

## Interacciones farmacocinéticas de la azitromicina e implicación clínica

### Pharmacokinetic interactions of azithromycin and clinical implication

María Saravia Bartra<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9271-2085>

Ricardo Losno García<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1814-7150>

Milton Valderrama-Wong<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3430-143X>

Ana María Muñoz Jáuregui<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3080-9823>

María Bendezú Acevedo<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3053-3057>

Jorge García Ceccarelli<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9880-7344>

Felipe Surco Laos<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0805-5535>

Patricia Basurto Ayala<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6943-7329>

Mario Pineda-Pérez<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6818-7797>

Angel Tito Alvarado Yarasca<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8694-8924>

<sup>1</sup>Universidad San Ignacio de Loyola, USIL. Lima, Perú.

<sup>2</sup>Universidad Nacional San Luis Gonzaga de Ica. Ica, Perú.

<sup>3</sup>Universidad Privada Norbert Wiener. Lima, Perú.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [eea.alvarado@hotmail.com](mailto:eea.alvarado@hotmail.com)

## RESUMEN

**Introducción:** El síndrome respiratorio agudo grave (por la COVID-19) es en la actualidad la primera causa de muerte en el Perú, por lo que se requiere de fármacos eficaces y seguros para mitigar la enfermedad. Se realizó una búsqueda bibliográfica en SciELO y PubMed/ Medline; se seleccionaron 37 de 58 artículos sobre el tema.

**Objetivos:** Revisar e integrar la información sobre las interacciones farmacocinéticas de la azitromicina que se prescriben en el tratamiento ambulatorio de la COVID-19 en el Perú, y evaluar su implicación clínica.

**Desarrollo:** La azitromicina es usada en la COVID-19, por su actividad antiinflamatoria, al inhibir a las interleucinas (IL1, 6, 8 y TNF- $\alpha$ ), y a las moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM1); y por inducir la producción de interferón tipo I (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) y III (IFN- $\lambda$ ) en células de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los estudios de tres brazos, aleatorizado y abierto, indican que la azitromicina no genera cambios en los parámetros farmacocinéticos de la ivermectina, sildenafil, rupatadina y desloratadina; los estudios de un solo centro, abierto, sin ayuno y de dos períodos, evidencian que la azitromicina influye en los parámetros farmacocinéticos de venetoclax y de los psicotrópicos.

**Conclusiones:** Basado en la evidencia de los estudios clínicos revisados e integrados, se concluye que estas son limitadas y de poca relevancia clínica, sin embargo, se propone usar el antibiótico bajo el criterio científico del médico, para evitar las interacciones farmacocinéticas y las reacciones adversas de los fármacos.

**Palabras clave:** interacciones farmacológicas; azitromicina; farmacocinética; infecciones por coronavirus; COVID-19; SARS-CoV-2.

## ABSTRACT

**Introduction:** The severe acute respiratory syndrome (due to COVID-19) is currently the leading cause of death in Peru, so effective and safe drugs are required to mitigate the disease. A bibliographic search was carried out in SciELO and PubMed/Medline; 37 of 58 articles on the topic were selected.

**Objectives:** Review and integrate the information on the pharmacokinetic interactions of azithromycin that are prescribed in the outpatient treatment of COVID-19 in Peru, and evaluate their clinical implication.

**Development:** Azithromycin is used in COVID-19, due to its anti-inflammatory activity, by inhibiting interleukins (IL1, 6, 8 and TNF- $\alpha$ ), and intracellular adhesion molecules 1 (ICAM1); and by inducing the production of type I interferon (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) and III (IFN- $\lambda$ ) in cells of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The three-arm, randomized and open-label studies indicate that

azithromycin does not cause changes in the pharmacokinetic parameters of ivermectin, sildenafil, rupatadine, and desloratadine; single-center, open-label, non-fasting, and two-period studies show that azithromycin influences the pharmacokinetic parameters of venetoclax and psychotropics.

**Conclusions:** Based on the evidence from the reviewed and integrated clinical studies, it is concluded that these are limited and of little clinical relevance, however, it is proposed to use the antibiotic under the scientific criteria of the doctor, to avoid pharmacokinetic interactions and adverse reactions of drugs.

**Keywords:** drug interactions; azithromycin; pharmacokinetics; coronavirus infections; COVID-19; SARS-CoV-2.

Recibido: 18/02/2021

Aprobado: 25/05/2021

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad en el Perú, se está usando en el tratamiento ambulatorio de la COVID-19, azitromicina, ivermectina y prednisona, sin considerar sus interacciones farmacocinéticas; estas interacciones se producen a nivel del proceso de absorción, distribución, metabolismo y excreción, afecta los niveles de las concentraciones plasmáticas de los fármacos. Las interacciones que se generan en el proceso de absorción y del metabolismo, son de alta relevancia clínica, debido a que en la membrana del intestino delgado se expresan los genes *CYP3A4* y el gen 4 de resistencia a múltiples fármacos MDR1, que se encuentra en la región cromosómica 7q21 que codifica al transportador de eflujo glicoproteína P, cuyas variantes alélicas C1236T (rs1128503), G2677T/A (rs2032582) y C3435T (rs1045642) tienen un impacto terapéutico en determinados fármacos.<sup>(1)</sup> A nivel de los hepatocitos, se expresan los genes *CYP3A4*, *CYP2D6*, *CYP2C9*, y otros, que pueden expresar fenotipos de metabolizadores lentos, intermedios o rápidos, los cuales influyen en los niveles plasmáticos de los fármacos y su eficacia clínica.<sup>(2,3)</sup>

<http://scielo.sld.cu>

<http://www.revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons

En el presente estudio se realizó una revisión de la literatura, recopilada a través de las bases de datos SciELO y PubMed/ Medline. Se utilizaron los descriptores “azitromicina”, “farmacocinética”, “COVID-19 e interacciones farmacológicas”, “farmacocinética de la azitromicina”, “interacción farmacocinética azitromicina/ fármacos” e “interacción farmacológica azitromicina/ fármacos” (fármacos se refiera a los usados en la COVID-19). Los criterios de selección incluyeron artículos en idiomas inglés y español. No se usaron filtros referentes al año de publicación, pero sí tuvo fecha de corte que fue el 23 de enero de 2021.

Se recuperaron 58 publicaciones en español e inglés, de ellos 37 documentos fueron seleccionados para desarrollar la temática central, 12 (32,43 %) corresponden a los últimos 5 años. Solamente se incluyeron, dada su importancia, 5 referencias anteriores a esta fecha.

Se describe el mecanismo de acción molecular de la azitromicina sobre el síndrome respiratorio agudo grave por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2) e interacción farmacocinética de la azitromicina con fármacos usados en la COVID-19.

Se conoce que la polimedicación es uno de los factores que influyen sobre los parámetros farmacocinéticos, por lo que al administrar la azitromicina con otros fármacos, se puede afectar su eficacia y seguridad. La azitromicina es un antibiótico con un pKa de 8,5<sup>(4)</sup> y estable a pH ácido, por lo que la dosis se puede administrar en estómago vacío con 240 mL de agua, cuya biodisponibilidad es del 37 %<sup>(4,5)</sup> la glicoproteína P, está implicada en la absorción intestinal de los macrólidos.<sup>(6)</sup> Su concentración máxima plasmática (C<sub>máx</sub>) es de 0,4 mg/L, el tiempo máximo (t<sub>máx</sub>) de 2-4 horas,<sup>(4,7)</sup> pero luego de tres días de tratamiento a la dosis de 500 mg se observa una concentración de 1 mg/L.<sup>(7)</sup> Su unión a proteínas plasmáticas (UP) es de 50 %,<sup>(8)</sup> y su volumen de distribución (V<sub>d</sub>) es de 31,1 L/kg.<sup>(9)</sup>

Debido a que sus dos grupos aminos se protonan (amonio) y se concentran en el citoplasma de pH ácido, alcanzan concentraciones elevadas en la amígdala, nódulos linfáticos, pulmones, bazo, hígado y riñones.<sup>(7,10)</sup> Los leucocitos polimorfonucleares son transportadores de la azitromicina (120 µg/mL) al sitio de la infección<sup>(11)</sup> y se mantienen por encima de 60 µg/mL, por espacio de 7 días desde la última dosis;<sup>(11)</sup> su vida media es de 60-68 horas.<sup>(11)</sup> Atraviesa la barrera placentaria, se concentra en el miometrio, placenta, líquido amniótico, tejido adiposo y en la placenta.<sup>(7,12)</sup> Se excreta en forma de

fármaco inalterado, entre un 80-90 % de la dosis, a través de la bilis; por la orina es lenta, pueden detectarse concentraciones del antibiótico, hasta 30 días después de la última dosis.<sup>(11)</sup>

El objetivo de este estudio es revisar e integrar la información sobre las interacciones farmacocinéticas de la azitromicina con otros fármacos que se prescriben en el tratamiento ambulatorio de la COVID-19 en el Perú, y evaluar su implicación clínica y la probabilidad de su ocurrencia.

## DESARROLLO

### Mecanismo de acción molecular de la azitromicina sobre el SARS-CoV-2

La azitromicina es un azárido o azalactona que posee un grupo N-metil en la posición 9ª del anillo lactónico, formando un anillo de 15 átomos, clasificado como subclase de los macrólidos.<sup>(6,13)</sup> Su mecanismo de acción antibacteriano, se produce al unirse al ARNr 23S de la subunidad ribosómica 50S (S, de Svedberg, medida de velocidad de sedimentación) bloquea la translocación de aminoácidos desde el acil-ARNt a la posición donde cede el aminoácido para la formación de un nuevo enlace peptídico, pero no inhibe la formación de los enlaces peptídicos de la cadena proteica.<sup>(13,14)</sup>

El fundamento del uso de la azitromicina contra el SARS-CoV-2, tiene tres mecanismos de acción molecular: primero *in vitro* tiene la capacidad de inhibir al virus, a una concentración efectiva del 50 % (EC<sub>50</sub>) de 2,12 µM,<sup>(15)</sup> y por estudios previos, antes de su uso en la COVID-19, se ha demostrado su actividad antiinflamatoria, al inhibir a las interleucinas IL1, 6, 8 y TNF-α, y a las moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM1); reduce la adhesión entre neutrófilos y células endoteliales, y modula la respuesta vasoconstrictora de la endotelina.<sup>(9,16)</sup> El tercer mecanismo consiste en inducir la producción de interferón tipo I (IFN-α, IFN-β) y III (IFN-λ), en células de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.<sup>(17)</sup> También se ha reportado que la azitromicina tiene la capacidad de reducir la carga viral del rinovirus-16 en las células epiteliales bronquiales.<sup>(17)</sup>

Sin embargo, todavía hay controversias sobre la eficacia de la azitromicina para tratar la COVID-19.<sup>(18)</sup>

### Interacciones farmacocinéticas de la azitromicina con otros fármacos

Si un paciente consume medicamentos que son inhibidores de la *CYP3A4* o son metabolizadores lentos, por presentar una variante alélica de *CYP3A4\*1B* o de *CYP3A4\*20*,<sup>(19,20)</sup> el metabolismo del fármaco disminuye, y aumenta la concentración plasmática máxima efectiva (C<sub>ME</sub>), que genera un mayor efecto

farmacológico o riesgo de toxicidad.<sup>(21,22)</sup> La inhibición enzimática se debe a diferencias genéticas entre los individuos, y se presenta entre 1 a 2 días después de la administración del fármaco inhibidor.<sup>(22)</sup> Para evaluar la inhibición *in vivo* de CYP3A4, se utiliza el midazolam como sustrato estándar.<sup>(23)</sup>

En los pacientes que son metabolizadores rápidos o consumen fármacos inductores de la CYP3A4, no se alcanza la concentración plasmática mínima efectiva ( $C_{mE}$ ), lo que conduce a una ineffectividad terapéutica.<sup>(21,22)</sup> Esta inducción se evidencia a partir de 7 - 10 días.<sup>(24)</sup> Para estudiar la inducción *in vivo*, se administra el antimicótico ketoconazol.<sup>(23)</sup>

*Von Rosenstiel y Adam*, han clasificado a los macrólidos en tres grupos, basado en los estudios farmacocinéticos *in vitro*: grupo 1 formado por las eritromicinas, que inhiben selectivamente a la CYP3A4, forman nitrosoalcanos y complejos inactivos; el segundo grupo está constituido por la claritromicina, que inhibe a la CYP3A4 en menor grado y rara vez produce interacciones farmacocinéticas. El grupo 3 está constituido por la azitromicina, que tiene poca afinidad por la CYP3A4 y no modifica la farmacocinética de otros fármacos.<sup>(25,26,27,28,29)</sup> Las eritromicinas, al inhibir a la CYP3A4,<sup>(30)</sup> no se metaboliza el otro fármaco, lo que genera un mayor riesgo de prolongar el intervalo QT del ciclo cardiaco, con tendencia a la progresión hacia Torsades de Pointes.<sup>(31,32)</sup>

En un estudio realizado por *John y otros*,<sup>(33)</sup> se evalúa la interacción farmacocinética **entre** la azitromicina (AZIT) con ivermectina (IVM), albendazol y dietilcarbamazina (IDA) para la filariasis linfática, pero no en la COVID-19, para ello se reclutaron 37 voluntarios adultos (18 hombres y 19 mujeres). Se distribuyeron al azar en tres grupos: al grupo 1 se le administro IDA, al grupo 2 AZIT + IDA y al grupo 3 solo AZIT. No hubo interacción farmacocinética clínicamente relevante en ninguno de los grupos del estudio.

*Muirhead y otros*<sup>(34)</sup> reportan un estudio de interacción a doble ciego en 24 voluntarios varones (19 a 33 años de edad). Se distribuyó en dos grupos: el grupo 1, recibieron 100 mg de sildenafil el día 1, más 500 mg de azitromicina una vez al día los días 2-4, el grupo 2 recibió placebo. El día 4, todos los sujetos recibieron otra dosis de 100 mg de sildenafil. En ambos grupos se recolectaron muestras de sangre el primer y último día para el análisis de las concentraciones plasmáticas de sildenafil y su metabolito. *Solans y otros*,<sup>(35)</sup> en un estudio de fase I en el que voluntarios sanos, hombres y mujeres, recibieron rupatadina, 10 mg una vez al día durante 6 días; el día 2 se coadministró azitromicina, 500 mg, luego del día 3 al 6 se administró 250 mg del mismo antibiótico.

Los tratamientos se administraron después de un período de ayuno de 10 horas, con 240 mL de agua y las condiciones de ayuno se mantuvieron hasta 3 horas después de la medicación. Para la rupatadina la  $C_{\text{máx}}$  fue 111 (IC 90 %: 91-136) y el área bajo la curva de concentración plasmática - tiempo durante un intervalo de dosificación ( $ABC^{0-t}$ ) fue de 103 (IC 90 %: 91-117); para desloratadina la  $C_{\text{máx}}$  es de 109 (IC 90 %: 100-120) y  $ABC^{0-t}$  103 (IC 90 %: 96-110) y para 3-hidroxidesloratadina el  $C_{\text{máx}}$  fue de 109 (IC 90 %: 103-115) y 104 (IC 90 %: 100-108) para  $ABC^{0-t}$ . No se encontraron diferencias significativas. *Agarwal* y otros,<sup>(36)</sup> realizaron un estudio farmacocinético del venetoclax en dos períodos y en 12 mujeres voluntarias sanas; el primer día del período 1 las voluntarias tomaron una dosis única de 100 mg de venetoclax con 500 mg de azitromicina, luego desde el día 2 al 5, las dosis de azitromicina fueron de 250 mg/día.

En el tercer día del período 2, se administró una dosis única de 100 mg de venetoclax. El venetoclax, es sustrato del *CYP3A4* y de la glicoproteína P. La azitromicina disminuye el  $C_{\text{máx}}$  y el  $ABC^{0-t}$  del venetoclax en un 25 % y 35 % menos, respectivamente.

En un estudio de revisión realizado por *Bilbul* y otros,<sup>(37)</sup> se demuestra que la azitromicina al interactuar con los psicotrópicos, puede inducir la prolongación del QT y arritmias Torsades de Pointes potencialmente mortales. En la tabla 1 se detallan las principales interacciones de la azitromicina con otros fármacos y se resumen sus implicaciones clínicas.

**Tabla 1** - Interacciones de la azitromicina y sus implicancias clínicas

Tipo de estudio	Mecanismo de interacción	Implicaciones clínicas	Referencia
Estudio de interacción farmacocinética de tres brazos, aleatorizado y abierto en voluntarios adultos.	El AUC <sup>0-∞</sup> para la azitromicina (100,1) e ivermectina (87,9) se encontraron dentro del rango de 80-125 %.	La interacción no tiene implicancia clínica.	<i>John y otros</i> <sup>(33)</sup>
Estudio de interacción a doble ciego.	La azitromicina no genera cambios significativos en los parámetros AUC <sup>0-∞</sup> , C <sub>máx</sub> y t <sub>1/2</sub> del sildenafil.	La interacción no tiene implicancia clínica. No es necesario ajustar la dosis de estos medicamentos.	<i>Muirhead y otros</i> <sup>(34)</sup>
Estudio de fase I de dosis múltiples, aleatorizado, abierto, bidireccional y cruzado.	La azitromicina no genera cambios significativos en los parámetros farmacocinéticos de la rupatadina y desloratadina.	La interacción no tiene implicancia clínica.	<i>Solans y otros</i> <sup>(35)</sup>
Estudio de un solo centro, abierto, sin ayuno y de dos períodos.	Venetoclax solo: C <sub>máx</sub> (0,743 μg/mL y el ABC <sup>0-1</sup> 9,09 μg.h/mL. Venetoclax + azitromicina: C <sub>máx</sub> (0,561 μg/mL y el ABC <sup>0-1</sup> 5,90 μg.h/mL.	La interacción no tiene implicancia clínica. No es necesario ajustar la dosis del venetoclax cuando es necesario usarlo con azitromicina.	<i>Agarwal y otros</i> <sup>(36)</sup>
Estudio de revisión dirigida y búsqueda estructuradas de literatura en PubMed.	La azitromicina coadministrada con los antidepresivos, antipsicóticos, presentan un riesgo de prolongación del QT.	La interacción podría tener implicancia clínica, debido al riesgo de la arritmia cardíaca, se debe tener precaución para su uso clínico.	<i>Bilbul y otros</i> <sup>(37)</sup>

### Breve análisis crítico

A pesar de una literatura muy limitada o escasa, existe información de las interacciones de la azitromicina con otros grupos de fármacos de uso clínico, no así con la ivermectina y la prednisona, que en estos momentos se coadministran para el tratamiento de la COVID-19.

Mediante un estudio de interacción farmacocinética de tres brazos, aleatorizado y abierto en voluntarios adultos,<sup>(33)</sup> un estudio de interacción a doble ciego,<sup>(34)</sup> un estudio de fase I de dosis múltiples, aleatorizado, abierto, bidireccional y cruzado;<sup>(35)</sup> se ha reportado que la azitromicina no influye en los parámetros farmacocinéticos de diversos fármacos que se han usado en coadministración. Sin embargo,



mediante un estudio de un solo centro, abierto, sin ayuno y de dos períodos,<sup>(36)</sup> un estudio de revisión,<sup>(37)</sup> se ha encontrado que hay interacción farmacocinética entre la azitromicina y otros fármacos, sin implicaciones clínicas significativas, pero a pesar de ello, se debe tener precaución al momento de prescribir medicamentos concomitantes, cuando se justifique su uso.

En conjunto, todos los datos recopilados permiten sugerir que no todas las interacciones farmacocinéticas tienen la misma relevancia clínica. Esto depende de múltiples factores, pero son dos los de mayor relevancia, uno que corresponde al fármaco y el otro al paciente.

Respecto al fármaco, se deben conocer sus propiedades farmacocinéticas y su margen terapéutico. Respecto al paciente, se debe evaluar la edad, condición clínica, etnia y los factores genéticos. Ante esto, se hace imperativo impulsar la realización de nuevos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con la participación multidisciplinaria que asocie la investigación básica (farmacogenómica y farmacocinética) y clínica (medicina de precisión), que permitan tener evidencia de su eficacia, interacciones farmacocinética y seguridad en la COVID-19, para mitigar dicha enfermedad en los países en vías de desarrollo.

Basado en la evidencia de los estudios clínicos revisados e integrados, se concluye que estas son limitadas y de poca relevancia clínica, sin embargo, se propone usar el antibiótico con precaución y en base al criterio científico del médico, para evitar las interacciones farmacocinéticas, el fracaso terapéutico farmacológico y las reacciones adversas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cazzola M, Rogliani P, Calzetta L, Matera MG. Pharmacogenomic Response of Inhaled Corticosteroids for the Treatment of Asthma: Considerations for Therapy. *Pharmgenomics Pers Med*. 2020 [acceso: 15/12/2020]; 13: 261-71. Disponible en: <http://doi.org/10.2147/PGPM.S231471>
2. Alvarado AT, Muñoz AM, Loja B, Miyasato JM, García JA, Cerro R, et al. Estudio de las variantes alélicas CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 en muestras de población mestiza peruana. *Biomedica*. 2019 [acceso: 15/12/2020]; 39(3): 601-10. DOI: 10.7705/biomedica.4636

3. Moreno I, Quiñones L, Catalán J, Miranda C, Roco A, Sasso J, et al. Influence of CYP3A4/5 polymorphisms in the pharmacokinetics of levonorgestrel: a pilot study. *Biomedica*. 2012 [acceso: 15/12/2020]; 32(4): 570-7. DOI: 10.1590/S0120-41572012000400012
4. Kong FYS, Rupasinghe TW, Simpson JA, Vodstrcil LA, Fairley CK, McConville MJ, et al. Pharmacokinetics of a single 1g dose of azithromycin in rectal tissue in men. *PLoS ONE*. 2017 [acceso: 24/05/2021]; 12(3): e0174372. DOI: 10.1371/journal.pone.0174372
5. Pino-Marín D, Madrigal-Cadavid J, Amariles P. Relevancia clínica de interacciones de antibióticos relacionadas con cambios en la absorción: revisión estructurada. *Rev CES Med*. 2018 [acceso: 20/12/2020]; 32(3): 235-49. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cesm/v32n3/0120-8705-cesm-32-03-235.pdf>
6. Fohner AE, Sparreboom A, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary. Macrolide antibiotic pathway, pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2017 [acceso: 20/12/2021]; 27(4):164-7. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000270
7. López JM. Azitromicina: síntesis química, mecanismo de acción, farmacocinética. *Info-Farmacia.Com*. [acceso: 20/10/2020]. Disponible en: <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=aW5mby1mYXJtYWNPYS5jb218aW5mby1mYXJtYWNPYXxneDo1ZTQwMDQ1MDFhYWRjMTZI>
8. Peters DH, Friedel HA, McTavish D. Azithromycin; A Review of Antimicrobial Activity, Pharmacokinetic Properties and Clinical Efficacy. *Drugs*. 1992 [acceso: 05/01/2021]; 44 (5): 750-99. DOI: 10.2165/00003495-199244050-00007
9. McMullan BJ, Mostaghim M: Prescribing azithromycin. *Aust Prescr*. 2015 [acceso: 05/01/2021];38(3): 87-9. Disponible en: <https://www.nps.org.au/assets/bfcb06798716fdf9-d3971d4b774f-Prescribing-azithromycin.pdf>
10. Lode H. The pharmacokinetics of azithromycin and their clinical significance. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infectar. Dis*. 1991 [acceso: 05/01/2021]; 10 (10): 807-12. DOI: 10.1007/BF01975832
11. Matzneller P, Krasniqi S, Kinzig M, Sorgel F, Huttner S, Lackner E, et al. Blood, tissue, and intracellular concentrations of azithromycin during and after end of therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013 [acceso: 05/01/2021];57(4): 1736-42. DOI: 10.1128/AAC.02011-12

12. Ramsey PS, Vaules MB, Vasdev GM, Andrews WW, Ramin KD. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 [acceso: 10/01/2021]; 188(3): 714-18. DOI: 10.1067/mob.2003.141
13. Zheng Y, Liu SP, Xu BP, Shi ZR, Wang K, Yang JB, et al. Population pharmacokinetics and dosing optimization of azithromycin in children with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 [acceso: 05/01/2021];62(9): e00686-18. DOI: 10.1128/AAC.00686-18
14. Alfonso I, Calvo DM, Jiménez G, Lara C, Broche L. Azitromicina y efectos cardiovasculares notificados al Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. *Rev Cubana Farm.* 2014 [acceso: 15/01/2021]; 48(2):519-28. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubfar/rcf-2014/rcf143q.pdf>
15. Touret F, Gilles M, Barral K, Nougairède A, van Helden J, Decroly E, et al. In vitro screening of a FDA approved chemical library reveals potential inhibitors of SARS-CoV-2 replication. *Sci Rep.* 2020 [acceso: 15/01/2021]; 10:13093. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-70143-6>
16. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Fernández-Espinar JF, Bercedo-Sanz A, Aguinaga-Ontoso I, González- Díaz C, et al. Sunny hours and variations in the prevalence of asthma in schoolchildren according to the International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) Phase III in Spain. *Int J Biometeorol.* 2011 [acceso: 15/01/2021]; 55(3): 423-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20803035/>
17. Menzel M, Akbarshahi H, Bjermer L, Uller L. Azithromycin induces anti-viral effects in cultured bronchial epithelial cells from COPD patients. *Sci. Rep.* 2016 [acceso: 15/01/2021]; 6: 28698-709. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27350308/>
18. Dos Santos WG. Natural history of COVID-19 and current knowledge on treatment therapeutic options. *Biomed Pharmacother.* 2020 [acceso: 15/01/2021]; 129: 110493. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32768971/>
19. Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. Genetic Contribution to Variable Human CYP3A-Mediated Metabolism. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002 [acceso: 15/01/2021]; 54(10):1271-94. DOI: 10.1016/s0169-409x(02)00066-2
20. Westlind-Johnsson A, Hermann R, Huennemeyer A, Hauns B, Lahu G, Nassr N, et al. Identification and Characterization of CYP3A4\*20, a Novel Rare CYP3A4 Allele without Functional

- Activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 [acceso: 15/01/2021]; 79(4): 339-49. DOI: 10.1016/j.clpt.2005.11.015
21. Tanaka E. Clinically important pharmacokinetic drug-drug interactions: role of cytochrome P450 enzymes. *J Clin Pharm Ther.* 1998 [acceso: 15/01/2021]; 23(6): 403-16. DOI: 10.1046/j.1365-2710.1998.00086.x
22. Snyder B, Polasek T, Doogue MP. Drug interactions: principles and practice. *Australian Prescriber.* 2012 [acceso: 12/01/2021]; 35(3): 85-8. DOI: 10.18773/austprescr.2012.037
23. Ohno Y, Hisaka A, Suzuki H. General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2007 [acceso: 12/01/2021]; 46(8):681-96. DOI: 10.2165/00003088-200746080-00005
24. Niemi M, Backman J, Fromm M, Neuvonen P, Kivisto K. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet.* 2003 [acceso: 12/01/2021]; 42(9): 819-50. DOI: 10.2165/00003088-200342090-00003
25. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet.* 1992 [acceso: 12/01/2021]; 23(2): 106-31. Disponible en: DOI: 10.2165/00003088-199223020-00004
26. von Rosensteil NA, Adam D. Macrolide antibacterials. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.* 1995 [acceso: 12/01/2021]; 13(2):105-22. DOI: 10.2165/00002018-199513020-00005
27. 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 [acceso: 12/01/2021]; 50(4): 285-95. Disponible en: DOI: 10.1046/j.1365-2125.2000.00261.x
28. Zhanel GG, Dueck M, Hoban DJ, Vercaigne LM, Embil JM, Gin AS, et al. Review of macrolides and ketolides: focus on respiratory tract infections. *Drugs.* 2001 [acceso: 23/01/2021]; 61(4):443-98. DOI: 10.2165/00003495-200161040-00003
29. Shakeri-Nejad K, Stahlmann R. Drug interactions during therapy with three major groups of antimicrobial agents. *Expert Opin Pharmacother.* 2006 [acceso: 23/01/2021]; 7(6):639-51. DOI: 10.1517/14656566.7.6.639

30. Franco D, Henao Y, Monsalve M, Gutiérrez F, Hincapie J, Amariles P. Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: Aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. Revisión estructurada. *Farm Hosp.* 2013 [acceso: 23/01/2021]; 37(6): 539-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7399/FH.2013.37.6.1077>
31. Machado-Alba JE, Martínez-Pulgarín DF, Gómez-Suta D. Prevalencia de potenciales interacciones farmacológicas de Azitromicina en Colombia, 2012-2013. *Rev. salud pública.* 2015 [acceso: 23/01/2021]; 17(3): 463-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/rsap.v17n3.44142>
32. Tisdale JE. Drug-induced QT interval prolongation and torsades de pointes: Role of the pharmacist in risk assessment, prevention and management. *Can Pharm J (Ott).* 2016 [acceso: 23/01/2021]; 149(3): 139-52. DOI: 10.1177/1715163516641136
33. John LN, Bjerum C, Martinez PM, Likia R, Silus L, Wali C, et al. Pharmacokinetic and safety study of co-administration of albendazole, diethylcarbamazine, Ivermectin and azithromycin for the integrated treatment of Neglected Tropical Diseases. *Clin Infect Dis.* 2020 [acceso: 23/01/2021]: cial1202. DOI: 10.1093/cid/cial1202
34. Muirhead GJ, Faulkner S, Harness JA, Taubel J. The effects of steady-state erythromycin and azithromycin on the pharmacokinetics of sildenafil in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2002 [acceso: 23/01/2021]; 53: 37S-43S. DOI: 10.1046/j.0306-5251.2001.00031.x
35. Solans A, Izquierdo I, Donado E, Antonijoan R, Peña J, Nadal T, et al. Pharmacokinetic and safety profile of rupatadine when coadministered with azithromycin at steady-state levels: a randomized, open-label, two-way, crossover, Phase I study. *Clin Ther.* 2008 [acceso: 23/01/2021]; 30(9): 1639-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.09.002>
36. Agarwal SK, Tong B, Bueno OF, Menon RM, Salem AH. Effect of Azithromycin on Venetoclax Pharmacokinetics in Healthy Volunteers: Implications for Dosing Venetoclax with P-gp Inhibitors. *Adv Ther.* 2018 [acceso: 23/01/2021]; 35(11): 2015-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0793-y>
37. Bilbul M, Paparone P, Kim AM, Mutalik S, Ernst CL. Psychopharmacology of COVID-19. *Psychosomatics.* 2020 [acceso: 23/01/2021]; 61(5): 411-27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7232075/pdf/main.pdf>

### Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.