



Unidad de Farmacovigilancia
Departamento de Farmacología y Terapéutica
Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas



Eritromicina: precaución requerida debido a riesgos cardiovasculares (Prolongación del intervalo QT); interacción farmacológica con rivaroxabán.

Br. Alex Edelman, Dr. Stefano Fabbiani, Dra. Florencia Galarraga, Dra. Noelia Speranza.

En diciembre de 2020, la Agencia del Reino Unido *Medicines & Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) emitió una alerta sobre el riesgo de eventos cardiovasculares adversos relacionados con la prolongación del intervalo QT tales como fibrilación ventricular y *torsades de pointes* debido al uso de eritromicina. También se identificó un aumento del riesgo de sangrados cuando eritromicina es usada concomitantemente con rivaroxabán.⁽¹⁾

Eritromicina:

Eritromicina (código ATC: J01FA01) es un macrólido bacteriostático. Actúa mediante la inhibición de la síntesis proteica al unirse de manera reversible a las subunidades ribosómicas 50S de microorganismos sensibles. Dentro de sus características farmacocinéticas más relevantes: se absorbe de manera incompleta en el intestino delgado superior, debido a que es inactivada por el ácido gástrico, por lo que modificaciones de su farmacocinética han mejorado su absorción. Difunde ampliamente en los fluidos intracelulares, y alcanza actividad antibacteriana en prácticamente todos los sitios, excepto en cerebro y líquido cefalorraquídeo. Es un fuerte inhibidor de los citocromos, en particular CYP3A4 y de la glicoproteína P (P-gp), por lo que es causa de múltiples interacciones medicamentosas.

Sus principales efectos adversos son a nivel gastrointestinal. Entre los efectos cardiovasculares, tanto eritromicina como el resto de los macrólidos están relacionados con arritmias cardíacas, que incluyen la prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular, *torsades de pointes* y fibrilación ventricular. Entre los factores de riesgo para toxicidad cardíaca clínicamente significativa se incluye, el recibir otros fármacos que prolongan el intervalo QT.⁽²⁾

Eritromicina se encuentra aprobada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de varias infecciones bacterianas como la conjuntivitis, neumonía por patógenos atípicos, tos convulsa, infecciones urogenitales, gastroenteritis graves, difteria y linfogranuloma venéreo tanto en adultos como en niños. En caso de hipersensibilidad a betalactámicos también puede indicarse en otitis media grave, neumonía adquirida en la comunidad (NAC), infecciones de piel y tejidos blandos y exacerbación aguda de la bronquitis crónica de etiología bacteriana. También se encuentra en presentación de pomada oftálmica para el tratamiento de infecciones oculares superficiales causadas por microorganismos sensibles y para la profilaxis de la conjuntivitis

neonatal causada por *Neisseria Gonorrhoeae* o *Chlamydia Trachomatis*.⁽³⁾⁽⁴⁾ En nuestro país si bien eritromicina figura en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) de 2012, actualmente solo se encuentra disponible en presentación tópica para el tratamiento del acné por su acción sobre *Corynebacterium spp.* y oftálmica para infecciones oculares bacterianas.

Rivaroxabán:

Rivaroxaban (código ATC: B01AF01) es un anticoagulante oral inhibidor directo del factor Xa libre y asociado al coágulo, lo que da como resultado una reducción en la generación de trombina. Tiene un 80% de biodisponibilidad oral, con absorción máxima en el estómago, un pico de inicio de acción en 3 h, y una vida media en plasma, de 7 a 11 h. Se une un 95% a proteínas plasmáticas. Aproximadamente un tercio del medicamento se excreta sin cambios en la orina; los otros dos tercios son metabolizados por el sistema hepático CYP3A4 y los metabolitos inactivos se excretan por igual en la orina y las heces. Su concentración plasmática aumenta en pacientes con insuficiencia renal o disfunción hepática grave. La dosis se debe reducir si el aclaramiento de creatinina es inferior a 15-50 mL/min, estando contraindicado con un aclaramiento menor a 15 mL/min.⁽²⁾⁽⁸⁾

Entre las indicaciones aprobadas encontramos:

Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS)/ Agencia europea de medicamentos (EMA)⁽¹⁰⁾:

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.
- Tratamiento de la trombosis venosa profunda y de la embolia pulmonar, y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

Asociación de medicamentos y alimentos (FDA)⁽¹²⁾:

- Reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular
- Profilaxis de la trombosis venosa profunda, que puede conducir a embolia pulmonar en pacientes sometidos a reemplazo de rodilla o cadera cirugía.

Rivaroxabán se comercializa en Uruguay en comprimidos de 2,5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg. No se encuentra dentro del FTM.⁽¹¹⁾

No existen publicadas hasta la fecha alertas previas sobre los efectos cardiovasculares de eritromicina. Sin embargo, las reacciones adversas cardíacas relacionadas con los macrólidos, particularmente eritromicina, son conocidas, un efecto secundario bien descrito y caracterizado, que constituye además un efecto de grupo. Dentro de los macrólidos podría ser azitromicina quien presenta mayor riesgo, aunque su mecanismo molecular aún no es claro.^(6,7) De hecho, se han descrito alertas relacionadas con los macrólidos en general. En 2011 la FDA anuncia que se revisó la información incluida en las fichas técnicas de estos fármacos para fortalecer las advertencias con respecto al riesgo de la prolongación del intervalo QT. En 2012 la misma agencia emitió un comunicado mencionando el seguimiento de información brindada por nuevos estudios llevados a cabo por la *New England Journal of*

Medicine acerca de azitromicina.⁽⁷⁾⁽⁸⁾ En 2013, finalmente la FDA emite formalmente una alerta por la prolongación del QTc por el uso de azitromicina, aconsejando precauciones tanto con su uso como con el de otros macrólidos en pacientes de alto riesgo cardiovascular.⁽⁹⁾

No hay publicadas hasta la fecha alertas sobre interacciones entre rivaroxabán y eritromicina. En ficha técnica de rivaroxabán de la AEMPS se describe dicha interacción con un aumento de 1,3 veces de las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban, fenómeno que es más acentuado en la insuficiencia renal, lo que conlleva un mayor riesgo de sangrados.⁽¹⁰⁾

La alerta surge a partir de la evaluación de una revisión que concluyó un riesgo significativo de cardiotoxicidad con el uso de macrólidos, particularmente eritromicina. Además determina una nueva contraindicación para el uso de eritromicina en pacientes con antecedente de prolongación del intervalo QT, arritmias ventriculares y disonias. A partir de esta información, la ficha técnica y el prospecto de eritromicina fueron actualizados y se agregó al paro cardíaco y arritmias ventriculares como potenciales efectos adversos graves.

La revisión concluye que existe una potencial interacción entre eritromicina y rivaroxabán, determinando un mayor riesgo de sangrados debido a mayores concentraciones de rivaroxabán, producto de la capacidad inhibitoria del CYP3A4 y la P-gp de eritromicina y los macrólidos en general. Este riesgo también está asociado al resto de los anticoagulantes orales directos.

En suma:

- Se recomienda a los profesionales de la salud estar atentos y recordar extremar cuidados a la hora de usar cualquier tipo de macrólido, particularmente eritromicina, sopesando el riesgo/beneficio de usar este tipo de antibióticos frente a otras alternativas en pacientes que tengan cualquier tipo de patología cardiovascular, como pueden ser historial previo de arritmias malignas, prolongación del intervalo QT (ya sea congénito o adquirido debido a la ingesta de otros fármacos que también alarguen este intervalo) y en pacientes con disonias.
- Tener en consideración la interacción entre eritromicina y rivaroxabán debido al aumento de la concentración plasmática de este último, propiciando el riesgo de sangrados en pacientes pudiendo causar desenlaces potencialmente fatales. Este riesgo aumenta aún más en poblaciones de riesgo tales como pacientes añosos, con insuficiencia hepato-cítica y enfermos renales crónicos o con injuria renal aguda.

Desde el Departamento de Farmacología y Terapéutica se recomienda seguir las indicaciones aprobadas de los medicamentos, fomentar un uso racional de antibióticos en todos los pacientes y especialmente en pacientes con factores de riesgo para eventos adversos conocidos. En el caso de los “nuevos” anticoagulantes orales, se enfatiza que su uso se debe restringir siempre que sea posible a las indicaciones aprobadas, ser selectivos en los pacientes en quienes se los prescriben y en la monitorización de los efectos terapéuticos y adversos durante todo el tratamiento.

En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>

8. Bibliografía

1. Erythromycin: caution required due to cardiac risks (QT interval prolongation); drug interaction with rivaroxaban [Internet]. GOV.UK. 2021 [Citado el 21 de Enero de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/erythromycin-caution-required-due-to-cardiac-risks-qt-interval-prolongation-drug-interaction-with-rivaroxaban>
2. Laurence L. Brunton. (2018). Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la Terapéutica. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V.
3. FICHA TÉCNICA ERITROMICINA PANPHARMA 1G POLVO PARA SOLUCION PARA PERFUSION EFG [Internet]. Cima.aemps.es. 2020 [Citado el 21 de Enero de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79380/FT_79380.html
4. FICHA TÉCNICA OFTALMOLOSA CUSI ERITROMICINA 5 MG/G POMADA OFTÁLMICA [Internet]. Cima.aemps.es. 2020 [Citado el 21 de Enero de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/25412/FT_25412.html
5. [Internet]. Accessdata.fda.gov. 2018 [Citado el 21 de Enero de 2021]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/050207s074,050611s036lbl.pdf
6. Mishra, A., Friedman, H. S., & Sinha, A. K. The effects of erythromycin on the electrocardiogram. Chest. 1999 Apr; 115(4), 983–986. <https://doi.org/10.1378/chest.115.4.983>
7. Ray W, Murray K, Hall K, Arbogast P and Stein C. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. N Engl J Med. 2012;366:1881-90.
8. FDA Statement regarding azithromycin (Zithromax) and the risk of cardiovascular death [Internet]. Wayback.archive-it.org. 2012 [Citado el 21 de Enero de 2021]. Disponible en: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112032314/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm304372.htm>
9. Hancox, J., et al. Azithromycin, cardiovascular risks, QTc interval prolongation, torsade de pointes, and regulatory issues: A narrative review based on the study of case reports. Ther Adv Infect Dis. 2013 Oct; 1(5):155–165. doi: 10.1177/2049936113501816
10. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms [Internet]. Wayback.archive-it.org. 2013 [Citado el 21 de Enero de 2021]. Disponible en: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112031638/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm341822.htm>

11. FICHA TÉCNICA XARELTO [Internet]. Cima.aemps.es. 2018 [Citado el 21 de Enero de 2021]. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/08472006/FT_08472006.pdf
12. Listado Medicamentos [Internet]. Listado Medicamentos.msp.gub.uy. [Citado el 21 de Enero de 2021]. Disponible en:
<https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
13. Ficha técnica Xarelto, 2011.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202439s001lbl.pdf