

# AZITROMICINA VS AMOXICILINA

Hazard Ratio (95%IC) <b>2.17 (1.44-3.26)</b>	• Muerte no cardiovascular [ 0-5 días tras prescripción]
Hazard Ratio (95%IC) <b>2.00 (1.51-2.63)</b>	• Muerte por cualquier causa [0-5 días tras prescripción]
Hazard Ratio (95%IC) <b>1.82 (1.23-2.67)</b>	• Muerte cardiovascular [0-5 días tras prescripción]
Hazard Ratio (95%IC) <b>1.71 (1.06-2.76)</b>	• Muerte cardiovascular 0-5 días tras prescripción • sujetos en el decíl alto de riesgo cardiovascular según CVRS

## Association of Azithromycin Use With Cardiovascular Mortality

Jonathan G. Zaroff, T. Craig Cheetham, Niki Palmetto, Lucy Almers, Charles Quesenberry, Jennifer Schneider, Nicolle Gatto, Douglas A. Corley.

JAMA Network Open. 2020; 3(6): e208199. doi: <https://10.1001/jamanetworkopen.2020.8199>.

**Antecedentes:** la azitromicina es un antibiótico macrólido ampliamente utilizado. Conocido su capacidad de prolongar el intervalo QT, su uso se ha relacionado con las muertes de origen cardíaca. Esto llevó a la recomendación de evitar su empleo en aquellos pacientes en los que existiera un riesgo de arritmias ventriculares. Sin embargo, los datos de estudios epidemiológicos se muestran contradictorios sobre estos aspectos.

**Objetivo:** estimar la mortalidad cardiovascular o la muerte súbita en los 5 primeros días o entre los días 6-10 tras la prescripción de azitromicina en pacientes entre 30 a 74 años de edad. Como objetivo secundario se valoraron las muertes por cualquier causa y las muertes totales.

**Material y método:** estudio retrospectivo realizado en dos regiones de California con una población superior a los 8,2 millones de habitantes. Para evitar algunos factores de confusión se compararon los sujetos que tomaron azitromicina con aquellos que tomaron amoxicilina (se evitaba el sesgo de la adecuada indicación de antibiótico, ambos antibióticos tienen similares indicaciones y la amoxicilina no presenta efectos secundarios cardiovasculares). Se incluyeron los pacientes a los que se les hubiera dispensado azitromicina o amoxicilina (o amoxi-clavulánico) por vía oral. Al poder existir un gran número de factores de confusión, se empleó el método de pareamiento por puntaje de propensión (Propensity score) de manera preespecificada. Se identificó el diagnóstico que provocó la prescripción y, en el caso de su uso en profilaxis, se diferenció si ésta fue inmediata (indicación profiláctica ante intervención quirúrgica) o diferida (hacer la prescripción ante un viaje por si fuera necesario tomarla).

**Resultados:** se incluyeron 7.824.681 prescripciones realizadas a 2.929.008 pacientes, de las que 1.736.976 eran de azitromicina y 6.087.705 de amoxicilina. La media de la edad era de 50,7 años (12,3) y el 61,8% eran mujeres. A el 45,8% de los pacientes se les había prescrito en una ocasión, al 21,3% en dos ocasiones y al 32,9% en  $\geq 3$  ocasiones. Los pacientes en los que se prescribió azitromicina, en comparación con los que se prescribió amoxicilina, habían sido diagnosticados con mayor frecuencia durante el año previo a la primera indicación de neumonía (14% vs 3,5%;  $P < .001$ ), EPOC (20,6% vs 7,9%;  $P < .001$ ), asma (22,6% vs 10,4%;  $P < .001$ ), tratamiento con  $\beta$ -agonistas (40,7% vs 19,9%;  $P < .001$ ). Así mismo estaban en tratamiento, con mayor frecuencia, con IECAs (17,5% vs 14,7%;  $P < .001$ ), ARA II (5,8% vs 3,4%;  $P < .001$ ), estatinas (24,9% vs 19,6%;  $P < .001$ ), y  $\beta$ -bloqueantes (15,3% vs 13,8%;  $P < .001$ ). La azitromicina se dispensó con mayor frecuencia ante un diagnóstico de neumonía mientras que la amoxicilina se indicó para afectaciones del sistema otorrinolaringológicas.

Asociación de la mortalidad con el empleo de Azitromicina vs Amoxicilina	HR (95%IC)*
<b>Muerte cardiovascular y muerte cardíaca súbita</b>	
<b>Muerte Cardiovascular</b>	
0-5d	1.82 (1.23-2.67)
6-10d	1.28 (0.80-2.04)
<b>Muerte cardíaca súbita</b>	
0-5d	1.59 (0.90-2.81)
6-10d	1.32 (0.69-2.52)
<b>Muerte Cardiovascular en pacientes con riesgo cardiovascular alto</b>	
<b>Antecedentes de enfermedad cardiovascular previa</b>	
0-5d	1.58 (0.90-2.79)
6-10d	1.46 (0.75-2.85)
<b>Pacientes en el decil más alto del riesgo cardiovascular calculado</b>	
0-5d	1.71 (1.06-2.76)
6-10d	1.26 (0.72-2.22)
<b>Muerte no cardiovascular y muerte debida a cualquier causa</b>	
<b>Muerte no cardiovascular</b>	
0-5d	2.17 (1.44-3.26)
6-10d	1.46 (0.88-2.41)
<b>Muerte por cualquier causa</b>	
0-5d	2.00 (1.51-2.63)

6-10d	1.34 (0.95-1.89)
*HR ajustado por el decil del puntaje de propensión, edad y sexo.	

**A destacar:**

- el empleo de azitromicina incrementa las muertes de origen cardiovascular, las muertes de origen no cardiovascular y las muertes por cualquier causa durante los primeros 5 días tras el inicio del tratamiento.
- otros estudios también han encontrado aumentos de la mortalidad con el empleo de azitromicina aunque con resultados diferentes (35.9 muertes/millón en el presente estudio, 85,2/ millón en el estudio de Tay et al, o 15,4/millón en Svanstrom et al.) que se explican por las diferentes características basales de los pacientes incluidos en los estudios.
- como limitaciones a los resultados del estudio los autores señalan el carácter observacional del mismo, el papel de los factores de confusión como la intensidad o gravedad de la infección (sólo se tuvieron en cuenta los pacientes no ingresados para tratar de igualar a los pacientes), las características basales de los pacientes, el mayor riesgo cardiovascular o el empleo de otros fármacos que pudieran presentar interacciones con la azitromicina.
- el empleo de azitromicina se debe utilizar bajo las indicaciones aprobadas, valorando cuidadosamente las características del paciente, el resto de tratamientos a los que está sometido y vigilando cualquier síntoma o signo de alarma, especialmente durante los primeros 5 días tras el inicio del tratamiento.