

Cristina Martínez-Múgica

Interacciones potenciales de los antimicrobianos en la práctica clínica: consecuencias de la polimedicación y la multirresistencia

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias.

RESUMEN

Introducción. La polimedicación es un problema creciente en nuestro entorno, que conlleva un incremento del riesgo de interacciones que pueden suponer una pérdida de la efectividad de los medicamentos. Esto cobra especial relevancia en la terapia antiinfecciosa, sobre todo cuando el microorganismo responsable de la infección presenta mecanismos de resistencia, ya que las opciones terapéuticas son limitadas y las interacciones pueden poner en juego el éxito de la terapia.

Métodos. Se realizó un estudio retrospectivo en el que se analizaron las prescripciones de antimicrobianos durante cinco días laborables y las potenciales interacciones en las que se vieron implicados, analizando su gravedad. Se estudiaron en total 304 prescripciones realizadas para 147 pacientes.

Resultados. En el 40% de los pacientes se produjo al menos una interacción potencial, y siendo más frecuentes y más graves en aquéllos infectados por microorganismos multirresistentes. Los principales grupos y fármacos implicados fueron las quinolonas, los azoles, linezolid y vancomicina.

Conclusiones. La alta incidencia de interacciones con agentes antiinfecciosos, y en especial en el cuadro de infecciones por microorganismos multirresistentes, hace necesaria su identificación por parte de los profesionales sanitarios con objeto de evitarlas, en la medida de lo posible, y optimizar la terapia antimicrobiana.

Potential antimicrobial drug interactions in clinical practice: consequences of polypharmacy and multidrug resistance

ABSTRACT

Background. Polypharmacy is a growing problem nowadays, which can increase the risk of potential drug interactions, and result in a loss of effectiveness. This is particularly relevant to the anti-infective therapy, especially when infection is produced by resistant bacteria, because therapeutic options are limited and interactions can cause treatment failure.

Methods. All antimicrobial prescriptions were retrospectively reviewed during a week in the Pharmacy Department, in order to detect potential drug-interactions and analysing their clinical significance. A total of 314 antimicrobial prescriptions from 151 patients were checked.

Results. There was at least one potential interaction detected in 40% of patients, being more frequent and severe in those infected with multidrug-resistant microorganisms. Drugs most commonly involved were quinolones, azoles, linezolid and vancomycin.

Conclusions. Potential drug interactions with antimicrobial agents are a frequent problem that can result in a loss of effectiveness. This is why they should be detected and avoided when possible, in order to optimize antimicrobial therapy, especially in case of multi-drug resistant infections.

INTRODUCCIÓN

La polimedicación es un problema creciente en nuestro entorno, provocado principalmente por el envejecimiento progresivo de la población, que conlleva una cronificación de las enfermedades y un aumento en el consumo de medicamentos. Desde hace casi dos décadas existen estudios que alertan sobre los efectos adversos que se producen como consecuencia de la polimedicación¹, especialmente en ancianos. Las interacciones medicamentosas son responsables de la mayor parte de estos efectos adversos y algunos estudios las sitúan como causa de

Correspondencia:
Cristina Martínez-Múgica
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias.
Avenida de Roma s/n. 33011 Oviedo. Asturias (España)
E-mail: cmartinezmugica@gmail.com

un 3% de los ingresos hospitalarios². Bonetti *et al.*³ estimó que en el 50% de los casos en los que un paciente toma más de tres medicamentos distintos se producen interacciones potenciales, de entre las cuales el 5% es considerada como grave o de riesgo alto.

En el caso de los antimicrobianos, este tema cobra especial relevancia, ya que las interacciones pueden poner en peligro la eficacia antiinfecciosa, e incluso favorecer sus efectos tóxicos. Tanto es así que varios antibióticos han sido incluidos en la lista de « Medicamentos de alto riesgo » publicada por el National Health Service inglés⁴. Además con la aparición de microorganismos multirresistentes las opciones terapéuticas se han visto muy limitadas, y con ellas las posibilidades de éxito, por lo que es imperativo optimizar la terapia antimicrobiana y garantizar un uso eficiente de los recursos disponibles.

En vista de la creciente incidencia de patógenos multirresistentes en los hospitales españoles, de la dificultad en la detección y manejo de las interacciones medicamentosas por la complejidad de los esquemas terapéuticos de los pacientes ingresados, y de la necesidad de maximizar la efectividad de los antimicrobianos, se considera pertinente realizar un análisis de la situación de las interacciones en los que se hallan implicados en la práctica clínica

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal de las interacciones potenciales identificadas en las nuevas prescripciones de antimicrobianos durante cinco días laborables consecutivos en un hospital universitario de 1.039 camas.

Criterios de inclusión. Todas las nuevas prescripciones de antimicrobianos realizadas entre el 19 y el 23 de enero de 2015.

Criterios de exclusión. Se excluyeron las prescripciones de profilaxis quirúrgica, las prescripciones de los servicios de Pediatría y Neonatología, y las prescripciones realizadas desde el servicio de Urgencias. Así mismo se excluyeron los antibióticos administrados en diálisis o de manera ambulatoria en cualquier hospital de día. Tampoco se tuvieron en cuenta las prescripciones de antimicrobianos formulados por vía tópica ni inhalada.

Para cada antimicrobiano se comprobaron las posibles interacciones con los demás fármacos prescritos, realizando una revisión manual de la prescripción con la ayuda de las bases de datos de Micromedex Drug-Reax Database⁵, el libro de interacciones Stockley's Drug Interactions⁶ y en Medinteract.net⁷. Cuando en alguna de estas tres bases de datos se hallaba alguna interacción, se guardaba registro de la misma y de su gravedad, clasificándola como « Leve », « Moderada », « Grave » o « Contraindicada » según el criterio de Stockley. Para cada paciente se analizaron también los resultados de los estudios microbiológicos practicados, y se codificó como multirresistente a aquellos microorganismos aislados con resistencia a 3 o más familias de antimicrobianos analizadas.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v.15.0, y se aplicaron pruebas de estadística descriptiva en función de la naturaleza de las variables: la prueba de Pearson (χ^2) para el análisis de variables cualitativas y la t de Student para las variables cuantitativas.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se analizaron un total de 304 prescripciones realizadas para 147 pacientes, de los cuales 87 (59,2%) eran hombres y 60 (40,8%) mujeres, con edades comprendidas al ingreso entre 18 y 99 años. Los prescriptores fueron médicos residentes y adjuntos de 19 especialidades diferentes, siendo los más frecuentes Medicina Interna (21,8%), Neumología (13,6%) y Cirugía General (11,6%). La estancia media fue de 22,24 días. En la tabla 1 se detallan estos datos.

Se detectaron en total 136 interacciones potenciales producidas por 145 antimicrobianos, que afectaron a 56 pacientes (38,1%). Esto fue porque una interacción podía implicar a dos antimicrobianos, pero sólo se contó una vez. Los pacientes infectados por microorganismos multirresistentes sufrieron de media 1,27 interacciones por paciente frente a 0,79 interacciones en los demás pacientes. Esta diferencia no fue significativa ($p=0,146$).

Las interacciones se produjeron con antibióticos de 10 grupos terapéuticos distintos (ver tabla 2), aunque tres de ellos concentraban casi el 80% del total y las de mayor gravedad: J01M-Quinolonas, J02A-Antimicóticos de uso sistémico y J01X-Otros antibacterianos, que incluía linezolid y vancomicina.

En cuanto a los principios activos involucrados en estas interacciones (figura 1), el levofloxacino fue el antimicrobiano que más frecuentemente interaccionó, seguido por los azoles (fluconazol y voriconazol). En cuarto y quinto lugar se encontraron ciprofloxacino y vancomicina.

En relación con su naturaleza, las interacciones se dividieron en farmacocinéticas, farmacodinámicas o mixtas. Las principales se recogen en la tabla 3.

Las de tipo farmacocinético se observaron predominantemente con el uso de azoles (voriconazol y fluconazol), rifampicina y quinolonas (ciprofloxacino y levofloxacino). Las más graves se observaron con el uso de azoles: por un lado, su condición de inhibidores potentes del citocromo P incrementa el riesgo de toxicidad de los fármacos concomitantes (en el estudio con tacrólimus o colchicina) o de pérdida de eficacia (se observó con clopidogrel, ya que por inhibición del CYP2C19, responsable del paso del profármaco al metabolito activo, puede reducirse considerablemente su efecto terapéutico en la inhibición de la agregación plaquetaria). Sin embargo, por el hecho de ser sustratos del citocromo pueden reducirse sus concentraciones plasmáticas y por tanto su eficacia clínica al administrarlos con inductores, como en es el caso con carbamazepina y primidona.

Rifampicina es un conocido inductor del citocromo, por lo que se detectó una posible disminución de los niveles plasmáticos de algunos fármacos coadministrados.

Tabla 1	Características generales de los casos analizados.						
	N=147		Pacientes <u>sin</u> aislamientos microbiológicos multirresistentes (n=106)		Pacientes <u>con</u> aislamientos microbiológicos multirresistentes (n=41)		p
	n	%	n	%	n	%	
Sexo							
Hombres	87	59,20	62	58,49	25	61,00	0,783
Mujeres	60	40,80	44	41,51	16	39,00	0,783
Edad (años)							
Mediana (Rango)	69,88	18,8 - 99,9	71,59	18,8 - 99,9	66,78	32,6-92,1	0,364
18 a 40 años	10	6,80	8	7,55	2	4,88	0,564
40 a 60 años	28	19,05	21	19,81	7	17,07	0,705
Más de 60 años	109	74,15	77	72,64	32	78,05	0,502
Estancia hospitalaria (días)							
Mediana (Rango)	14,5	2 - 199	12	2-69	36	2-199	<0,05
Patologías concomitantes							
Media	2,21		2,42		2,04		0,099
Servicios prescriptores							
Médicos	102	69,39	77	72,64	25	60,98	0,169
Quirúrgicos	31	21,09	23	21,70	8	19,51	0,771
Mixtos	14	9,52	6	5,66	8	19,51	0,010
Interacciones							
Interacciones por paciente (media)	0,92		0,79		1,27		0,146
Número de interacciones graves	25	18,38	13	15,48	12	23,08	0,075
Número de interacciones leves/ moderadas	111	81,62	71	84,52	40	76,92	0,090

Los complejos formados por las quinolonas con las sales orales de calcio, hierro o magnesio, pudieron disminuir la absorción de ambos. También se detectó interacción con levotiroxina pudiendo reducir su efecto. Además, como inhibidores del citocromo P, su uso con sustratos del mismo pudo conllevar un incremento de toxicidad (midazolam, ropinirol).

Otra interacción grave es la que se observó entre meropenem y el ácido valproico, por disminución de las concentraciones de éste, pudiendo dar lugar a episodios mioclónicos y convulsiones, que precisó el cambio a otro antiepiléptico.

Macrólidos y estatinas son ambos inhibidores leves del CYP3A4, y éstos sustratos potentes del mismo, por lo que su uso concomitante conllevó un aumento del riesgo de rabdomiolisis.

En cuanto a las interacciones farmacodinámicas, se asociaron predominantemente con el uso de quinolonas, amikacina y linezolid, siendo estas últimas las más graves.

El riesgo cardiotoxico intrínseco de las quinolonas pudo verse agravado por su asociación con moléculas que producen efectos adversos al mismo nivel, por adición de la toxicidad de ambas (prolongación del intervalo QT, torsadas de Pointes, parada cardíaca, etc.), como se detectó con fluconazol, amiodarona y domperidona, entre otros.

También aditiva es la toxicidad a nivel renal que se observó al asociar aminoglucósidos con otros nefrotóxicos.

En cuanto a linezolid, fue el antibiótico responsable de mayor número de interacciones consideradas "graves". Por su acción como inhibidor selectivo de la monoamino oxidasa (MAO), aumenta el efecto serotoninérgico de los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) pudiendo desencadenar un síndrome serotoninérgico. En el estudio se vio con los antidepresivos paroxetina y venlafaxina. También se observó con analgésicos opiodes, como tramadol, ya que libera serotonina, y además pudo modificar la acción del cloruro mórfico, produciendo crisis hiper o hipotensivas.

Clasificación ATC	Total N=136	%	Graves (n=25)	%
J01M - QUINOLONAS ANTIBACTERIANAS	59	43,38	5	20
J02A - ANTIMICÓTICOS PARA USO SISTÉMICO	33	24,26	9	36
J01X - OTROS ANTIBACTERIANOS*	17	12,50	8	32
J01G - AMINOGLUCÓSIDOS ANTIBACTERIANOS	11	8,09	-	-
J04A - FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS	7	5,15	-	-
J01D - OTROS ANTIBACTERIANOS BETALACTÁMICOS	3	2,21	2	8
J05A - ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA	3	2,21	-	-
J01C - ANTIBACTERIANOS BETALACTÁMICOS, PENICILINAS	1	0,74	-	-
J01E - SULFONAMIDAS Y TRIMETOPRIMA	1	0,74	-	-
J01F - MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDAS Y ESTREPTOGRAMINAS	1	0,74	1	4

*Grupo J01X: integrado por vancomicina y linezolid.

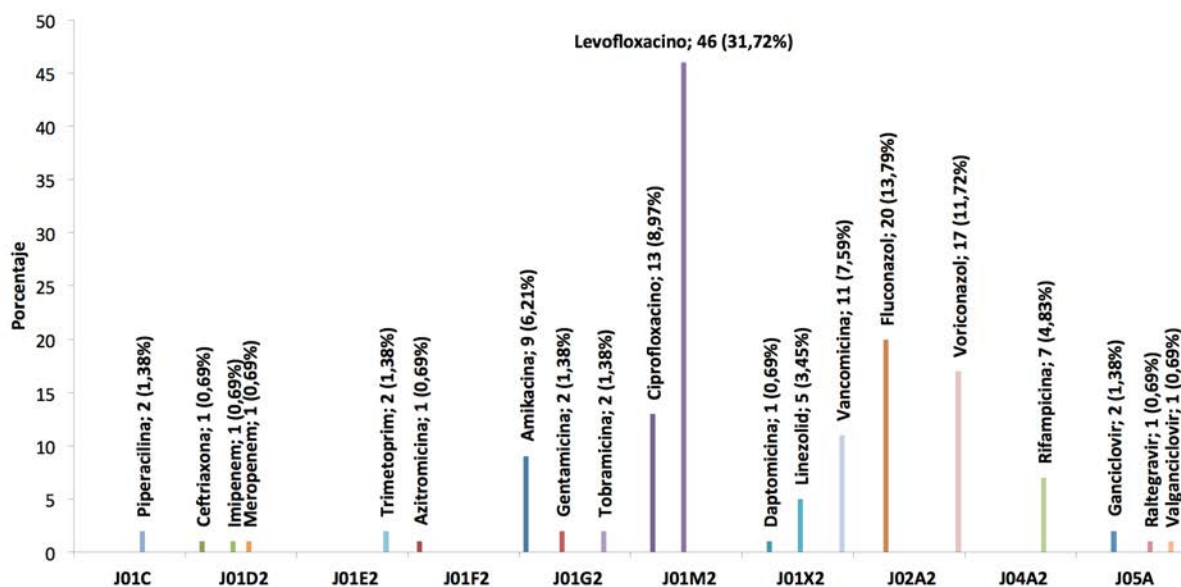


Figura 1 Antimicrobianos implicados en las interacciones.

En las interacciones mixtas con componente tanto farmacocinético como farmacodinámico intervinieron los azoles (fluconazol y voriconazol) y vancomicina, por los mecanismos descritos anteriormente.

DISCUSIÓN

Los antimicrobianos implicados en las interacciones son clave en el tratamiento de infecciones por grampositivos resistentes a meticilina, gramnegativos productores de betalac-

tamasas de espectro extendido (BLEE) y/o carbapenemasas, y *Candida* spp. resistentes. Su alta incidencia en pacientes con infecciones por estos microorganismos es inquietante porque la posibilidad de sustitución por otro agente efectivo para evitar la interacción es baja.

La estancia media fue superior en los pacientes con aislamientos de cepas multiresistentes. Éste es un hecho observado en varios estudios, con un doble fundamento ya que cuanto más se prolonga la estancia hospitalaria, mayores son las posibilidades de inducir resistencias en las bacterias o de infectarse

Tabla 3		Principales interacciones observadas en el estudio.		
ANTIMICROBIANO	INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS	INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS	INTERACCIONES MIXTAS	
ANTIFÚNGICOS				
Voriconazol (n; %)	13 (28,26%)	2 (2,56%)	1 (8,33%)	
Fluconazol (n; %)	10 (21,74%)	4 (5,13%)	3 (25,00%)	
	<u>Alprazolam</u> Amikacina Atorvastatina <u>Carbamazepina</u> <u>Clopidogrel</u> Clorzepato Dipotásico <u>Colchicina</u> Dexametasona Diazepam Gliclazida Losartán Midazolam Nifedipino Omeprazol <u>Primidona</u> <u>Ritonavir</u> <u>Tacrolimus</u> Venlafaxina	<u>Haloperidol</u> <u>Ondansetrón</u>	<u>Amiodarona</u> <u>Domperidona</u> <u>Quetiapina</u> Metilprednisolona	
RIFAMPICINA (n; %)	7 (15,22%)			
	Alprazolam Carvedilol Fluconazol Haloperidol Hidrocortisona Losartán Trimetoprim			
QUINOLONAS				
Ciprofloxacino (n; %)	5 (10,87%)	8 (10,26%)		
Levofloxacino (n; %)	3 (6,52%)	43 (55,13%)		
	Calcio oral Hierro oral Levotiroxina Midazolam Ropinirol Sulfato de Magnesio	<u>Amiodarona</u> Bisacodilo Budesonida inhalada Clortalidona Dexametasona <u>Domperidona</u> Escitalopram <u>Fluconazol</u> Fludrocortisona Furosemida Haloperidol Hidrocortisona Metadona Metilprednisolona/Prednisona Ondansetrón Quetiapina Torasemida Voriconazol		

*En negrita y subrayadas: asociaciones contraindicadas o con interacciones graves.

Tabla 3		Principales interacciones observadas en el estudio. (cont.)	
		INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS	INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS
AMINOGLUCOSIDOS			
Amikacina (n; %)			7 (8,97%)
Gentamicina (n; %)			2 (2,56%)
Tobramicina (n; %)			1 (1,28%)
		<u>Colistimetato de sodio</u>	
			<u>Furosemida</u>
			Sulfato de Magnesio
LINEZOLID			
			5 (6,41%)
		<u>Cloruro Mórfico</u>	
			<u>Paroxetina</u>
			<u>Tramadol</u>
			<u>Venlafaxina</u>
CARBAPENEMAS			
Imipenem (n; %)		1 (2,17%)	1 (1,28%)
Meropenem (n; %)	<u>Ácido Valproico</u>		<u>Ganciclovir</u>
VANCOMICINA (n; %)			
			3 (3,85%)
			8 (66,67%)
			<u>Amikacina</u>
			Furosemida
			<u>Colistimetato de sodio</u>
AZITROMICINA (n; %)			
		1 (2,17%)	
		Atorvastatina	

*En negrita y subrayadas: asociaciones contraindicadas o con interacciones graves.

por gérmenes multirresistentes, y a su vez, estas infecciones alargan la estancia hospitalaria⁸.

Las quinolonas produjeron el mayor número de interacciones. Sin embargo, resulta interesante recordar que la cardiotoxicidad no se ha observado en la misma proporción en todas las moléculas del grupo, sino que, de acuerdo con las pruebas realizadas en modelos animales, moxifloxacino y gatifloxacino serían los que producen el mayor bloqueo, seguido de levofloxacino, gemifloxacino, ciprofloxacino y por último ofloxacino⁹. Sin embargo, su inhibición a nivel del citocromo P450 se da en menor medida con moxifloxacino¹⁰.

El síndrome serotoninérgico asociado a linezolid (caracterizado por agitación, diarrea, fiebre, hiperreflexia, diaforesis, incoordinación, mioclonías, temblores, alteración del estado mental y coma) se produce por un aumento de la cantidad libre del neurotransmisor, por la inhibición de la síntesis de monoaminoxidasa (MAO), especialmente la MAO-A, encargada de desaminar la noradrenalina, adrenalina y serotonina (entre otras moléculas), y la liberación de serotonina producida por otras moléculas como los analgésicos opiáceos o los inhibidores de la recaptación de la serotonina (IRS). Sin embargo, hay referencias en la literatura de que su uso concomitante con IRS no selectivos podría ser seguro¹¹. Esta interacción resulta muy relevante tanto a nivel ambulatorio, por el frecuente uso de antidepresivos en la sociedad, como en el medio hospitalario, especialmente en los servicios quirúrgicos, ya que el riesgo puede verse aumentado por el uso frecuente de tramadol como analgésico.

Los azoles fueron responsables de un cuarto de las interacciones observadas. Toda la familia se comporta como inhibidora del CYP3A4, predominantemente en el hígado y el intestino, lo cual provoca interacciones con muchas moléculas, como inmunosupresores, antiepilépticos y benzodiazepinas, entre otros. Voriconazol es un derivado químico de fluconazol por lo que, a pesar de compartir el mismo perfil de interacciones, voriconazol es un inhibidor enzimático más potente⁸. Evitar interacciones en el campo de los antifúngicos resulta complicado, ya que cada una de las familias las causa por diferentes mecanismos. Además el perfil de paciente en el que acontecen las infecciones fúngicas es complejo, y el arsenal terapéutico sigue siendo limitado a pesar del incremento de moléculas en los últimos tiempos. La situación se agrava con la aparición de hongos resistentes, que ya están considerados por el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) como una amenaza emergente y un problema de salud pública¹².

Otras interacciones a destacar por su gravedad son las observadas al asociar macrólidos y estatinas. Son varios los estudios que muestran un aumento de las miopatías y la rabdomiolisis¹³, sin embargo algunos apuntan a que no se produciría con azitromicina¹⁴.

Los carbapenémicos también producen interacciones graves: su coadministración con el ácido valproico está contraindicada, recomendándose el cambio de antiepiléptico o un incremento de la dosis y la frecuencia de su monitorización cuando resulte insustituible¹⁵. También se observó en los estudios de comercialización del ganciclovir y su profármaco oral valganciclovir.

vir que su administración conjunta con imipenem puede producir toxicidad a nivel del sistema nervioso central y convulsiones, por lo que se desaconseja su asociación salvo que en los casos en los que el balance beneficio/riesgo sea favorable^{16,17}.

A la hora de interpretar las conclusiones derivadas de este estudio conviene tener en cuenta sus limitaciones. Si bien se detectó un número importante de interacciones entre antimicrobianos y fármacos prescritos, no se analizó si éstas se produjeron realmente (excepto la interacción de meropenem y valproato en la que la disminución de sus niveles plasmáticos hizo necesario el cambio del antiépilético). Tampoco se estudiaron las consecuencias clínicas de éstas (posibles efectos adversos, fracasos de la terapia antimicrobiana, etc.). De hecho el carácter retrospectivo del estudio imposibilita en muchos casos la identificación de las mismas (síntomas y signos no recogidos en la historia clínica, niveles plasmáticos de fármacos no solicitados), por lo que sería conveniente que futuras investigaciones sobre el mismo tema se realizaran de manera prospectiva y teniendo en cuenta los puntos anteriormente mencionados.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a la Dra. Candás Villar, por la revisión y las correcciones del trabajo, y a los Dr. Saballs y Dr. Grau del Hospital del Mar, por animarme a publicarlo.

FINANCIACIÓN

El autor declara no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanlon JT, Schmader KE, Koronowski MJ, Weinberger M, Landsman PB, Samsa GP, et al. Adverse drug events in high risk older outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45:945–8.
2. Jankel DCA, Fitterman LK. Epidemiology of Drug-Drug Interactions as a Cause of Hospital Admissions. *Drug Saf* 2012; 9:51–9.
3. Bonetti P, Hartmann K, Kuhn M, Reinhart W, Wieland T. Potential drug interactions and number of prescription drugs with special instructions at hospital discharge. *Praxis* 2000; 89:182–9.
4. NHS Scotland. Polypharmacy guidance. [Internet]. 2012. Available from: <http://www.central.knowledge.scot.nhs.uk/upload/Polypharmacy%20full%20guidance%20v2.pdf>.
5. Micromedex Solutions [Internet]. Micromedex Solutions. Available from: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch>
6. Karen Baxter. Stockley's Drug Interactions Eight Edition. Pharmaceutical Press, 2008 [cited 2015 Apr 6]. Available from: <https://ilmufarmasis.files.wordpress.com/2011/07/stockley-drug-interaction-2008.pdf>
7. Lourdes Girona Brumós, Pilar Lalueza Broto, Juan Carlos Juárez Giménez, Cristina Ibáñez Collado. MedInteract [Internet]. <http://medinteract.net/>. Available from: <http://medinteract.net/>
8. Cosgrove SE. The Relationship between Antimicrobial Resistance and Patient Outcomes: Mortality, Length of Hospital Stay, and Health Care Costs. *Clin Infect Dis* 2006; 42(Suppl. 2):825–89S.
9. Piscitelli SC, Rodvold KA, Pai MP. Drug Interactions in Infectious Diseases. Springer Science & Business Media, 2011.
10. Stass H, Delesen H, Kubitza D, Mai I, Bauer S, Roots I. Moxifloxacin does not alter ciclosporin pharmacokinetics in transplant patients: a multiple-dose, uncontrolled, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2010; 30:279–87.
11. Hammerness P, Parada H, Abrams A. Linezolid: MAOI activity and potential drug interactions. *Psychosomatics* 2002; 43:248–9.
12. Antifungal Resistance; Fungal Disease; CDC [Internet]. [cited 2015 Apr 7]. Available from: <http://www.cdc.gov/fungal/antifungal-resistance.html>
13. Piacentini N, Trifiró G, Tari M, Moretti S, Arcoraci V, Group U. Statin-macrolide interaction risk: a population-based study throughout a general practice database. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61:615–20.
14. Patel AM, Shariff S, Bailey DG, Juurlink DN, Gandhi S, Mamdani M, et al. Statin Toxicity From Macrolide Antibiotic Coprescription. A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med* 2013; 158:869–76.
15. Mancl EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid. *Ann Pharmacother* 2009; 43:2082–7.
16. Ficha técnica del Cymevene [Internet]. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58266/FT_58266.pdf
17. Ficha técnica del Valcyte. [Internet]. Available from: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64829/FT_64829.pdf