



## ORIGINAL BREVE

## Estimación del filtrado glomerular en el paciente anciano. Implicaciones clínicas en el uso de antibióticos



Javier Montero Muñoz<sup>a,\*</sup>, Pablo Enrique Solla Suárez<sup>a</sup> y José Gutiérrez Rodríguez<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Área de Gestión Clínica de Geriátría, Hospital Monte Naranco, Oviedo, España

<sup>b</sup> Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, Oviedo, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 26 de abril de 2021

Aceptado el 13 de mayo de 2021

On-line el 19 de junio de 2021

## Palabras clave:

Enfermedad renal crónica

Anciano

Filtrado glomerular renal

Cockcroft-Gault

CKD-EPI

antibióticos

## RESUMEN

**Introducción:** El deterioro de la función renal en ancianos puede tener importantes implicaciones clínicas, especialmente en la dosificación de fármacos. No existe un consenso sobre la ecuación para estimar el filtrado glomerular (FG) en este contexto. Mientras que la de Cockcroft-Gault (CG) es la más usada durante el desarrollo de nuevos fármacos, la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) es la más utilizada por los laboratorios clínicos. Nuestro objetivo es analizar las diferencias e implicaciones de utilizar una ecuación u otra al ajustar la dosis de antibióticos.

**Material y métodos:** Estudio transversal realizado con pacientes mayores de 80 años ingresados en una unidad geriátrica de agudos por enfermedad infecciosa. Se recogieron variables sociodemográficas, funcionales, clínicas, asistenciales y analíticas, calculándose el FG según CG y CKD-EPI. Se realizó un estudio de concordancia entre ambas fórmulas, análisis bivariante y regresión lineal múltiple.

**Resultados:** Se reclutaron 100 pacientes, con edad media de  $88,5 \pm 4,2$  años, el 54% mujeres. Se observó una sobreestimación relativa del FG según CKD-EPI en 13,63 mL/min, con una concordancia baja-moderada entre ambas fórmulas. Se detectó más necesidad de ajuste de dosis de antibióticos con CG que con CKD-EPI (38 vs. 23%;  $p < 0,001$ ), así como discrepancias posológicas, especialmente con levofloxacino.

**Conclusiones:** Ambas ecuaciones no son intercambiables en ancianos. Al utilizarlas para ajustar la dosis de antibióticos la CKD-EPI puede sobreestimar el FG, pudiendo condicionar un incremento de reacciones adversas. Deben realizarse más estudios con el objetivo de alcanzar un consenso respecto a la ecuación más adecuada para el paciente anciano.

© 2021 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Estimation of glomerular filtration rate in the elderly patient: Clinical implications in the use of antibiotics

## A B S T R A C T

**Introduction:** In elderly, impaired kidney function may lead to relevant clinical implications, especially in drug dosage. There is no consensus on the best formula to estimate glomerular filtration rate (GFR) in this context. While the Cockcroft-Gault (CG) equation is the most used one in drug development, the *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) equation is the most employed by clinical laboratories. The objective of this study is to analyze the differences and implications of using one or another equation when adjusting the dose of antibiotics.

**Material and methods:** Cross-sectional study performed in patients older than 80 years admitted to an acute geriatric unit for infectious disease. Socio-demographic, functional, clinic, assistance and laboratory variables were gathered, calculating GFR according to CG and CKD-EPI. A concordance study between both equations, bivariate analysis and multiple linear regression were carried out.

## Keywords:

Chronic kidney disease

Elderly

Glomerular filtration rate

Cockcroft-Gault

CKD-EPI

Antibiotics

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jmonter92@gmail.com](mailto:jmonter92@gmail.com) (J. Montero Muñoz).

**Results:** 100 patients were recruited, with mean age  $88.5 \pm 4.2$  years, and 54% women. A relative overestimation of 13.63 mL/min was observed in GFR according to CKD-EPI, with a low-moderate concordance between both formulas. Greater need for dose adjustment of antibiotics with GC than with CKD-EPI was detected (38% vs. 23%;  $P < .001$ ), as well as dosage discrepancies, especially with levofloxacin.

**Conclusions:** Both equations are not interchangeable in the elderly. When used to adjust antibiotic dose, CKD-EPI may overestimate GFR and may cause an increase in adverse reactions. Further studies should be carried out with the aim of reaching a consensus on the most appropriate equation for the elderly patient.

© 2021 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) afecta al 21,4% de los mayores de 65 años<sup>1</sup>, y se define como el filtrado glomerular (FG) menor de 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> y/o la presencia de daño renal persistente durante, al menos, 3 meses<sup>2</sup>. En ancianos este deterioro puede reflejar un proceso fisiológico y no patológico<sup>3</sup>, pero siguiendo la definición anterior, serían considerados enfermos renales crónicos. Esta disminución del FG tiene implicaciones clínicas, como el ajuste de dosis de antibióticos o anticoagulantes para reducir las reacciones adversas e interacciones medicamentosas.

El FG es el índice que mejor valora la función renal<sup>4</sup>, y es fundamental para el diagnóstico precoz de enfermedad renal, la clasificación de la ERC y la toma de decisiones. Puede determinarse a partir del aclaramiento de creatinina, entre otras sustancias, o estimarse mediante ecuaciones validadas en determinadas poblaciones. La creatinina sérica está influida por la masa muscular, secreción tubular, ingesta proteica y ciertos fármacos, factores especialmente relevantes en ancianos<sup>4</sup>. El aclaramiento de creatinina en orina de 24 h es el método habitual para medir el FG, pero es menos fiable en el paciente mayor por presentar dificultades funcionales en su recogida y episodios de incontinencia urinaria.

Se recomienda el uso de ecuaciones basadas en la creatinina sérica para estimar el FG<sup>2</sup>, siendo la primera en crearse la de Cockcroft-Gault<sup>5</sup> (CG), que incluye creatinina, edad, sexo y peso corporal. Es la de referencia en el desarrollo de fármacos. Del estudio *Modification of Diet in Renal Disease*<sup>6</sup> (MDRD) se obtuvo otra ecuación que incluye sexo, edad, creatinina y etnia. La más reciente *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*<sup>7</sup> (CKD-EPI) utiliza creatinina, edad, sexo y raza, con diferentes versiones según la etnia, el sexo y el valor de creatinina. Es la recomendada actualmente para la clínica al presentar mayor exactitud (especialmente en estadios leves de ERC) y capacidad predictiva de eventos adversos<sup>8</sup>.

Algunos autores<sup>9</sup> defienden el uso de CG en el ajuste posológico para evitar fenómenos de toxicidad o sobredosificación, ya que infraestima el FG en ancianos con respecto a otras fórmulas. Requiere el peso para su cálculo, lo que supone un obstáculo en pacientes dependientes. No hay guías sobre la ERC en ancianos, ni evidencia que justifique la superioridad de ninguna de estas fórmulas en el ajuste posológico.

Nuestros objetivos son: 1) comprobar posibles diferencias en la estimación del FG según la fórmula utilizada; 2) si existen, analizar su impacto en la dosificación de antibióticos; 3) correlacionar ambas fórmulas e intentar obtener una ecuación predictora del valor del FG estimado (FGe) mediante CG a partir del FG estimado mediante CKD-EPI.

## Material y métodos

Estudio transversal de los pacientes mayores de 80 años ingresados en una Unidad Geriátrica de Agudos por infecciones entre el 1/10/2017 y 30/11/2017. Se recogieron variables sociodemográficas (edad, sexo, peso al ingreso, número de fármacos previos al

ingreso), funcionales (índice de Barthel basal), clínicas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, anemia, fibrilación auricular y ERC), asistenciales (estancia, mortalidad, antibiótico pautado) y analíticas (creatinina y urea séricas al ingreso, FG estimado mediante CG (FGe<sub>CG</sub>) y CKD-EPI (FGe<sub>CKD-EPI</sub>)). Se agrupó a los pacientes según la clasificación actual de ERC<sup>2</sup>.

## Análisis estadístico

Describimos las variables cuantitativas con la media y su desviación estándar, las cualitativas mediante su número y porcentaje. Comparamos ambas fórmulas con la prueba t de Student para datos apareados. Las variables cualitativas se analizaron mediante la prueba de la Chi-cuadrado (o test de Fisher según correspondiera) para comparar entre ecuaciones la clasificación de los pacientes en grupos de FGe y la necesidad de ajuste de dosis de antibiótico. Estudiamos la concordancia mediante el índice Kappa.

Se realizó un análisis bivalente entre el FGe<sub>CG</sub> y las demás variables, utilizándose la prueba t de Student o la correlación de Pearson según correspondiera. Con las variables significativas se efectuó una regresión lineal múltiple. Para evitar colinealidad no se incluyeron creatinina, edad, sexo y peso, ya presentes en las fórmulas. La significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ . Se utilizó el paquete estadístico SPSS 15.0 (SPSS Inc. Chicago, EE. UU.).

## Resultados

Fueron incluidos 100 pacientes (tabla 1). El 40% tenía dependencia funcional avanzada, el 7% moderada, el 33% leve y el 20% eran independientes. El grupo de otros antibióticos incluyó fosfomicina, metronidazol, amikazina, imipenem, cefazolina, cefonicida y ceftazidima.

El FGe<sub>CG</sub> fue menor que FGe<sub>CKD-EPI</sub> (diferencia 13,63 mL/min [IC95%: 10,62-16,63]). Con FGe<sub>CG</sub> se clasifican más pacientes en estratos de menor filtrado, mientras que FGe<sub>CKD-EPI</sub> clasifica más en estratos de mayor filtrado. La concordancia de ambas ecuaciones en cada subgrupo de FGe (tabla 2) fue baja-moderada, excepto para FGe menor de 15 mL/min donde resultó muy alta ( $k = 0,85$ ).

El 23% de nuestros pacientes requeriría ajustar el antibiótico si se utiliza CKD-EPI y un 38% según CG ( $p < 0,001$ ,  $k = 0,61$ ). Más enfermos tratados con amoxicilina-clavulánico necesitarían ajuste de dosis con CG que con CKD-EPI (29,8 vs. 19,3%;  $k = 0,63$ ;  $p < 0,001$ ), igual sucede con levofloxacino (64 vs. 32%;  $k = 0,42$ ;  $p = 0,02$ ) y con el grupo resto de antibióticos (35 vs. 25%;  $k = 0,77$ ;  $p = 0,001$ ). Sin embargo, para ciprofloxacino no encontramos diferencias significativas. Esto provoca que, al utilizar CKD-EPI y no CG para ajustar dosis de amoxicilina-clavulánico, un 14,1% de los pacientes recibirían dosis inadecuadas (tabla 2). Para el levofloxacino serían el 32%, en este caso todos por sobredosificación (tabla 2).

El análisis bivalente mostró diferencias significativas en el FGe<sub>CG</sub> en presencia de hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, anemia o ERC (tabla 1). Se observó una correlación significativa entre el FGe<sub>CG</sub> y el FGe<sub>CKD-EPI</sub> y la concentración

**Tabla 1**  
Características de la muestra y análisis bivariente

Variable	Total	FGe <sub>CC</sub> r de Pearson / dif. (IC95%)	P
Edad; años (DE)	88,5 (4,2)	r = -0,2	0,042*
Sexo mujer; n (%)	54 (54)	-0,65 (-7,71 a 6,42)	0,856
Peso; kg (DE)	66,5 (14)	r = 0,34	0,001*
Creatinina; mg/dL (DE)	1,31 (0,69)	r = -0,69	<0,001*
FGe <sub>CKD-EPI</sub> ; mL/min/1,73m <sup>2</sup> (DE)	53,78 (26,25)	r = 0,83	<0,001*
Urea; mg/dL (DE)	71,43 (42,02)	r = -0,64	<0,001*
Índice de Barthel basal; punto /DE)	56,1 (36,8)	r = 0,01	0,9
N.º fármacos previos (DE)	7,7 (3,4)	r = -0,15	0,147
Comorbilidad; n (%)			
HTA	83 (83)	-11,15 (-20,25 a 2,05)	0,017*
DM	27 (27)	-4,3 (-12,18 a 3,59)	0,282
IC	42 (42)	-9,05 (-15,95 a -2,15)	0,011*
Cardiopatía isquémica	27 (27)	-7,09 (-14,89 a 0,72)	0,075
FA	41 (41)	-8,02 (-15 a -1,05)	0,025*
EPOC	21 (21)	3,58 (-5,04 a 12,2)	0,412
Anemia	32 (32)	-13,81 (-20,83 a -6,79)	<0,001*
ERC	24 (24)	-17,95 (-23,98 a 11,92)	<0,001*
Antibiótico pautado; n (%)			
Amoxicilina-clavulánico	57 (57)	-0,13 (-7,24 a 6,98)	0,971
Levofloxacino	25 (25)	7,22 (-0,78 a 15,22)	0,076
Ciprofloxacino	10 (10)	-5,09 (-16,79 a 6,6)	0,389
Otros	20 (20)	-2,8 (-9,72 a 4,12)	0,419
Estancia; días (DE)	9,2 (4,3)	r = 0,01	0,937
Mortalidad; n (%)	3 (3)	-13,2 (-36,68 a 7,27)	0,2

DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica; FA: fibrilación auricular; FGe<sub>CC</sub>: filtrado glomerular estimado según Cockcroft-Gault (mL/min); FGe<sub>CKD-EPI</sub>: filtrado glomerular estimado según CKD-EPI (mL/min/1,73m<sup>2</sup>); HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardiaca.

\* p < 0,05.

**Tabla 2**  
Concordancia entre FGe<sub>CC</sub> y FGe<sub>CKD-EPI</sub> y adecuación posológica de amoxicilina-clavulánico y levofloxacino

Variable	FGe <sub>CKD-EPI</sub>	FGe <sub>CC</sub>	k	p
Grupos de FGe; n (%)				
≥ 90	8 (8)	1 (1)	0,21	0,08
60-89	24 (24)	14 (14)	0,3	0,004*
45-59	28 (28)	19 (19)	-0,13	0,188
30-44	23 (23)	36 (36)	0,03	0,722
15-29	13 (13)	27 (27)	0,52	<0,001*
< 15	4 (4)	3 (3)	0,85	<0,001*
Necesidad de ajuste; n (%)				
Global	23 (23)	38 (38)	0,61	<0,001*
Amoxicilina-clavulánico	11 (19,3)	17 (29,8)	0,63	<0,001*
Levofloxacino	8 (32)	16 (64)	0,42	0,01*
Ciprofloxacino	1 (10)	3 (30)	0,41	0,3
Otros	5 (25)	7 (35)	0,77	0,001*
Amoxicilina-clavulánico; n (%)		Requiere ajuste (CG)	No requiere ajuste (CG)	
	Requiere ajuste (CKD-EPI)	10 (17,5)	1 (1,8)	
	No requiere ajuste (CKD-EPI)	7 (12,3)	39 (68,4)	
Levofloxacino; n (%)		Requiere ajuste (CG)	No requiere ajuste (CG)	
	Requiere ajuste (CKD-EPI)	8 (32)	0	
	No requiere ajuste (CKD-EPI)	8 (32)	9 (36)	

FGe<sub>CC</sub>: filtrado glomerular estimado según Cockcroft-Gault (mL/min); FGe<sub>CKD-EPI</sub>: filtrado glomerular estimado según CKD-EPI (mL/min/1,73m<sup>2</sup>).

\* p < 0,05.

de urea plasmática. En el análisis multivariante solo permanecieron en el modelo la urea plasmática y el FGe<sub>CKD-EPI</sub>, obteniéndose esta ecuación (R<sup>2</sup> ajustado = 0,71; p < 0,001):

$$FGe_{CC} \text{ (mL/min)} = 20,08 \text{ (IC95\%: 11,72 a 28,45)} + [0,48 \text{ (IC95\%: 0,39 a 0,57)} \times FGe_{CKD-EPI}] - [0,08 \text{ (IC95\%: -0,14 a -0,02)} \times \text{Urea}]$$

## Discusión

Nuestros resultados muestran, como otros autores<sup>10</sup>, que ambas ecuaciones no son intercambiables en ancianos, y que utilizar una u otra tiene repercusiones clínicas. FGe<sub>CC</sub> infraestima el FG en ancianos con respecto a FGe<sub>CKD-EPI</sub>, hallazgo ya descrito<sup>9,11</sup>, con una pobre concordancia entre ambas fórmulas. FGe<sub>CC</sub> clasifica más

pacientes en estadios avanzados. Existe evidencia que indica que CKD-EPI podría ser la ecuación más precisa, especialmente la versión con cistatina C<sup>12</sup>.

La *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO)<sup>2</sup> desaconseja usar FGe<sub>CC</sub>, al ser anterior a la estandarización de la creatinina, recomendando utilizar CKD-EPI para valoración, clasificación y seguimiento de la ERC. Para el ajuste de dosis, afirma que no hay suficiente evidencia sobre la superioridad de una fórmula sobre las demás<sup>13</sup>. Por ello, surgen controversias: La mayoría de los ensayos emplean FGe<sub>CC</sub> para establecer las recomendaciones posológicas, pero FGe<sub>CKD-EPI</sub> es la fórmula más utilizada por los laboratorios clínicos. Esta discordancia hace dudar sobre qué ecuación debería elegirse para el ajuste de dosis. Guerville et al.<sup>11</sup> encontraron

discrepancias de dosis en función del uso de  $FG_{CG}$  o  $FG_{CKD-EPI}$  en más del 30% de los pacientes, siendo los fármacos más afectados las benzodiazepinas, los anticoagulantes y los antibióticos. Pocos estudios han analizado este problema con los antibióticos. Algunos autores comparan el ajuste de dosis con CKD-EPI o CG en antibióticos nefrotóxicos como los aminoglucósidos<sup>14</sup>.

Nuestro trabajo es el primero en España en analizar las diferencias en la dosificación de antibióticos en ancianos en la práctica clínica. Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicó una alerta sobre las quinolonas y sus efectos adversos<sup>15</sup>. Esta notificación aporta más relevancia a nuestro estudio, donde prácticamente uno de cada 3 pacientes tratados con levofloxacino estaría sobredosificado, al utilizar  $FG_{CKD-EPI}$ .

En la regresión lineal, la urea se asoció negativamente al  $FG_{CG}$ , al acumularse en sangre al disminuir el FG. No obstante, nuestra fórmula debe ser valorada con precaución. Solo podría considerarse como herramienta de apoyo en poblaciones similares y ante sospechas de discrepancia posológica y cuando no se pueda calcular el  $FG_{CG}$ , por ejemplo, por imposibilidad para medir el peso.

Este estudio presenta limitaciones. No hemos encontrado trabajos similares con los que compararnos. Nuestros resultados podrían no ser extrapolables a otros centros. Hemos utilizado las fórmulas para calcular el FG en pacientes agudos con posible inestabilidad del FG, aunque solo deberían usarse en situación estable<sup>13</sup>, porque durante una hospitalización son la herramienta disponible para ajustar dosis. No hemos expresado el  $FG_{CKD-EPI}$  en mL/min (ajustando por superficie corporal/ $1,73m^2$ ) a pesar de ser lo recomendado para ajustar dosis<sup>2</sup>, es un cálculo no realizado en la clínica diaria.

## Conclusiones

Las ecuaciones para estimar el FG no son intercambiables en ancianos, dependen del objetivo: control de la función renal o ajustes posológicos. La fórmula CKD-EPI da una sobreestimación relativa del FG en ancianos. Si la utilizamos para ajustar los antibióticos, u otros fármacos de eliminación renal, podemos provocar un aumento de reacciones adversas. Con valores de FG cercanos al límite de cambio de posología según las fichas técnicas deberíamos usar  $FG_{CG}$  o, si no disponemos del peso, aproximar su valor mediante herramientas similares a la que proponemos. Son necesarios más estudios que permitan alcanzar una mejor aproximación en la estimación del FG en ancianos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Otero A, de Francisco A, Gayoso P, García F, EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30:78–86.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1-150.
- Álvarez Gregori J, Macías Núñez JF. Diferencias entre filtrado glomerular disminuido e insuficiencia renal: Riesgos de asociar estos 2 conceptos en el anciano sano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49:184–7.
- Gómez Carracedo A, Baztán Cortés JJ. Métodos de evaluación de la función renal en el paciente anciano: fiabilidad e implicaciones clínicas. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2009;44:66–72.
- Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31–41.
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130:461–70.
- Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al., CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604–12.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: 337-414.
- Dowling TC, Wang ES, Ferrucci L, Sorkin JD. Glomerular filtration rate equations overestimate creatinine clearance in older individuals enrolled in the Baltimore Longitudinal Study on Aging: Impact on renal drug dosing. *Pharmacotherapy*. 2013;33:912–21.
- Bustos-Guadano F, Martín-Calderón JL, Criado-Álvarez JJ, Muñoz-Jara R, Cantalejo-Gutiérrez A, Mena-Moreno MC. Glomerular filtration rate estimation in people older than 85: Comparison between CKD-EPI, MDRD-IDMS and BIS1 equations. *Nefrología*. 2017;37:172–80.
- Guerville F, Roubaud-Baudron C, Duc S, Salles N, Rainfray M, Bourdel-Marchasson I. Discrepancy between equations estimating kidney function in geriatric care: A study of implications for drug prescription. *Drugs Aging*. 2019;36:155–63.
- Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, Knight S, Carter JL, Delaney MP, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:57–66.
- Matzke GR, Aronof GR, Atkinson AJ Jr, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease - a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2011;80:1122–37.
- Lim AK, Mathanasenarajah G, Larmour I. Assessment of aminoglycoside dosing and estimated glomerular filtration rate in determining gentamicin and tobramycin area under the curve and clearance. *Intern Med J*. 2015;45:319–29.
- Quinolonas y fluoroquinolonas de administración sistémica: nuevas restricciones de uso. Recomendaciones del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa publicada el 10 de octubre 2018 [acceso 8 Ago 2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2018/docs/NI.MUH.FV-14-2018-quinolonas-fluoroquinolonas.pdf>.