



Comunicado de seguridad de Farmacovigilancia N. 14-2020

Consideraciones de seguridad en el uso de azitromicina en pacientes con COVID-19

Azitromicina es un antibiótico macrólido de amplio espectro con actividad frente a bacterias **aerobias grampositivas** y **gramnegativas**, así como **anaerobias**. Es utilizado principalmente para tratar infecciones respiratorias, de la piel y de los tejidos blandos (1,2).

Existe evidencia *in vitro* sobre el **potencial terapéutico** de **azitromicina contra SARS-CoV-2**, sugiriéndose que reduce la entrada, replicación y propagación del virus, posiblemente por aumento en el pH y la reducción de la enzima furina en las células del huésped (3,4). **Sin embargo**, la evidencia *in vivo en la actualidad es insuficiente*. Sólo se cuenta con estudios observacionales - **que tienen limitaciones y sesgos** - que explican una posible sinergia terapéutica del uso de **azitromicina e hidroxiclороquina**.

Ante esta situación y considerando su alta demanda en el tratamiento de pacientes con **COVID-19**, es importante tener en cuenta que, **azitromicina puede producir reacciones adversas** (RAMs), las cuales se detallan en la siguiente tabla según su frecuencia: **Muy frecuentes** ($\geq 1/10$), **frecuentes** (**F**: $\geq 1/100$ a $< 1/10$) y **poco frecuentes** ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) (1,5,6):

Reacciones adversas	
Infecciones e infestaciones	PF : Candidiasis, candidiasis oral, infección vaginal.
Sangre y sistema linfático	PF : Leucopenia, neutropenia.
Sistema inmunológico	PF : Angioedema, hipersensibilidad
Metabolismo y nutrición	F : Anorexia
Psiquiátricas	PF : Nerviosismo
Sistema Nervioso	F : Mareo, cefalea, parestesia, disgeusia. PF : Hipoestesia, somnolencia, insomnio.
Oculares	F : Alteración visual
Oído y laberinto	PF : Palpitaciones
Cardiacas	PF : Hipotensión, torsade de pointes, arritmia.
Gastrointestinales	MF : Diarrea (asociada a <i>clostridium difficile</i>), dolor abdominal (en adultos: 1.9 - 14%, niños: 2 - 4%), náuseas, flatulencia. F : Vómitos, dispepsia. PF : Gastritis, estreñimiento.
Hepatobiliares	PF : Hepatitis, daño hepático en personas con afecciones hepáticas pre-existentes.
Piel y tejidos subcutáneos	F : Erupción, prurito. PF : Síndrome de Stevens-Johnson, reacciones de fotosensibilidad, urticaria.
Músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	F : Artralgia
Exploraciones complementarias	F : Recuento disminuido de linfocitos, recuento elevado de eosinófilos, bicarbonato disminuido en sangre.

Adicionalmente, la Agencia de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos y la Agencia Reguladora de Medicamentos de Canadá desde el año 2013, vienen emitiendo **comunicados de seguridad sobre el uso de azitromicina** advirtiendo el **incremento del riesgo de ritmos cardiacos potencialmente mortales en aquellos pacientes con prolongación del intervalo QT pre-existente u otros eventos cardiovasculares** (7,8,9).

A continuación, se resumen las precauciones de uso de azitromicina, así como sus principales interacciones farmacológicas (1,6):

Precauciones en su uso	
✓	Riesgo de prolongación del intervalo QT y torsades de pointes , evitar su uso en pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes de prolongación de intervalo QT - Tratamiento con medicamentos que prolonguen el intervalo QT - Alteración en los electrolitos (particularmente con hipopotasemia e hipomagnesemia) - Antecedentes de bradicardia clínicamente relevante, arritmia cardiaca o con insuficiencia cardiaca. - Edad avanzada
✓	Evitar su uso en pacientes con insuficiencia hepática por riesgo de hepatotoxicidad (función hepática anormal, hepatitis, ictericia colestática, necrosis hepática e insuficiencia hepática y muerte).
✓	Suspender inmediatamente si aparecen signos y síntomas de hepatitis.
✓	Evitar su uso en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a macrólidos por riesgo de pustulosis exantemata aguda generalizada (AGEP), reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (NET).
✓	No usar en pacientes con miastenia gravis por riesgo de exacerbación.
Interacciones farmacológicas	
Anticoagulantes	Incrementa el riesgo de sangrado.
Digoxina	Incrementa la toxicidad de digoxina : aumento del riesgo de arritmias cardiacas, vómitos.
Simvastatina	Incrementa el riesgo de rabdomiólisis.
Hidroxicloroquina y derivados	Incrementa el riesgo de prolongación del intervalo QT.
Antiarrítmicos (Amiodarona)	
Lopinavir	
Fluoxetina	
Sertralina	
Antagonistas del receptor de Serotonina 5-HT3	
Fluoroquinolonas	

Finalmente, se recuerda a los profesionales prescriptores y demás profesionales de salud que de identificarse alguna sospecha de reacción adversa a azitromicina, debe notificarse en el **Anexo N°04 “Formato de Notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos”**.

Cualquier consulta no dude en comunicarse con el IETSI a través del **Centro de Referencia Institucional de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia (CRI – EsSalud)** o con el Comité de Farmacovigilancia de su centro asistencial.

Lima, 08 de junio del 2020

1. <https://bjgpopen.org/content/early/2020/05/12/bjgpopen20X101094.long>
2. CIMA. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65600/FT_65600.html#4-1-indicaciones-terap-uticas
3. <https://bjgpopen.org/content/early/2020/05/12/bjgpopen20X101094.long>
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7175902/>
5. <https://www.drugwatch.com/zithromax-z-pak/side-effects/>
6. MICROMEDEX. Azithromycin
7. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-azithromycin-zithromax-or-zmax-and-risk-potentially-fatal-heart>
8. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-cancer-relapse-long-term-use-azithromycin-zithromax-zmax-antibiotic>
9. <https://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2018/67430a-eng.php>