



## **Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Carrera de Medicina**

**Año 2024  
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

### **Impacto de la Azitromicina en la predisposición a arritmias cardíacas en pacientes adultos: revisión sistemática**

### **Impact of Azithromycin on the Predisposition to Cardiac Arrhythmias in Adult Patients: A Systematic Review**

#### **Alumno:**

***Cassiano Rosa Júnior, Vignaldo***

*ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-5326-4882>*

*VignaldoCassianoRosa.Junior@Alumnos.uai.edu.ar*

*Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana*

#### **Tutor:**

***Sabattini, Analía Claudia***

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0188-1407>*

*AnaliaClaudia.Sabattini@uai.edu.ar*

*Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud*

*Universidad Abierta Interamericana*

# Impacto de la Azitromicina en la predisposición a arritmias cardíacas en pacientes adultos: revisión sistemática

## Impact of azithromycin on the predisposition to cardiac arrhythmias in adult patients: systematic review

*Autores: Cassiano Rosa Júnior, Vignaldo; Sabattini, Analía Claudia*

### Resumen

**Introducción:** La azitromicina es un antibiótico macrólido que puede provocar una prolongación del intervalo QT, lo que puede provocar taquicardia ventricular, también conocida como torsades de pointes (TdP), la arritmia cardíaca más común asociada con estos fármacos. Todos los macrólidos se asocian con la prolongación del intervalo QTc, con un riesgo aparentemente mayor con eritromicina y claritromicina que con azitromicina. Los macrólidos pueden prolongar los intervalos QT y QTc y causar arritmias cardíacas, incluidas TdP, taquicardia ventricular y fibrilación ventricular, a través de su propensión a unirse al canal rectificador retardado de potasio, IKr, lo que induce una prolongación del QT y riesgo de taquicardia ventricular tipo torsades de pointes. Sin embargo, es importante evaluar la relación riesgo-beneficio de prescribir azitromicina, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente o que toman medicamentos concomitantes que prolongan el intervalo QT. **Objetivos:** El objetivo de este estudio es determinar si la azitromicina está realmente asociada a la aparición de arritmias ventriculares en pacientes adultos. **Material y métodos:** Esta revisión sistemática se basa en la búsqueda minuciosa en las bases de datos Medline (Pubmed) y Google académico, el análisis de las publicaciones y una síntesis de la evidencia disponible sobre el riesgo de arritmias con el uso de azitromicina. **Resultado:** Se revisaron 6 artículos que cumplieron con los criterios, donde fueron incluidos 20.510.653 pacientes y 66 artículos. Mientras que algunos estudios sugieren un aumento del riesgo de arritmias ventriculares en ciertos subgrupos de pacientes, otros no han encontrado una asociación significativa entre la azitromicina y estas arritmias. Estas discrepancias podrían atribuirse a las diferencias en la definición de arritmias, la duración del seguimiento o las características de los grupos de pacientes evaluados. Los resultados apuntan hacia la necesidad de una evaluación de riesgos más exhaustiva antes de iniciar este antibiótico en pacientes adultos, especialmente aquellos con factores de riesgo cardiovascular conocidos o aquellos con antecedentes de enfermedad cardíaca. Se han identificado varios factores de riesgo, como la hipopotasemia, condiciones cardíacas preexistentes y el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el QT, que aumentan la vulnerabilidad a las arritmias inducidas por macrólidos. **Conclusión:** Los resultados de la revisión sistemática y los estudios de cohorte analizados sugieren consistentemente una asociación entre el uso de azitromicina y un incremento en el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares. Este riesgo parece ser más evidente en los ancianos, con diferentes estudios mostrando variaciones en la magnitud del riesgo. Es crucial la evaluación de los riesgos y beneficios de estos antibióticos en cada situación clínica, tomando en cuenta la información proporcionada por estudios observacionales y revisiones sistemáticas.

**Palabras Clave:** "arrhythmias, cardiac"; "tachycardia, ventricular"; "azithromycin"; "macrolides"; "torsades de pointes"

# Abstract

**Background:** Azithromycin is a macrolide antibiotic that can lead to QT interval prolongation, which may trigger ventricular tachycardia, also known as torsades de pointes (TdP), the most common cardiac arrhythmia associated with these drugs. All macrolides are linked to QTc interval prolongation, with apparently higher risk with erythromycin and clarithromycin compared to azithromycin. Macrolides can extend QT and QTc intervals and cause cardiac arrhythmias, including TdP, ventricular tachycardia, and ventricular fibrillation, through their affinity for binding to the delayed rectifier potassium channel, IKr, inducing QT prolongation and risk of TdP. However, it is crucial to assess the risk-benefit ratio of prescribing azithromycin, especially in patients with pre-existing cardiovascular disease or taking concomitant medications that prolong the QT interval. **Objectives:** The aim of this study is to determine whether azithromycin is genuinely associated with the occurrence of ventricular arrhythmias in adult patients. **Materials and Methods:** This systematic review is based on meticulous searching across Medline and Google Scholar databases, analysis of publications, and synthesis of available evidence regarding the risk of arrhythmias with the use of azithromycin. **Results:** We reviewed 6 articles that met the criteria, including 20.510.653 patients and 66 articles. While some studies suggest an increased risk of ventricular arrhythmias in certain subgroups of patients, others have not found a significant association between azithromycin and these arrhythmias. These discrepancies could be attributed to differences in the definition of arrhythmias, the duration of follow-up, or the characteristics of the groups of patients evaluated. The results point toward the need for a more thorough risk assessment before initiating this antibiotic in adult patients, especially those with known cardiovascular risk factors or those with a history of heart disease. Several risk factors, such as hypokalemia, pre-existing heart conditions, and concomitant use of other QT-prolonging medications, have been identified as increasing vulnerability to macrolide-induced arrhythmias. **Conclusion:** The results of the systematic review and cohort studies analyzed consistently suggest an association between the use of azithromycin and an increased risk of developing ventricular arrhythmias. This risk appears to be most evident in the elderly, with different studies showing variations in the magnitude of the risk. It is crucial to evaluate the risks and benefits of these antibiotics in each clinical situation, considering the information provided by observational studies and systematic reviews.

**Keywords:** "arrhythmias, cardiac"; "tachycardia, ventricular"; "azithromycin"; "macrolides"; "torsades de pointes"

## INTRODUCCIÓN

La azitromicina, un antibiótico macrólido ampliamente utilizado en la práctica médica, ha sido objeto de creciente interés debido a su asociación con la prolongación del intervalo QT y el riesgo potencial de arritmias cardíacas, en particular la taquicardia ventricular tipo torsades de pointes (TdP). La prolongación del intervalo QT, un marcador electrocardiográfico que indica un retraso en la repolarización ventricular, ha sido identificado como un factor de riesgo para el desarrollo de arritmias cardíacas graves. Los macrólidos, incluida la azitromicina, se han vinculado con la prolongación del intervalo QTc y la predisposición a arritmias ventriculares, aunque estudios recientes sugieren que el riesgo podría variar entre diferentes antibióticos de esta clase. (1,2)

Las enfermedades cardiovasculares preexistentes, como la insuficiencia cardíaca, las arritmias previas, la cardiopatía isquémica, entre otras, y el uso

concomitante de fármacos que prolongan el intervalo QT, plantean una preocupación significativa en la práctica clínica cotidiana.(3)

La comprensión de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes, incluyendo la interacción de la azitromicina con los canales iónicos cardíacos, es esencial para evaluar con precisión el riesgo potencial de arritmias. La azitromicina, al igual que otros macrólidos, exhibe afinidad por el canal de potasio IKr, lo que interfiere con la repolarización cardíaca y puede desencadenar eventos arrítmicos, especialmente torsades de pointes.(4,5)

La afinidad de la azitromicina, al igual que otros antibióticos macrólidos, hacia el canal de potasio IKr ha generado un interés significativo en la comunidad médica. Este canal, vital en la actividad eléctrica cardíaca, está específicamente relacionado con la corriente rectificadora tardía de potasio, conocida como IKr. La importancia de este canal reside en su papel crucial en la fase de repolarización del potencial de acción en las células miocárdicas.(4)

Esta alteración en la fase de repolarización se traduce en un retraso o prolongación del intervalo QT, un aspecto fundamental en el electrocardiograma que refleja la duración total de la actividad eléctrica ventricular. Este alargamiento puede predisponer a la generación de arritmias ventriculares, como las torsades de pointes, al crear un sustrato electrofisiológico propicio para la emergencia de dichas arritmias.(6)

Las implicaciones de esta interacción van más allá de la mera prolongación del intervalo QT. La azitromicina y otros macrólidos, al influir en la actividad del canal IKr, pueden inducir cambios en la conducción eléctrica del corazón, generando así condiciones pro-arrítmicas.(2) Además, estas interacciones no solo podrían afectar a individuos con patologías cardíacas subyacentes, sino que también podrían presentar un riesgo en individuos aparentemente sanos, especialmente cuando se combinan con otros fármacos que modulan la actividad de los canales iónicos cardíacos.(7)

Los riesgos asociados con el uso de azitromicina, señalados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) tras revisar sus etiquetas y evidencia de estudios clínicos y de vigilancia postcomercialización también agregan relevancia a esa investigación. Estas revisiones llevaron a recomendaciones de evitar el uso de azitromicina en pacientes con factores de riesgo conocidos, como prolongación del intervalo QT, hipocalcemia, hipomagnesemia, bradicardia, o aquellos bajo ciertos agentes antiarrítmicos. Este análisis de la FDA resultó en la actualización de las etiquetas de los productos de azitromicina.(5,8)

La relación entre la azitromicina y la arritmia ventricular plantea la posibilidad, aunque muy rara, de que la azitromicina sea un factor contribuyente en arritmias ventriculares potencialmente mortales. Este aspecto debe ser considerado en individuos sanos que presenten síncope y/o torsades de pointes.(9)

A pesar de la eficacia terapéutica de la azitromicina en el tratamiento de diversas infecciones, su potencial impacto negativo en el sistema cardiovascular ha planteado interrogantes y controversias sobre su seguridad, especialmente en pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes o que utilizan fármacos concomitantes que prolongan el intervalo QT. La evaluación exhaustiva del riesgo-beneficio de la prescripción de azitromicina se ha convertido en una necesidad, con el objetivo de comprender mejor su asociación con

la aparición de arritmias ventriculares en pacientes adultos.(3)

El presente estudio se propone indagar en la real asociación entre el uso de azitromicina y la predisposición a arritmias ventriculares en adultos, examinando de manera crítica y sistemática la evidencia disponible en la literatura científica. Esta revisión se fundamentará en un análisis riguroso de los artículos científicos pertinentes y se apoyará en la síntesis de datos provenientes de diversas bases de datos, incluyendo Medline (Pubmed) y Google académico.

A través de esta investigación, se busca proporcionar una visión actualizada y precisa del impacto potencial de la azitromicina en la incidencia de arritmias ventriculares en la población adulta.

## MATERIALES Y MÉTODOS

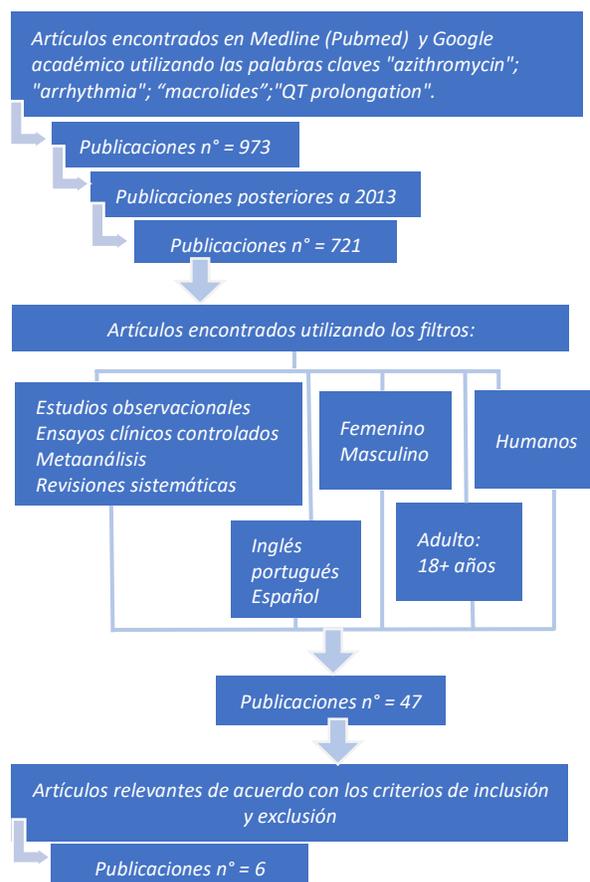


Figura 1. Selección de artículos

Se aplicó una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva utilizando los términos "azithromycin", "macrolides", "arrhythmia", "QT prolongation". Enfocando la temática de efectos adversos cardiovasculares de la azitromicina. Dio 973

resultados, con fecha posteriores a 2013 presentó 721 resultados. A lo cual se aplicaron los filtros: "Ensayos observacionales", "ensayos clínicos controlados", "metaanálisis" y "revisiones sistemáticas", en los idiomas portugués, inglés y español, estudios en adultos, humanos, femenino y masculino dando un resultado total de 47 publicaciones, de las cuales fueron seleccionadas 6, tras eliminar aquellas publicaciones repetidas; y aplicando los criterios inclusión y exclusión. (Figura 1)

### Diseño de estudio

El diseño del estudio se basó en una revisión sistemática de la literatura científica relacionada con el uso de azitromicina y su asociación con la aparición de arritmias ventriculares en pacientes adultos. Se sigue un enfoque prospectivo y exhaustivo para recopilar, revisar y analizar la información disponible en diversas bases de datos y recursos bibliográficos, utilizando Medline (Pubmed) y Google académico.

### Población de estudio

Artículos publicados en PubMed (MedLine) y Google académico donde incluye pacientes adultos expuestos a la azitromicina en diferentes contextos médicos.

### Criterios de inclusión

Estudios que incluyeran pacientes adultos bajo tratamiento con macrólidos  
Investigaciones publicadas entre 2013 y 2023.  
Ensayos observacionales, ensayos clínicos controlados, metaanálisis y revisiones sistemáticas.

### Criterios de exclusión

Estudios en animales.  
Publicaciones relacionadas con pacientes hospitalizados por COVID-19.

### Ámbito de estudio

El estudio se llevó a cabo en un entorno académico, utilizando recursos bibliográficos accesibles en la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad Abierta Interamericana, garantizando un acceso completo a la información necesaria para la revisión.

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante la síntesis de la evidencia recopilada, destacando las asociaciones identificadas entre el uso de azitromicina y el riesgo de arritmias cardíacas. Se utilizarán métodos estadísticos descriptivos para resumir y analizar los hallazgos clave de los estudios seleccionados.

## RESULTADOS

Autor/Año	Tipo de Estudio	Características (Edad/Sexo)	Muestra	Indicación terapéutica	Duración / Dosis	Intervalo Qt / Arritmia
Gorelik et al., 2018 (10)	Metaanálisis	> 48 años Masculino y Femenino	33 artículos	Sin datos	Sin datos	8 estudios evaluaron el riesgo de arritmia a corto plazo después de exposición a macrólidos. Usando el modelo de efectos aleatorios, macrólido el uso no se asoció con un mayor riesgo de arritmia a corto plazo (OR 1,19 [IC del 95%: 0,89 — 1 ,61]) con heterogeneidad moderada entre los estudios (heterogeneidad 12=82,3%)
Trifirò et al., 2017 (11)	Estudio de Casos y controles	48,2 a 78,8 años Masculino (66,5%) Femenino (33,5%)	14.040.688 pacientes	Sin datos	Sin datos	12.874 desarrollaran arritmias ventriculares
Zaroff et al., 2020 (7)	Estudio de Cohorte	30 a 74 años Masculino (36,4%) Femenino (63,6%)	1.736.976 pacientes	NAC	5 a 10 días 500mg	2 veces mayor riesgo para el desarrollo de arritmias ventriculares

<b>Cheng et al., 2015 (12)</b>	Metaanálisis	Adultos Masculino (40,1%) Femenino (59,9%)	33 artículos	Infección bacteriana	Sin datos	38,2% desarrollaran taquiarritmias ventriculares (5.810 eventos)
<b>Svanström et al., 2013 (13)</b>	Estudio de Cohorte	18 a 64 años Masculino y Femenino	4.732.867 pacientes	Sin datos	1 a 35 días	Tuvo un aumento de 55% en el riesgo relativo de arritmias ventriculares
<b>Goldstein et al., 2015 (9)</b>	Ensayo clínico	51,8 a 87,4 años Masculino (75 pacientes) Femenino (47 pacientes)	122 pacientes	NAC	Sin datos	QTc basal se prolongó +0,5 segundos en 17,78% de los pacientes No hubo evidencia de arritmias

Tabla 1. Presentación de resultados

## DISCUSIÓN

El uso crónico de macrólidos en el tratamiento de diversas condiciones respiratorias crónicas ha sido motivo de interés debido a su eficacia demostrada en múltiples ensayos clínicos aleatorizados. Sin embargo, la preocupación por el riesgo de arritmias cardíacas, particularmente la torsade de pointes (TdP), ha planteado importantes desafíos en la práctica clínica. Esta sección de discusión se centrará en evaluar los efectos de los macrólidos en las arritmias cardíacas, valorar los riesgos y beneficios asociados con su uso prolongado, así como ofrecer pautas para una prescripción más segura en base a la evidencia recopilada.

Con relación a los efectos de los antibióticos macrólidos en arritmias cardíacas, como la azitromicina, su capacidad para prolongar el intervalo QT y desencadenar arritmias ventriculares, como la TdP, plantea preocupaciones significativas. La evidencia reunida a partir de los estudios analizados arroja luz sobre la asociación entre el uso de azitromicina y el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en adultos. Estos hallazgos son consistentes en múltiples investigaciones, lo que refuerza la importancia de evaluar críticamente el uso de este antibiótico en la práctica clínica.

Es importante destacar que, si bien varios estudios han reportado un mayor riesgo de arritmias ventriculares y muerte cardiovascular, no se ha identificado de manera consistente un incremento en la muerte súbita cardíaca asociada específicamente con el uso de azitromicina. Estos resultados plantean preguntas sobre los mecanismos subyacentes que podrían estar impulsando el riesgo cardiovascular sin necesariamente aumentar la incidencia de muerte cardíaca súbita, lo que requiere una comprensión más profunda.

La heterogeneidad en los resultados, particularmente en relación con la presencia de arritmias ventriculares, añade complejidad a la evaluación del riesgo cardiovascular asociado con la azitromicina. Mientras que algunos estudios sugieren un aumento del riesgo de arritmias ventriculares en ciertos subgrupos de pacientes, otros no han encontrado una asociación significativa entre la azitromicina y estas arritmias. Estas discrepancias podrían atribuirse a las diferencias en la definición de arritmias, la duración del seguimiento o las características de los grupos de pacientes evaluados.

Es imperativo considerar las implicaciones clínicas de estos hallazgos, especialmente al prescribir azitromicina en pacientes con riesgo cardiovascular subyacente. Los resultados apuntan hacia la necesidad de una evaluación de riesgos más exhaustiva antes de iniciar este antibiótico en pacientes adultos, especialmente aquellos con factores de riesgo cardiovascular conocidos o aquellos con antecedentes de enfermedad cardíaca. En cuanto a la valoración de los beneficios y riesgos relacionados al uso crónico de los macrólidos se nota que la observación de que no todos los pacientes prolongan su intervalo QT después de tomar macrólidos y que aún menos pacientes experimentan arritmias potencialmente mortales sugiere que variables adicionales específicas del paciente son importantes. Se han identificado varios factores de riesgo, como la hipopotasemia, condiciones cardíacas preexistentes y el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el QT, que aumentan la vulnerabilidad a las arritmias inducidas por macrólidos.

### Consideraciones para la Práctica Clínica

Basándonos en la información recopilada, se sugiere que una evaluación exhaustiva de los pacientes antes de prescribir macrólidos es crucial. La

obtención de historiales médicos detallados y la realización de electrocardiogramas (ECGs) pueden identificar posibles factores de riesgo. Además, una estrategia de exclusión proactiva de pacientes con riesgos cardíacos o aquellos con uso concomitante de fármacos que prolongan el QT puede reducir significativamente el riesgo de arritmias relacionadas con macrólidos. Aunque la evidencia no es definitiva, la azitromicina parece tener un pequeño aumento en el riesgo de prolongación del intervalo QT y arritmias, especialmente en pacientes con factores de riesgo adicionales.

La discrepancia entre los estudios observacionales y los ensayos clínicos aleatorizados respecto a la incidencia de arritmias cardíacas asociadas con macrólidos genera debate. Es crucial abordar las limitaciones metodológicas de los estudios observacionales, como la posible confusión por indicación, y reconocer las posibles influencias de factores de confusión en los resultados.

Es necesario realizar investigaciones futuras para determinar el verdadero riesgo de arritmias en pacientes que reciben macrólidos y para desarrollar estrategias más precisas para la identificación de riesgos individuales. Las pautas de prescripción deben ser continuamente revisadas y actualizadas en función de la evidencia emergente.

En resumen, si bien el uso de macrólidos ofrece beneficios terapéuticos significativos, su potencial para desencadenar arritmias cardíacas demanda una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio en la práctica clínica. La identificación proactiva de pacientes con factores de riesgo y una prescripción más selectiva pueden ser clave para minimizar la incidencia de arritmias cardíacas relacionadas con el uso de macrólidos.

## CONFLICTOS DE INTERÉS

Se declara que no hay conflictos de intereses que puedan comprometer la imparcialidad de este estudio. Ningún autor involucrado en este trabajo tiene afiliaciones, intereses financieros o personales que puedan influenciar los hallazgos presentados en este artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez LG, Pulido ADC, Fleites A. Acción inotrópica negativa y prolongación del intervalo QT por azitromicina. 2017;(4).

2. Howard PA. Azithromycin-Induced Proarrhythmia and Cardiovascular Death. *Ann Pharmacother.* noviembre de 2013;47(11):1547-51.
3. Sutton SS. Is cardiovascular risk a concern when prescribing azithromycin? *JAAPA.* enero de 2017;30(1):11-3.
4. Cornett E, Novitch MB, Kaye AD, Pann CA, Bangalore HS, Allred G, et al. Macrolide and fluoroquinolone mediated cardiac arrhythmias: clinical considerations and comprehensive review. *Postgraduate Medicine.* 3 de octubre de 2017;129(7):715-24.
5. Maisch NM, Kochupurackal JG, Sin J. Azithromycin and the Risk of Cardiovascular Complications. *Journal of Pharmacy Practice.* octubre de 2014;27(5):496-500.
6. Albert RK, Schuller JL. Macrolide Antibiotics and the Risk of Cardiac Arrhythmias. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 de mayo de 2014;189(10):1173-80.
7. Zaroff JG, Cheetham TC, Palmetto N, Almers L, Quesenberry C, Schneider J, et al. Association of Azithromycin Use With Cardiovascular Mortality. *JAMA Netw Open.* 17 de junio de 2020;3(6):e208199.
8. Mosholder AD, Mathew J, Alexander JJ, Smith H, Nambiar S. Cardiovascular Risks with Azithromycin and Other Antibacterial Drugs. *N Engl J Med.* 2 de mayo de 2013;368(18):1665-8.
9. Goldstein LH, Gabin A, Fawaz A, Freedberg NA, Schwartz N, Elias M, et al. Azithromycin is not associated with QT prolongation in hospitalized patients with community-acquired pneumonia: Azithromycin and QT prolongation. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* octubre de 2015;24(10):1042-8.
10. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Muszkat M, Matok I. Systematic Review, Meta-analysis, and Network Meta-analysis of the Cardiovascular Safety of Macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* junio de 2018;62(6):e00438-18.

11. Trifirò G, De Ridder M, Sultana J, Oteri A, Rijnbeek P, Pecchioli S, et al. Use of azithromycin and risk of ventricular arrhythmia. *CMAJ*. 18 de abril de 2017;189(15):E560-8.
12. Cheng YJ, Nie XY, Chen XM, Lin XX, Tang K, Zeng WT, et al. The Role of Macrolide Antibiotics in Increasing Cardiovascular Risk. *Journal of the American College of Cardiology*. noviembre de 2015;66(20):2173-84.
13. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of Azithromycin and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med*. 2 de mayo de 2013;368(18):1704-12.