

Natalia Ruiz-Padrino, Juana M Andrés-Tauler

Hospital universitario Son Espases

*Episodio hipomaniaco
secundario al tratamiento
con claritromicina en
paciente adolescente*

Correspondencia:

Calle Vidriería número 8, 2º
CP 07001, Palma de Mallorca, Islas Baleares.
Correo electrónico: natalia.ruiz@ssib.es

*Hypomanic episode
secondary to treatment
with clarithromycin in an
adolescent patient*

RESUMEN

El trastorno bipolar es un trastorno cerebral crónico caracterizado por episodios de cambios extremos y alteraciones en el humor, la energía, el pensamiento y la conducta. Los investigadores han identificado casos de trastorno bipolar en todos los grupos de edad estudiados, incluyendo los niños preescolares. La existencia del Trastorno Bipolar en niños y adolescentes ha sido un tema controvertido a lo largo de la historia de la psiquiatría infantil y existen pocos datos sobre el curso natural y la evolución a largo plazo del TBP de inicio precoz, principalmente en la edad prepuberal. (1)

Los episodios de manía se definen como estados de regocijo o excitación no coherente con las circunstancias del individuo y varían entre una animación incrementada (hipo manía) hasta una excitación violenta, casi incontrolable. Aunque en general la manía se asocia al trastorno bipolar, es importante tener en cuenta que los episodios de manía pueden ser secundarios a alteraciones metabólicas o neurológicas o la manifestación de una reacción adversa a un medicamento (2). Entre los medicamentos con los que se ha descrito la aparición de episodios de manía e hipomanía (3) se

encuentran los antiparkinsonianos dopaminérgicos, los fármacos simpaticomiméticos, los antidepresivos, los anticolinérgicos, los esteroides y los antibióticos (4).

Presentamos el caso de un adolescente de 16 años ingresado en la unidad de hospitalización por un episodio hipomaniaco con inicio de la sintomatología maniforme a los pocos días de comenzar tratamiento con claritromicina por un problema de acné.

A través de este caso, realizamos una revisión en pubmed de los casos descritos en población general de sintomatología maniforme secundaria al tratamiento con macrólidos, concretamente claritromicina. Asimismo, señalamos los síntomas propios de este trastorno, las características especiales en este grupo de edad y los factores de riesgo que pueden favorecer el desarrollo del mismo.

Palabras clave: episodio maniaco, claritromicina, trastorno bipolar

ABSTRACT

Bipolar disorder is a chronic brain disorder characterized by episodes of extreme changes and alterations in mood, energy, thinking and behavior.

Researchers have identified cases of bipolar disorder in all age groups studied, including preschoolers. The existence of Bipolar Disorder in children and adolescents has been a controversial issue throughout the history of child psychiatry and there is few data on the natural course and long-term outcome of early-onset bipolar disorder, especially in the pre-pubescent age.

Manic episodes are defined as states of joy or excitement not consistent with the circumstances of the individual and range from increased animation (hypo mania) to an almost uncontrollable violent excitement. Although overall mania is associated with bipolar disorder, it is important to note that manic episodes may be secondary to metabolic or neurological disorders or the manifestation of an adverse reaction to a drug. Among the drugs which could cause the occurrence of episodes of mania and hypomania are: dopaminergic antiparkinsonian, sympathomimetic drugs, antidepressants, anticholinergics, steroids and antibiotics.

We reported the case of sixteen year old boy who entered the hospital for a hypomanic episode manifold onset of symptoms within days of starting treatment with clarithromycin for acne problem.

Through this case, we review in pubmed of reported cases in the general population symptoms secondary to treatment with macrolides, particularly clarithromycin. We also note the symptoms of this disorder, special features in this age group and risk factors that may favor the development.

Key words: manic episode, clarithromycin, bipolar disorder

MÉTODO

El objetivo de este artículo es realizar una revisión bibliográfica de los casos descritos de sintomatología maniaca secundaria al tratamiento con claritromicina en población general y la descripción de un caso clínico de un caso de hipomanía en un adolescente de 16 años tratado con claritromicina por un problema de acné.

En cuanto a revisión bibliográfica, hemos realizado la búsqueda en PubMed hasta la fecha de 30/04/2014 utilizando como criterios de búsqueda: "Clarithromycin" AND "Bipolar disorder", "Clarithromycin" AND Manic episode". Asimismo, hemos obtenido datos de las reacciones maniacas de la base nacional de sospechas a reacciones adversas a los medicamentos (FEDRA) hasta junio de 2008.

Con los criterios de búsqueda empleados, hemos encontrado 9 artículos publicados, de los cuales 8 son case reports y uno es una revisión de casos. La revisión de casos incluye 4 casos publicados en MEDLINE o PsychLit de manía relacionada con claritromicina, los datos de la OMS y de la FDA de notificación espontánea. En los datos de la OMS, de los 82 casos de manía notificados, 23 (27,6%) estaban expuestos a claritromicina. El grupo de edad más afectado fue de 31 a 50 años (35,6%); 42 (51%) eran de sexo masculino, 33 (40%) eran mujeres y en 7 (9%) casos se desconocía el sexo. En los datos de la FDA, de los 61 casos notificados, 38 (62%) estaban expuestos a claritromicina. El grupo de edad más afectado era igual que en los datos de la OMS: de 31 a 50 años (49%), pero predominaban las mujeres: 34 (57,6%) frente a los hombres: 25 (42,4%).

Dos de los casos publicados en la literatura corresponden a sintomatología maniaca inducida por claritromicina en niños. Un episodio de manía en un niño de 12 años de edad, con síntomas maniacos según el DSM V- TR después de la administración de claritromicina para el tratamiento de la neumonía atípica con resolución del cuadro en unos pocos días tras la administración de olanzapina.(13) Por otro lado un episodio de hipomanía en un niño de 3 años tras tratamiento con claritromicina por una infección respiratoria con desaparición rápida de los síntomas tras suspender el tratamiento antibiótico. (14)

En FEDRA (hasta el año 2008) constaban 9 casos de episodio maniaco relacionados con toma de claritromicina, notificados espontáneamente. La edad de los pacientes variaba entre 45 y 73 años, con una mediana de 62 años, 7 (77,7%) eran mujeres y 2 (22,3%) hombres. En 5 (55,5%) casos la latencia entre la toma de claritromicina y aparición de cuadro maniaco fue inferior de 48h. Se consideraron graves 5 (55%) de 9 casos, 3 (33,3%) de ellos por precisar ingreso hospitalario. La duración del cuadro oscilaba entre 1 y 12 días. Un 88,8% de los pacientes se recuperaron y en un paciente la evolución era desconocida.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad bipolar es un trastorno del humor crónico caracterizados por episodios de manía o hipomanía asociados a episodios depresivos.

Los síntomas pueden aparecer gradual o repentinamente durante la infancia, la adolescencia o la edad adulta. La

existencia de esta patología en niños y adolescentes ha generado gran controversia en la última década, debido a la complejidad en el diagnóstico, ya que su presentación clínica es diferente a la del adulto.

En la adolescencia tardía, la sintomatología de la enfermedad bipolar suele ser similar a la del adulto, pero en niños prepuberales existen importantes diferencias. La manía en niños se caracteriza por irritabilidad más que por euforia, sigue un curso más continuo que episódico, los episodios son más cortos, hay más ciclación rápida, más síntomas psicóticos y más estados mixtos. Además, la comorbilidad con otras patologías es mayor y la respuesta al tratamiento suele ser peor que en adultos Geller y cols., 2000). En una revisión reciente en que se analiza la fenomenología de la enfermedad bipolar en menores de 18 años (Kowatch y cols., 2005), se determina que los síntomas más frecuentes son aumento de energía, distractibilidad, presión del habla, irritabilidad y grandiosidad.

Hay que tener en cuenta, además, que algunas clasificaciones nosológicas como el CIE-10 o el DSM-V no incluyen este diagnóstico dentro de los trastornos de inicio en la niñez o adolescencia. No obstante, El DSM-IV-TR (2.000) señala que “no es raro que la edad de inicio de muchos trastornos localizados en otras secciones sea durante la niñez o adolescencia”, con lo cual deja abierta esta puerta si bien sigue la controversia al respecto.

Criterios diagnósticos

Criterios diagnósticos Episodio maniaco TBP (DSM-V):

A. Un período marcado por ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, y un aumento anormal y persistente de la actividad o la energía dirigida a un objetivo, que dura como mínimo una semana y está presente la mayor parte del día, casi todos los días (o cualquier duración si necesita hospitalización)

B. Al menos se dan 3 de las características siguientes (o 4 si hay afecto irritable):

1. Aumento de autoestima o sentimientos de grandeza
2. Sueño disminuido
3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener una conversación
4. Fuga de ideas o pensamiento acelerado
5. Distractibilidad
6. Actividad aumentada o agitación psicomotriz
7. Participación excesiva en actividades placenteras

potencialmente peligrosas y con consecuencias dolorosas

C. La alteración del estado de ánimo es lo suficientemente grave para causar un deterioro importante en funcionamiento social o laboral o requiere hospitalización.

D. No es debido a una enfermedad orgánica ni al consumo de sustancias

Criterios diagnósticos episodio hipomaniaco (DSM V)

A. Un período marcado por ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable. Que dura como mínimo 4 días.

B. Al menos se dan 3 de las características siguientes (o 4 si hay afecto irritable):

1. Aumento de autoestima o sentimientos de grandeza
2. Sueño disminuido
3. Más hablador de lo habitual o presión para mantener una conversación
4. Fuga de ideas o pensamiento acelerado
5. Distractibilidad
6. Actividad aumentada o agitación psicomotriz
7. Participación excesiva en actividades placenteras potencialmente peligrosas y con consecuencias dolorosas

C. El episodio se asocia a un cambio en el funcionamiento que no es característico del individuo cuando no presenta síntomas.

D. La alteración del estado de ánimo y el cambio del funcionamiento son observables por parte de otras personas.

E. El episodio no es lo suficientemente grave para causar una alteración importante en el funcionamiento social o laboral, o necesitar hospitalización. Si existen características psicóticas el episodio es por definición maníaco.

F. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia ni enfermedad médica

Epidemiología

Los trastornos bipolares podrían tener una prevalencia aproximada al 1% de la población.

Aunque en los adultos el TBP afecta en la misma proporción a hombres y mujeres, en los casos de inicio precoz aumenta la incidencia en varones. Las mujeres, por otro lado, tienen mayor predisposición para presentar cuadros depresivos, aunque para menores de 12 años

aumenta de nuevo la incidencia en varones.

Existen pocos datos sobre el curso natural y la evolución a largo plazo del TBP de inicio precoz, principalmente en la edad prepuberal.

El funcionamiento psicosocial de esta población a menudo está comprometido. Hay dificultades de autoestima, rendimiento académico, inestabilidad emocional y laboral, algunas veces ideación suicida. El pronóstico se empeora con la comorbilidad, por ejemplo, con el TDAH, abuso de sustancias, conducta de oposición, ansiedad y depresión, entre otros.

Etiología

El TBP es uno de los trastornos mentales con mayor componente genético. Un metaanálisis efectuado por Lapalme y col., reveló que los hijos de bipolares tienen 2,7 veces mayor riesgo para padecer cualquier trastorno psiquiátrico y 4 veces más riesgo para desarrollar trastornos afectivos.

No obstante y a pesar de que en la génesis del TBP sabemos que interactúan factores genéticos, biológicos y psicosociales, se desconocen los mecanismos concretos por los que se desarrolla el TBP precoz. Aunque los factores genéticos y biológicos juegan un papel primordial en la génesis del trastorno, los factores psicosociales pueden moldear la expresión de éstos y ahí su importancia.

Aunque en general la manía se asocia al trastorno bipolar, es importante tener en cuenta que los episodios de manía pueden ser secundarios a alteraciones metabólicas o neurológicas o la manifestación de una reacción adversa a un medicamento, especialmente cuando se presentan en mayores de 50 años sin antecedentes psiquiátricos previos. (2)

Entre los medicamentos con los que se ha descrito la aparición de episodios de manía e hipomanía (3) se encuentran los antiparkinsonianos dopaminérgicos, los fármacos simpaticomiméticos, los antidepresivos, los anticolinérgicos, los esteroides y los antibióticos (4).

Desde hace tiempo los macrólidos se han asociado con la aparición de alteraciones psiquiátricas. En concreto, en la ficha técnica de la claritromicina figuran las siguientes: ansiedad, insomnio, pesadillas, confusión y alucinaciones (con una frecuencia entre 1/100 y 1/1.000 pacientes) y desorientación, psicosis y despersonalización (entre 1/1.000 y 1/10.000 pacientes). No consta el tipo de psicosis que se ha descrito con el fármaco, y no figuran

específicamente los episodios de manía. Sin embargo, se han publicado diversos casos de aparición de manía en relación con la toma de claritromicina (2,7,8), en uno de ellos se sospechó interacción con prednisona (9), y en algunos se realizó reexposición que fue positiva (10,11,12). La clínica apareció a los 2-3 días de iniciar el tratamiento con claritromicina, en algún caso a las pocas horas y todos los pacientes se recuperaron en unos días tras la retirada de la claritromicina.

En la base de datos nacional de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (FEDRA) hasta junio de 2008 están recogidos 9 casos, notificados espontáneamente, de episodios maniacos tras la toma de claritromicina. La edad de los pacientes varía entre 45 y 73 años, con una mediana de 62 años; 7 eran mujeres y 2 hombres. De los 9 casos, en 4 se comunicó únicamente manía como reacción adversa, en los otros 5 además de manía se comunicaron otros síntomas asociados: alucinaciones, delirio, depresión, estado confusional, insomnio, neurosis, pensamiento anormal y pesadillas. La latencia entre el inicio del tratamiento con claritromicina y el inicio del cuadro de manía fue inferior a 48 horas en 5 casos, con una mediana de 2 días (rango 0-8 días). Se consideraron graves 5 de los nueve casos, 3 de ellos por precisar ingreso. En un caso se desconocía la evolución del paciente y en los otros 8 casos los pacientes se recuperaron, oscilando la duración del episodio entre 1 y 12 días. La mitad de los pacientes se habían recuperado en los 5 primeros días.

En la literatura existen varias hipótesis, pero no existen estudios relevantes que confirman estas. Una de las hipótesis más destacadas es la que sugiere interacción entre el antibiótico y los neurotransmisores, sobre todo con el GABA y/o el glutamato. Existe evidencia que antibióticos como ciprofloxacino o isoniazida, pueden inhibir de forma competitiva la unión del GABA a sus receptores, debido a que poseen una estructura semejante a los agonistas del GABA. En cuanto a claritromicina, se sabe que su penetración en el sistema nervioso central (SNC) es pobre. El pico de su concentración en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es menos del 1% de la concentración sérica. No obstante, claritromicina es eficaz para algunas infecciones cerebrales en condiciones experimentales, lo que plantea la posibilidad de su interacción con neurotransmisores.

Existen autores que sugieren que claritromicina puede tener una toxicidad directa sobre el glutamato, efecto

posiblemente debido los metabolitos de claritromicina en el LCR.

Otro mecanismo distinto sería el aumento de la penetración de claritromicina en el SNC por niveles plasmáticos elevados en caso de interacción con otros medicamentos. Sin embargo, no existen estudios farmacocinéticos que relacionen la interacción de claritromicina con otros medicamentos desde el punto de vista de la aparición de cuadros de manía.

Otras hipótesis sugieren incremento de los niveles de cortisol y aumento de la producción de las prostaglandinas.

Según los datos de la OMS y la FDA, los antibióticos involucrados con mayor frecuencia en casos de antibiomanía son, junto con claritromicina, ciprofloxacino, eritromicina y ofloxacino. En los datos de la OMS, tras claritromicina que representa un 27,6% de todos los casos de manía inducida por antibióticos, aparecen ciprofloxacino con 14,4%, ofloxacino con 12% y eritromicina con 6% de los casos. En los datos de la FDA, claritromicina representa 62% de los casos, ciprofloxacino 18%, eritromicina 4% y ofloxacino 3%.

CASO CLÍNICO

Varón de 16 años que acude a urgencias acompañado de sus padres alertados por un cambio llamativo en su estado de ánimo habitual en los últimos días.

El paciente explica que desde hace aproximadamente una semana, se encuentra muy animado, hablador, activo, con dificultades para conciliar el sueño. Dice sentirse extrañado consigo mismo ya que “esta no es su forma de ser”. Se describe como tímido, introvertido, con poca seguridad en sí mismo.

Los padres refieren inicio de tratamiento con claritromicina por problema de acné 12 días atrás. A los 5 días le observan el cambio de ánimo “ más hablador, más optimista, más activo y comunicativo...”

Muy ilusionado en nuevos intereses de tipo ecológico, altruismo solidario, ayuda humanitaria y protección de animales. En la última semana contactó con una chica que regalaba perros y al saber que ésta estudiaba Medicina le estuvo enviando mensajes al móvil durante la madrugada, retomó el contacto con antiguas amistades... Tiene nuevos planes de futuro e intereses como estudiar Medicina y haber decidido querer irse con Médicos sin Fronteras, incluso ha encontrado una oferta

de viaje y ha pensado comprarlo...Se le ha ocurrido dejar libros en las paradas del autobús para que otras personas los encuentren y hagan lo mismo creando una cadena solidaria de intercambio.

Antecedentes personales: Sin alergias medicamentosas conocidas. Niega hábitos tóxicos. Reciente inicio de tratamiento con claritromicina por acné facial.

Antecedentes familiares psiquiátricos: Tío materno con diagnóstico de esquizofrenia con debut durante el servicio militar.

Historia evolutiva: Parto normal, eutócico a término. Inseminación artificial. Lactancia materna hasta los 4 meses. Hitos del desarrollo alcanzados con normalidad. Al cuidado de los abuelos maternos hasta el año por trabajo de los padres. Dificultades del sueño en el momento de cambio a cuarto individual que se corrigen con pautas de guardería.

Socialización: Cuidado por abuelos maternos hasta el año, edad en la que empieza en la guardería. Sociable con iguales.

Cuando comienza Primaria los padres refieren un cambio en el carácter, se hace más tímido e introvertido, menos comunicativo que antes. Algunos niños le llamaban “frikie”. Los tutores les decían que se relacionaba bien con el grupo de iguales.

Los padres lo definen como responsable y autoexigente en temas académicos. Tiene dificultades para compaginarlos con la vida social. Pasa muchas horas del día estudiando en la habitación y solo queda con amigos esporádicamente (normalmente porque tenga que hacer algún trabajo del Instituto). Comentan que en estos últimos años ha abandonado varios deportes y actividades porque se sentía incapaz de combinarlas con el estudio.

Le describen como una persona muy tímida, introvertido, poco comunicativo.... Buena relación con el hermano, se ayudan con los deberes y comparten alguna actividad como correr, pescar... Uso de nuevas tecnologías con control paterno del tiempo.

Historia académica: Antecedentes de buena adaptación socio-académica. Guardería al año. Escolarización en colegio público. Actualmente cursa 1º bachiller en el instituto, este año ha bajado el rendimiento académico y le han quedado 4 asignaturas. El año pasado fue la primera vez que suspendió una asignatura.

En la exploración psicopatológica se encuentra

consciente y orientado en 3 esferas. Contacto fácil, excesivamente colaborador, comunicativo y amigable. Ligera distraibilidad. Ansiedad somatopsíquica moderada. Ánimo expansivo, labilidad emocional, autoestima y optimismo exagerado con aumento de la actividad en los últimos días. Aparición de nuevos intereses y planes como estudiar Medicina, viajar, altruismo... El discurso es coherente con presión del habla. No se evidencia clínica psicótica ni alteraciones de la sensopercepción. No ideación autolítica. Insomnio de varias semanas de evolución.

Plan terapéutico

Con la presencia de la clínica descrita previamente se orienta el cuadro como Episodio hipomaniaco sin síntomas psicóticos y se decide ingreso hospitalario para observación y estudio.

Evolución en planta

Al ingreso en planta se suspende tratamiento con claritromicina con remisión parcial de la sintomatología a los pocos días. Ante la persistencia de insomnio se indica quetiapina 50 mg con mejoría del mismo aunque sigue el estado de activación, taquipsiquia y ánimo expansivo por lo que se cambia a risperidona a dosis bajas 2mg con remisión rápida de la sintomatología maniforme a los pocos días.

En entrevistas iniciales refiere “antes no podría hablar contigo como lo hago ahora”. Dice sentirse más seguro de sí mismo, extrovertido y sociable en comparación con “su otro yo” al que define como “una persona poco atrayente y no merecedora de afecto” (borde, serio, con pocas habilidades sociales...).

Pregunta si hay algún medicamento que pudiera tomar para seguir sintiéndose así de bien.

Durante su estancia en planta ha estado adaptado, participando en las actividades y relacionándose con el resto de pacientes. Muy preocupado por el bienestar de los otros pacientes e intercediendo por ellos cuando consideraba que se producía una injusticia.

Pruebas complementarias

TAC craneal normal.

Tóxicos en orina negativos.

Análítica general con perfil hepático, renal y hormonas tiroideas sin alteraciones.

DISCUSIÓN

Los primeros casos maniacos o maniformes asociados a claritromicina no se publicaron hasta 30 años después de su comercialización. La verdadera incidencia de la manía asociada al uso de claritromicina aunque muy baja, permanece sin cuantificar. Dada la relativa facilidad del tratamiento, es imprescindible que los cuadros maniacos iatrogénicos secundarios a antibióticos no pasen desapercibidos. La baja incidencia de casos de antibiomanía respecto al amplio uso de antibióticos puede implicar que se trata de una reacción idiosincrásica, pero el mecanismo responsable para su aparición es todavía desconocido.

No parece existir una relación entre el estado premórbido del paciente y su predilección para desarrollar manía por claritromicina. No obstante, el número de casos publicados y notificados es muy limitado para definir “grupos de riesgo”.

En el caso clínico expuesto el paciente cumple criterios diagnósticos de episodio hipomaniaco tras administrar tratamiento con claritromicina los días previos. Tras suspender el tratamiento antibiótico e iniciar antipsicótico a dosis bajas se observa una rápida resolución de la sintomatología encontrándose desde entonces asintomático en controles posteriores donde se ha ido disminuyendo tratamiento con risperidona hasta suspensión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Díez Suárez A, Soutullo Esperón C, Gamazo Garrán P. Trastornos bipolares. In: Alda J.A, Gabaldón S. Urgencias psiquiátricas en el niño y el adolescente. Barcelona: Masson; 2006. p. 81-96.
2. Brooks JO, Hoblyn JC. Secondary mania in older adults. *Am J Psychiatry* 2005; 162:2033-8.
3. Ashton CH, Young AH. Drug-induced psychiatric disorders. En: Davies DM, Ferner RE, Glanville H. *Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions*. 5th edition. Chapman & Hall Medical 1998.
4. Abouesh A, Stone C, Hobbs WR. Antimicrobial-induced mania (antibiomania): a review of spontaneous reports. *J Clin Psychopharmacol*. 2002; 22 (1): 7-81.
5. Reacciones adversas psiquiátricas asociadas a macrólidos. *Boletín RAM* 1997; 5

- (2): 5-8. Disponible en: <https://www.seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/RAM/vol-5/2-vol-5 N-2 2.pdf>
6. Fichas técnicas españolas, disponibles en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
 7. Ortiz Dominguez A, Berlanga C, Gutierrez Mora D. A case of clarithromycin-induced manic episode (antibiomania). *Int J Neuropsychopharm* 2004; 7: 99-100.
 8. Mermelstein HT. Clarithromycin induced delirium in a general hospital. *Psychosomatics* 1998; 39: 540-542.
 9. Finkenbine R, Gill HS. Case of mania due to prednisone-clarithromycin interaction. *Can J Psychiatry* 1997; 42: 778.
 10. Geiderman JM. Central nervous system disturbances following clarithromycin ingestion. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 464-465.
 11. Nightingale SD, Koster FT, Mertz GJ, Loss SD: Clarithromycin-induced mania in two patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1563-1564.
 12. Abouesh A, Hobbs WR. Clarithromycin induced mania. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1626.
 13. Baranowski WJ. Clarithromycin-induced hypomania in a child – a case report. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 122: 267–268.
 14. Fidan T, Fidan V. Clarithromycin-induced mania in a child. *Int J Clin Pharm Ther* 2009; 47: 402-404.