriptores por capacitarse; aunque en el caso de un tema de tan reciente aparición como este, podría explicarse por falta de información científica y de la divulgación suficiente del riesgo que muestre los perjuicios del uso de este fármaco en combinación con otros en la práctica clínica (16).

La literatura científica desde hace 20 años consideraba el riesgo potencial de combinar teofilina con macrólidos, incluyendo azitromicina, si se mantenía por más de 5 días. Aun así, se encontró una cantidad pequeña de pacientes con esta comedicación y un tiempo de tratamiento hasta de 5,4 días, lo que deja un grupo de pacientes expuestos al riesgo de arritmias; esto evidencia las dificultades en la adaptación de los profesionales a los nuevos conocimientos de la práctica profesional y hace notoria la necesidad de la adecuada preparación de los estudiantes de medicina en el área de la farmacología (20).

El potencial riesgo de interacciones con azitromicina se presentó en el 5,1 % de los pacientes del estudio, pero se ha observado que puede darse hasta en el 21,3 % de casos de pacientes con enfermedades cardiovasculares, en ambientes hospitalarios, o en pacientes con infecciones respiratorias (21,22). Pese a que las prevalencias de potencial riesgo son mayores en

otros estudios, las razones pueden ser explicadas por las diferencias en las poblaciones estudiadas, y en este caso al ser sobre una base poblacional, pueden ser muy heterogéneas, lo que hace necesario aumentar esfuerzos investigativos, para la detección de interacciones en grupos de riesgo especial (21,22).

Con los resultados encontrados, se evidencia que las potenciales interacciones farmacológicas entre azitromicina y otros fármacos inductores de prolongación del intervalo QT son frecuentes. Hay un número importante de pacientes expuestos a riesgo, lo que debe ser considerado por los prescriptores y conocido por los pacientes. De allí la importancia que tiene el reporte de problemas relacionados con medicamentos siguiendo las recomendaciones que hacen las agencias encargadas de la regulación y vigilancia de medicamentos, en particular frente a las nuevas alertas por potenciales riesgos que eran desconocidos o por los nuevos medicamentos (1-3).

Dentro de las limitaciones de este estudio se debe mencionar que no se revisaron las historias clínicas en búsqueda de los efectos indeseables o de otros factores de riesgo. Es recomendable que los clínicos, los responsables de la atención sanitaria y los dispensadores de medicamentos tomen medidas de evaluación y notificación en estos casos como medida de control y prevención ♣

Conflictos de interés: Ninguno.

REFERENCIAS

1. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of azithromycin and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2013; 368(18):1704–12.
2. Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, Nambiar S. Cardiovascular risks with azithromycin and other antibacterial drugs. *N Engl J Med.* 2013; 368(18):1665-8.
3. Von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.* 1995; 13(2):105-22.
4. Gregg CR. Drug interactions and anti-infective therapies. *Am J Med.* 1999; 106(2):227-37.
5. Anderson JR, Nawarskas JJ. Cardiovascular drug-drug interactions. *Cardiol Clin.* 2001; 19(2):215-34.
6. Justo D, Zeltser D. Torsades de pointes induced by antibiotics. *Eur J Intern Med.* 2006; 17(4):254-9.
7. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 45(5):415-27.
8. Pires dos Santos R, Kuchenbecker R. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med.* 2012; 367(8):774-5.

9. Abu-Gharbieh E, Vasina V, Poluzzi E, De Ponti F. Antibacterial macrolides: a drug class with a complex pharmacological profile. *Pharmacol Res.* 2004; 50(3):211-22.
10. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet.* 1992; 23(2):106-31.
11. Westphal JF. Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 50(4):285-95.
12. Ayad RF, Assar MD, Simpson L, Garner JB, Schussler JM. Causes and management of drug-induced long QT syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2010; 23(3):250-5.
13. FDA Drug safety Communication: Azithromycin and the risk of potentially heart rhythms. 2013. [Internet]. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm341822.htm>. Consultado junio 2014.
14. Giudicessi JR, Ackerman MJ. Azithromycin and risk of sudden cardiac death: guilty as charged or falsely accused? *Cleve Clin J Med.* 2013; 80(9):539-44.
15. Parnham MJ, Haber VE, Giamarellos-Bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther.* 2014. pii: S0163-7258(14)00055-2.
16. Russo V, Puzio G, Siniscalchi N. Azithromycin-induced QT prolongation in elderly patient. *Acta Biomed.* 2006; 77(1):30-2.
17. Owens RC Jr. Risk assessment for antimicrobial agent-induced QTc interval prolongation and torsades de pointes. *Pharmacotherapy.* 2001; 21(3):301-19.
18. Gregg CR. Drug interactions and anti-infective therapies. *Am J Med.* 1999; 106(2):227-37.
19. Owens RC Jr, Nolin TD. Antimicrobial-associated QT interval prolongation: pointes of interest. *Clin Infect Dis.* 2006; 43(12):1603-11.
20. Nahata M. Drug interactions with azithromycin and the macrolides: an overview. *J Antimicrob Chemother.* 1996; 37 Suppl C:133-42
21. Sharma S, Chhetri HP, Alam K. A study of potential drug-drug interactions among hospitalized cardiac patients in a teaching hospital in Western Nepal. *Indian J Pharmacol.* 2014; 46(2):152-6
22. Fleet JL, Shariff SZ, Bailey DG, Gandhi S, Juurlink DN, Nash DM, et al. Comparing two types of macrolide antibiotics for the purpose of assessing population-based drug interactions. *BMJ Open.* 2013; 3(7).