

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS EN PACIENTES CON INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

**García, B.**, Licenciado en Farmacia, Adjunto; **Barnés, M.<sup>a</sup> T.**, Licenciada en Farmacia, Residente; **Gómez, J.\***, Licenciado en Medicina, Adjunto; **Bermejo, T.**, Doctora en Farmacia, Jefa de Sección; **Torrecilla, A.\*\***, Licenciada en Farmacia, Coordinadora del Area del Medicamento.

Servicio de Farmacia. Hospital Severo Ochoa. \* Unidad de Enfermedades Infecciosas.  
Hospital Severo Ochoa. \*\* Area Sanitaria Osuna-Ecija.

### Palabras clave:

Interacciones farmacológicas. Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). SIDA.

### Resumen:

**Objetivo.** Revisar las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos más frecuentemente utilizados en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). **Fuentes de información.** MEDLINE 1985-1995, sistema de información IOWA 1991-1995, Clinical abstracts/Currents therapeutics findings 1991-1995, 3.<sup>a</sup> edición de Drug Interactions de IH Stockley, Drug interactions and updates de PD Hansten and JR Hom. Se obtuvieron referencias adicionales de la bibliografía consultada.

**Síntesis.** Se han dividido las interacciones en farmacocinéticas y farmacodinámicas. Dentro de las primeras se revisan aquellas que se producen a nivel de la absorción con los antiácidos y alimentos, las interacciones a nivel de distribución, metabolismo (inducción e inhibición enzimática) y eliminación de los fármacos. Dentro de las interacciones farmacodinámicas se revisan las que afectan a la toxicidad renal, hepática, hematológica, neurológica y pancreática y las que producen trastornos electrolíticos.

### Key words:

Drug interactions. Human immunodeficiency virus. AIDS.

### Summary:

**Objective.** To review drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus (HIV).

**Data source.** Information was retrieved from a MEDLINE search from 1985 to 1995, IOWA drug information system 1991-1995, Clinical abstracts/Current therapeutics findings 1991-1995, 3.<sup>a</sup> edition Drug interactions IH Stockley, Drug interactions and updates PD Hansten and JR Hom. Additional references were obtained from the bibliographies of the retrieved references.

**Synthesis.** Pharmacokinetic interactions affecting absorption, distribution, metabolism or renal excretion of drugs used in patients with HIV were reviewed. Pharmacodynamic interactions involving additive toxicity over blood, renal, liver and central nervous systems were also evaluated.

Farm Hosp 1996; 20: 207-224

## INTRODUCCION

Las interacciones medicamentosas pueden definirse como modificaciones o alteraciones en la respuesta de un fármaco secundarias a la acción de otro fármaco diferente, alimento, bebida o contaminante ambiental. Estas interacciones hacen referencia a la alteración de la farmacocinética o farmacodinamia del medicamento, dejando a un lado las interacciones fisicoquímicas por incompatibilidades farmacéuticas o por interferencia de los fármacos con los test de laboratorio (1).

En pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) existe un mayor riesgo de interacciones medicamentosas debido a la necesidad de terapias agresivas, al tratamiento de varios procesos de forma concomitante y a la especial sensibilidad que parecen tener estos enfermos a los efectos iatrogénicos, especialmente reacciones de tipo dermatológico, hematológico y anafilácticas (2). Este último hecho se ha podido comprobar para fármacos como cotrimoxazol (3), ciprofloxacino (4) o rifampicina (5). En ocasiones estos

**Correspondencia:** Benito García. Servicio de Farmacia. Hospital Severo Ochoa. Avda. Orellana, s/n. 28911 Leganés (Madrid).

Fecha de recepción: 14-5-1996.

efectos iatrógenos tienen una explicación farmacocinética. Así, por ejemplo, se obtienen mayores niveles plasmáticos de cotrimoxazol en pacientes infectados por el VIH cuando se utiliza a dosis estándar, lo que podría explicar en parte la mayor incidencia de efectos adversos en estos pacientes (6). Los cambios farmacocinéticos que se producen en pacientes VIH pueden, por tanto, influir de forma decisiva en la aparición de interacciones a nivel de los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos (7).

Los tratamientos antiinfecciosos utilizados en el paciente infectado por el VIH comprenden principalmente antirretrovirales, antifúngicos, sulfamidas, antimicrobianos, en los que se incluyen macrólidos y quinolones, compuestos de antimonio, fármacos antifolatos y anticitomegalovirus. Otros fármacos como tratamiento de apoyo son los psicótrpos que se utilizan en un 89% de los casos (8), los anticonvulsivantes en casos de crisis como, por ejemplo, en la meningitis criptocócica y otros como la metadona en casos de desintoxicación o tratamiento paliativo en pacientes adictos a drogas por vía parenteral.

Se verán, en primer lugar, las interacciones que afectan a los procesos farmacocinéticos y posteriormente las que se producen a nivel de eficacia o toxicidad de los fármacos (interacciones farmacodinámicas).

## INTERACCIONES FARMACOCINETICAS

En este apartado se revisan las interacciones que afectan al proceso denominado ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción). Una amplia revisión de las interacciones farmacocinéticas de los antimicrobianos se podrá encontrar en Gillum et al. (9).

### A nivel de la absorción

Tres factores pueden favorecer o enmascarar la aparición de interacciones a nivel de la absorción de los medicamentos en pacientes infectados por el VIH: presencia de fenómenos de malabsorción, la hipoclorhidria y el aumento en la motilidad intestinal.

La presencia de fenómenos de malabsorción de fármacos y de nutrientes se debe principalmente a enteropatía por VIH, hecho que origina un déficit grave en la función absorptiva de la mucosa intestinal (10). La gastroenteritis por agentes infecciosos oportunistas y el tratamiento antibiótico pueden originar también procesos de malabsorción. Al evaluar las interacciones farmacológicas en estos pacientes se tendrá, por tanto, en cuenta que puede haber malabsorción del fármaco que se está estudiando, dando lugar a un bajo nivel sérico o a un fracaso terapéutico y a una interpretación errónea. Este fenómeno de malabsorción se ha podido comprobar para los agentes antituberculosos (11, 12). Además fármacos de interés en el tratamiento de infecciones asociadas en el SIDA como la paromomicina pueden originar síndromes de malabsorción (13). La fenitoína también es otro fármaco implicado en casos de malabsorción de fármacos y nutrientes (14).

En cuanto al pH gastrointestinal puede haber problemas de absorción para aquellos fármacos que necesitan medio ácido para realizar este proceso, como es el caso del ketoconazol, pirimetamina, trimetoprim, itraconazol y dapsona. Esto es debido a la hipoclorhidria que presentan los pacientes infectados por el VIH (15). En los casos del ketoconazol (16) e itraconazol (17) se ha observado una disminución de la biodisponibilidad. Algunos autores creen que este factor se debe tener en cuenta cuando se evalúan casos de resistencia a estos fármacos (18).

La motilidad intestinal puede estar aumentada en la infección por el VIH por diferentes causas, medicamentosas o no, lo que acelera el tránsito de los fármacos en el tracto gastrointestinal y puede afectar a la biodisponibilidad de muchos fármacos. Diferencias estadísticamente significativas se han encontrado en la biodisponibilidad de la zidovudina en pacientes infectados con el VIH y sin diarrea (19).

En la [Tabla 1](#) se resumen las interacciones a nivel de la absorción de los fármacos utilizados en el paciente VIH.

### Interacciones con antiácidos y antisecretores

Los antiácidos pueden producir interacciones con otros fármacos bien por formación de complejos poco absorbibles o por aumento del pH, lo que condiciona la absorción de aquellos medicamentos en los que este proceso es ácido dependiente. Entre los medicamentos que aumentan el pH gastrointestinal se han de considerar los neutralizantes intraluminales, los antisecretores y curiosamente el excipiente de la didanosina (DDI). Este antirretroviral es un medicamento lábil a pH ácido, por lo que se formula con agentes tamponantes (dihidroxialuminio carbonado sódico, citrato sódico e hidróxido magnésico) con objeto de mantener el pH tan alto como sea posible para minimizar la hidrólisis provocada por el ácido gástrico. Estos excipientes producen un entorno gástrico alcalino que puede disminuir la absorción de fármacos.

### Antifúngicos

El ketoconazol es una base poco soluble que debe transformarse por el ácido gástrico en un clorhidrato fácilmente soluble. Los niveles plasmáticos de ketoconazol disminuyen notablemente cuando se administra con antisecretores o neutralizantes del ácido gástrico debido a que el aumento del pH gástrico disminuye la disolución y absorción de este antifúngico (20). La solubilidad del ketoconazol depende, por tanto, del pH, de manera que al aumentar éste disminuye la solubilidad (21). Los antagonistas  $H_2$  disminuyen la biodisponibilidad del ketoconazol más de un 90% (22). El sucralfato parece tener un menor efecto en cuanto a la disminución de la absorción del ketoconazol (23), aunque se recomienda también la administración separada de al menos dos horas de ambos fármacos, ya que disminuye la biodisponibilidad en un 24% (24). El omeprazol tiene, sin

Tabla 1. Interacciones de los fármacos utilizados en la infección por VIH a nivel de la absorción

| Fármacos                 | Antiácidos (%) | Excipiente didanosina (%) | Sucralfato (%) | Antagonistas H <sub>2</sub> (%) | Omeprazol (%) | Alimentos (%) |
|--------------------------|----------------|---------------------------|----------------|---------------------------------|---------------|---------------|
| <b>Azoles</b>            |                |                           |                |                                 |               |               |
| — Ketoconazol .....      | ↓ 40           | ↓ 8*                      | ↓ 20           | ↓ 95                            | ↓ 64          | ↓ 40          |
| — Fluconazol .....       | No efecto      | —                         | No efecto      | ↓ 13                            | No efecto     | No efecto     |
| — Itraconazol .....      | —              | ↓ 100                     | —              | ↓ 2,5-19                        | —             | ↑ 50          |
| <b>Quinolonas</b>        |                |                           |                |                                 |               |               |
| — Ciprofloxacino .....   | ↓ 77           | ↓ 98                      | ↓ 85-91        | No efecto                       | —             | ↓ Lácteos     |
| — Ofloxacino .....       | ↓ 73           | —                         | ↓ 33           | No efecto                       | —             | ↓ Lácteos     |
| <b>Antirretrovirales</b> |                |                           |                |                                 |               |               |
| — Zidovudina .....       | —              | No efecto                 | —              | —                               | —             | —             |
| — Didanosina .....       | —              | —                         | —              | ↑ 14                            | —             | ↓ 50          |
| — Zalcitabina .....      | —              | —                         | —              | —                               | —             | ↓ 14          |
| <b>Macrólidos</b>        |                |                           |                |                                 |               |               |
| — Azitromicina .....     | No efecto      | No efecto                 | No efecto      | No efecto                       | —             | ↓ 50          |
| — Claritromicina .....   | No efecto      | No efecto                 | No efecto      | No efecto                       | No efecto     | ↑ 25          |
| <b>Otros</b>             |                |                           |                |                                 |               |               |
| — Isoniazida .....       | ↓ 25           | No efecto                 | —              | No efecto                       | —             | ↓ 57          |
| — Rifampicina .....      | ↓ 36           | —                         | —              | No efecto                       | —             | ↓ 26          |
| — Dapsona .....          | No efecto      | No efecto                 | —              | No efecto                       | —             | —             |

\* Administrada con una separación de dos horas. ↑: Aumenta la absorción. ↓: Disminuye la absorción.

embargo, un efecto mayor sobre la absorción del ketoconazol, pudiendo disminuir hasta un 64% (25). La didanosina no parece afectar a la farmacocinética del ketoconazol si éste se administra dos horas antes del antirretroviral (26). Con los antiácidos también se han descrito disminución en la absorción del 40% (27). Por ello este imidazol debe administrarse al menos dos horas antes del antiácido o con sustancias ácidas, por ejemplo, con zumo de frutas.

Se han estudiado los efectos de los antiácidos (hidróxido de aluminio y magnesio) sobre la farmacocinética del fluconazol oral sin que se apreciaran diferencias estadísticamente significativas en la concentración máxima, el área bajo la curva AUC, ni en la velocidad de eliminación (28). El omeprazol tampoco afecta a la farmacocinética del fluconazol (29).

El primer caso de disminución del efecto antifúngico del itraconazol debido a una reducción de la absorción por la didanosina fue escrito por Moreno et al. (30). Un paciente fue tratado eficazmente con itraconazol para una meningitis criptocócica, pero tuvo una recaída cuando se cambió el tratamiento de zidovudina por didanosina. Los niveles de itraconazol fueron indetectables y al suspender la didanosina aumentaron a 1,6 µg/ml. Posteriormente, May et al. realizaron un estudio en seis voluntarios sanos que recibieron la combinación itraconazol-didanosina, observando también niveles indetectables del antifúngico (31). Cuando se utilicen ambos fármacos de forma concomitante es conveniente administrar el itraconazol dos horas antes de la didanosina. En el caso de la utilización de antagonistas H<sub>2</sub> de la his-

tamina se han observado reducciones en el AUC, pero que no son clínicamente significativas (32).

### Quinolonas

La administración simultánea de antiácidos que contienen hidróxido de aluminio y/o magnesio, así como otros cationes divalentes (calcio y hierro) y el sucralfato reduce la absorción de las quinolonas hasta un 70%, por formación de quelatos insolubles a nivel gastrointestinal, por lo que se recomienda separar las tomas entre ambos grupos de fármacos al menos de dos a cuatro horas (33). No se recomienda tampoco administrar al mismo tiempo didanosina y quinolonas. El AUC del ciprofloxacino se redujo en un 98% en pacientes que tomaban didanosina (34).

### Antirretrovirales

Se tendrá en cuenta que la didanosina sufre hidrólisis en medio ácido y que la administración concomitante de antagonistas H<sub>2</sub> de la histamina puede aumentar la absorción y teóricamente la toxicidad de este fármaco, aunque en un estudio se aumentó la biodisponibilidad del DDI sólo el 14% en pacientes que tomaban ranitidina (35).

En los últimos años ha recibido cierta atención las combinaciones de antirretrovirales con objeto de aumentar la eficacia terapéutica y/o retrasar la progresión de la enfermedad. La absorción de la zidovudina no se altera cuando se combina con la didanosina y viceversa (36).

### Macrólidos

En cuanto a los macrólidos, los antiácidos de aluminio y magnesio y la cimetidina pueden reducir el nivel sérico pico ( $C_{\text{máx}}$ ) hasta un 24%, aunque no afectan a la cantidad total absorbida de azitromicina (37). Los hidróxidos de Al y Mg y los antagonistas  $H_2$  no afectan la farmacocinética de claritromicina, por lo que pueden darse conjuntamente (38).

### Antimicrobacterianos

Los antiácidos que contienen aluminio pueden disminuir la absorción de isoniazida hasta en un 25% (39) y la absorción de rifampicina en más de un 36% (40). El hidróxido de aluminio puede causar una pequeña y poco importante reducción en la absorción de etambutol en algunos pacientes (41). Sin embargo, los antiácidos contenidos en los comprimidos de didanosina no afectan a la biodisponibilidad de la isoniazida, quizá por su menor contenido en hidróxido de aluminio que los antiácidos clásicos (42). El mecanismo de esta interacción no es por disminución de la acidez, sino por un retraso en el vaciado gástrico, como lo demuestra el hecho que los antagonistas  $H_2$  no alteran la absorción de la isoniazida (43).

### Otros fármacos

La dapsona también es un fármaco problemático en cuanto a su absorción. La utilización de didanosina en pacientes tratados con dapsona puede afectar la eficacia de esta última. La dapsona a pH 7,8, pH que proviene del tampón citrato-fosfato con el que se formula la didanosina, se hace muy insoluble y no se absorbe adecuadamente (44). Algunos autores creen que la interacción puede aumentar las recurrencias de neumonías por *P. carinii* (45). Sin embargo, otros autores ponen en duda la interacción (46). Otros estudios han confirmado tanto en voluntarios sanos como en pacientes VIH que los antiácidos y el excipiente de la didanosina no interfieren en la absorción de la dapsona (47, 48). La cimetidina tampoco afecta a la absorción de la dapsona aunque sí enlentece su metabolismo (49).

### Interacciones con los alimentos

Los alimentos pueden aumentar, disminuir o actuar de forma indiferente en cuanto a la absorción de los medicamentos (50, 51). En la Tabla 1 pueden observarse las interacciones de los alimentos con los fármacos habitualmente utilizados en el paciente con infección por VIH.

### Antifúngicos

Dentro del grupo de los azoles el efecto de los alimentos sobre la absorción resulta desigual según el fármaco de que se trate. Así esta absorción se ve disminu-

da con el ketoconazol, resulta aumentada con el itraconazol y se afecta poco en el caso del fluconazol.

En un estudio se encontró que el AUC y la concentración sérica pico de una dosis única de 200 mg de ketoconazol se redujo alrededor de un 40% cuando se administró a 10 sujetos normales tras una comida estándar (52). Sin embargo, otro estudio no ha podido demostrar esta disminución en la absorción (53).

La cantidad absorbida de itraconazol aumenta de forma significativa con alimentos. Así su biodisponibilidad es del 55% en ayunas y aumenta hasta el 100% con las comidas. Los resultados del tratamiento son mejores cuando el medicamento se toma con las comidas (54). Al tratarse de una sustancia lipofílica parece que el alimento facilita la solubilidad del fármaco. Experiencias similares han confirmado este aumento en la absorción (55).

La absorción del fluconazol es levemente afectada por los alimentos, reduciendo en un 15-20% la  $C_{\text{máx}}$ . Asimismo retrasan la obtención del máximo plasmático desde 0,5-2 hasta tres-cuatro horas (56).

### Quinolonas

Dentro de las quinolonas interesa conocer cómo afectan los alimentos a la absorción del ciprofloxacino y ofloxacino, útiles como antimicrobacterianos. Ninguna de las dos tiene alterada su absorción si se administran con alimentos (57, 58). La única precaución es la de no tomar con leche ni preparados lácteos (59).

### Antirretrovirales

Los antirretrovirales es conveniente administrarlos en ayunas. Los alimentos disminuyen la cantidad absorbida y la velocidad de absorción de la didanosina (60). Al ser un fármaco que se degrada a pH ácido no es conveniente administrarlo con las comidas que, como se sabe, retrasan el vaciado gástrico e incrementan la degradación de los fármacos acidolábiles por prolongar el contacto con el ácido gástrico. La didanosina no se debe disolver en zumos, ya que éstos son ácidos (61).

En cuanto a la zidovudina es también conveniente administrarla una hora antes o dos después de las comidas ya que éstas alteran su absorción (62). Además se debe cumplir con otra recomendación, y es la de tomar con un vaso grande de agua para reducir el riesgo de irritación y ulceración esofágica. Se debe incorporar al paciente si está acostado durante quince minutos después de administrar el fármaco.

La administración de zalcitabina (DDC) con alimentos disminuye la  $C_{\text{máx}}$  en un 39%, prolonga el  $T_{\text{máx}}$  y reduce el área bajo la curva en un 14%, por lo que se recomienda que se tome en ayunas (63).

### Macrólidos

De los macrólidos utilizados en el paciente afectado por el VIH la influencia de los alimentos sobre la absorción varía según se trate de claritromicina o azitro-

micina. La toma de alimentos inmediatamente antes de tomar claritromicina aumenta la biodisponibilidad en magnitud un 25%, pero retrasa ligeramente la velocidad de absorción (64). La comida parece que disminuye la absorción de azitromicina en un 50% (65). Se recomienda tomar este azáido una hora antes o dos después de las comidas.

### *Antimicrobacterianos*

Se reduce la absorción de la isoniazida con todo tipo de alimentos, especialmente los hidratos de carbono. Se han descrito reducciones en un 30% en las concentraciones plasmáticas y un 57% en el AUC (66). En cuanto a la rifampicina, los alimentos disminuyen su absorción en cantidad y velocidad. El AUC se redujo en un 26% y el  $C_{máx}$  en un 30%. La recomendación es, por tanto, administrar los antituberculosos una hora antes del desayuno, con el estómago vacío y con un vaso de agua para acelerar el tránsito gástrico (67).

### *Otros fármacos*

Para las sulfamidas siempre se ha recomendado que deben tomarse en ayunas y con gran cantidad de agua; sin embargo, los estudios sobre los efectos de los alimentos sobre la absorción de las sulfamidas son escasos, especialmente las que se utilizan en el paciente con VIH. El trimetoprim debe tomarse también con el estómago vacío y con alimentos en casos de intolerancia gastrointestinal. Estos deben reducir la absorción (68).

La biodisponibilidad de atovaquona puede incrementarse hasta tres veces si se toma con una comida grasa por aumento de la solubilidad del fármaco en el intestino (69).

La clindamicina, utilizada como alternativa a la sulfadiazina en casos de toxoplasmosis, no se afecta significativamente por la comida. Se reduce la velocidad de absorción, pero no la cantidad de antibiótico absorbido. Aquí también es preciso puntualizar que se debe tomar un vaso lleno de agua (250 ml) con objeto de evitar la irritación esofágica. Debe mantenerse erguido el paciente al menos durante quince minutos después de administrar este antibiótico. Con alimentos con alto contenido en pectinas puede haber quelación del fármaco y disminución de la absorción (70). Paradójicamente la absorción de clindamicina está aumentada en pacientes VIH en comparación con voluntarios sanos (71).

### *Otras interacciones a nivel de la absorción*

La clofazimina produce un aumento en el tiempo para alcanzar la concentración máxima de rifampicina (retrasa su absorción), pero no afecta al AUC ni a la  $C_{máx}$  (72).

La claritromicina interfiere con la absorción de la zidovudina reduciendo su biodisponibilidad aproximadamente en un 12% (73). La separación de las tomas al menos durante dos horas evita este problema (74).

### **A nivel de la distribución**

El desplazamiento en la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas es uno de los factores responsables de las interacciones medicamentosas, ya que la respuesta farmacológica y la eliminación depende, entre otros, de la unión a las proteínas plasmáticas.

El SIDA puede afectar a la unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas, debido fundamentalmente a la hipoalbuminemia. En un estudio prospectivo de pacientes VIH en los que se midió la concentración de fenitoína libre el nivel de albúmina fue de  $3,2 \pm 0,8$  g/dl (75). Estos niveles bajos de albúmina pueden ser debidos a enfermedad hepática, síndrome nefrótico, enteropatía y malnutrición (76).

Las interacciones a nivel de unión a las proteínas plasmáticas tienen más importancia cuando es alto el porcentaje de unión (Tabla 2). Las interacciones más significativas en el paciente infectado por VIH son las que afectan a la fenitoína, pudiendo dar lugar a intoxicaciones por aumento de la fracción libre (77).

### **A nivel del metabolismo**

En pacientes con SIDA hay un mayor número de acetiladores lentos. Como se sabe esta población tiene un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas a las sulfamidas. En concreto la acetilación lenta hace que exista más fármaco disponible para su oxidación por vías alternativas, hecho que ocasionaría la formación de metabolitos más tóxicos responsables de reacciones de hipersensibilidad y hematológicas. Además estas vías de oxidación alternativas pueden estar alteradas, habiéndose comprobado un aumento en los procesos de hidroxilación y una disminución en la desmetilación (78). Estas especiales características pueden hacer variar las interacciones que se producen a nivel de inducción e inhibición enzimática. El uso de fármacos inductores puede acelerar la formación de metabolitos tóxicos.

Las interacciones a nivel del metabolismo se producen en la mayoría de los casos a nivel de las distintas subfamilias del citocromo P450. En la Tabla 3 pueden observarse, en base a los conocimientos actuales, los fármacos inhibidores e inductores enzimáticos y los sustratos sobre los que actúan.

**Tabla 2. Porcentaje de unión de los fármacos a las proteínas plasmáticas en el SIDA**

|        |                                                                                              |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| > 95%  | Fenitoína, acenocumarol, ketoconazol, AINEs, ácido valproico, diazepam.                      |
| 90-95% | Clindamicina, amfotericina B, haloperidol, antidepressivos.                                  |
| 50-90% | Sulfametoxazol, carbamazepina, pirimetamina, sulfadoxina, rifampicina, pentamidina, dapsona. |
| 20-50% | Sulfadiazina, vancomicina, trimetoprim, pirazinamida, aciclovir, ciprofloxacino.             |
| < 20%  | Aminoglucósidos, isoniazida, ganciclovir, zidovudina, fluconazol, didanosina, zalcitabina.   |

**Tabla 3. Interacciones farmacocinéticas a nivel del citocromo P450 (CYP)**

| Familias           | CYP1                                                        | CYP2                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | CYP3                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Subfamilias        | CYP1A2                                                      | CYP2C                                                                 | CYP2D6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | CYP3A4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Inductores</b>  | Fenitoína.<br>Fenobarbital.<br>Humo tabaco.<br>Omeprazol.   | Carbamacepina.<br>Fenobarbital.<br>Rifampicina.                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Glucocorticoides.<br>Rifampicina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Inhibidores</b> | Cimetidina.<br>Eritromicina.<br>Ketoconazol.<br>Quinolonas. |                                                                       | Haloperidol.<br>Quinidina.<br>Tioridazina.<br>Cimetidina.<br>Fluoxetina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Cimetidina.<br>Diltiazem.<br>Eritromicina.<br>Fluconazol.<br>Ketoconazol.<br>Itraconazol.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Sustratos</b>   | Cafeína.<br>Teofilina.<br>R-warfarina.                      | Diazepam.<br>Fenitoína.<br>Omeprazol.<br>Tolbutamida.<br>S-warfarina. | <b>Antidepresivos</b><br>— Tricíclicos:<br>• Amitriptilina.<br>• Clomipramina.<br>• Desipramina.<br>• Imipramina.<br>— IRS:<br>• Fluoxetina.<br>• Fluvoxamina.<br>• Sertralina.<br>• Paroxetina.<br><b>Antiarrítmicos</b><br>— Encainida.<br>— Flecainida.<br>— Propafenona.<br><b>Betabloqueantes</b><br>— Metoprolol.<br>— Propranolol.<br><b>Antitusígenos</b><br>— Codeína.<br>— Dextrometorfan.<br><b>Neurolépticos</b><br>— Perfenazina. | <b>Antiarrítmicos</b><br>— Diltiazem.<br>— Lidocaína.<br>— Quinidina.<br>— Verapamilo.<br><b>Anticonceptivos</b><br><b>Antihistamínicos</b><br>— Astemizol.<br>— Terfenadina.<br><b>Benzodiazepinas</b><br>— Midazolam.<br>— Triazolam.<br><b>Ciclosporina</b><br><b>Dihidropiridinas</b><br>— Nifedipino.<br><b>Macrólidos</b><br>— Claritromicina.<br>— Eritromicina.<br><b>Otros</b><br>— Dapsona.<br>— Lovastatina. |

IRS: Inhibidores de la recaptación de serotonina.

### **Inhibición enzimática**

Los principales fármacos utilizados en el SIDA, y que se comportan como inhibidores, son: azoles, quinolonas, cimetidina, isoniazida, macrólidos, sulfamidas y trimetoprim. Estos fármacos interfieren en el metabolismo de otros aumentando las concentraciones séricas y aumentando el riesgo de toxicidad. Las interacciones de estos fármacos pueden observarse en la [Tabla 4](#).

### **Antifúngicos**

El fluconazol inhibe el metabolismo de la zidovudina aumentando sus concentraciones plasmáticas. Parece que inhibe la conversión de zidovudina a un metabolito glucuronoconjugado (79). A pesar de ello son

pocos los efectos adversos descritos con la combinación fluconazol-zidovudina. En un estudio se ha descrito una ligera mayor incidencia de neutropenia y anemia en pacientes tratados con zidovudina y que recibieron fluconazol que en aquellos que recibieron placebo (80). El ácido valproico inhibe también la glucuronoconjugación de la zidovudina aumentando el AUC de este antirretroviral dos veces. Ello es debido a que el ácido valproico también se elimina conjugándose con el ácido glucurónico (81). Por otro lado, las enzimas metabolizantes de la didanosina no se ven afectados por los azoles (82).

Otra interacción importante desde el punto de vista clínico es la que se produce entre fluconazol y la rifabutina. El antifúngico aumenta los niveles séricos de esta ansamicina por inhibición del citocromo P450 (83). En un estudio retrospectivo se encontró que los pacientes que recibían rifabutina y fluconazol tuvieron menos

**Tabla 4. Principales interacciones por inhibición enzimática en el paciente VIH**

| Inhibidor enzimático                | Fármaco afectado        | Efecto                                                          |
|-------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Fluconazol, isoniazida, sulfamidas. | Fenitoína.              | ↑ Niveles fenitoína con riesgo de toxicidad.                    |
| Ciprofloxacino, zidovudina.         | Fenitoína.              | ↑↓ Niveles fenitoína. Controlar los niveles séricos.            |
| Fluconazol, ácido valproico.        | Zidovudina.             | ↑ Niveles zidovudina. Mayor riesgo de toxicidad hematológica.   |
| Fluconazol.                         | Rifabutina.             | ↑ Niveles rifabutina. Menor número de episodios febriles.       |
| Azoles.                             | Midazolam.              | ↑ Niveles midazolam. Somnolencia marcada. Amnesia prolongada.   |
| Azoles, macrólidos.                 | Astemizol, terfenadina. | ↑ Niveles antihistamínicos. Mayor riesgo de toxicidad cardíaca. |
| Isoniazida, claritromicina.         | Carbamazepina.          | ↑ Niveles carbamazepina con riesgo de toxicidad.                |
| Sulfamidas.                         | Rifampicina.            | ↑ Niveles rifampicina. Mayor riesgo de hepatotoxicidad.         |
| Trimetoprim.                        | Dapsona.                | ↑ Niveles dapsona.                                              |

episodios de bacteriemia por *M. avium complex* que los pacientes que recibieron sólo rifabutina (84).

El fluconazol aumenta significativamente la AUC de la fenitoína en un 75% y los niveles plasmáticos en un 128% (85). Los síntomas de toxicidad por fenitoína pueden aparecer a los dos días de iniciar el tratamiento (86). Es aconsejable vigilar las concentraciones séricas de fenitoína en los pacientes que se administran simultáneamente ambos fármacos.

Los azoles también interaccionan con las benzodiazepinas. Es importante la interacción que se produce con el midazolam. Se ha observado un aumento en 10-15 veces de la biodisponibilidad con efectos hipnóticos marcados y amnesia de varias horas. Este efecto es más pronunciado con itraconazol y ketoconazol (87) que con fluconazol (88).

Una combinación peligrosa es la que producen los azoles con los antihistamínicos terfenadina y astemizol, fármacos frecuentemente utilizados en el tratamiento de reacciones adversas dermatológicas en el SIDA. Esta combinación ha producido problemas cardiológicos por acumulación del antihistamínico (89, 90).

### Quinolonas

Los niveles séricos de fenitoína parece que disminuyen cuando se administra con ciprofloxacino (91), aunque en otro estudio se ha demostrado un aumento de un 24% en los niveles plasmáticos de la fenitoína en siete pacientes que fueron tratados durante diez días con ciprofloxacino 500 mg/doce horas (92).

### Sulfamidas

El cotrimoxazol y la sulfadiazina inhiben el metabolismo de la fenitoína, aumentando la vida media de ésta en un 30 y en un 80%, respectivamente. El aclaramiento disminuyó asimismo en un 30 y un 45%, respectivamente (93). El cotrimoxazol puede aumentar los niveles séricos de rifampicina en un 31%, aumentando el riesgo de hepatotoxicidad por este antituberculoso (94).

La concentración plasmática de dapsona en pacientes tratados con trimetoprim-dapsona es mayor que en pacientes tratados con dapsona solo. Asimismo aumentan los efectos adversos y la necesidad de interrupción del tratamiento con trimetoprim-dapsona que con dapsona solo, aunque el primer tratamiento presenta menos fracasos (95). El mecanismo propuesto es la inhibición del metabolismo de la dapsona por el trimetoprim.

### Macrólidos

Los niveles séricos de carbamazepina aumentan cuando se administra junto a claritromicina y otros macrólidos. Un paciente presentó un aumento en los niveles séricos de la carbamazepina, mientras tomaba 500 mg de claritromicina/día durante diez días a pesar de una reducción de la dosis de carbamazepina de 800 a 600 mg/día (96). En otro paciente la concentración de carbamazepina aumentó de 8,3 a 15,4 µg/ml después de iniciar 1 g/día de claritromicina (97). La azitromicina sería el macrólido de elección en pacientes tratados con carbamazepina, ya que no inhibe su metabolismo (98).

Otra combinación potencialmente peligrosa es la que se produce entre claritromicina y fluoxetina. En un paciente se produjo delirio por acumulación de este antidepressivo (99). Al igual que ocurría con los azoles, el uso concomitante de claritromicina con terfenadina puede producir cambios en el ECG, por lo que se desaconseja esta combinación (100). En el mecanismo de estas interacciones parece intervenir el citocromo P4503A4. Una excelente revisión de las interacciones medicamentosas de los macrólidos ha sido realizada recientemente (101).

### Antimicrobacterianos

Los niveles séricos de los anticomiciales pueden aumentar en pacientes que toman isoniazida. Este antituberculoso se comporta como inhibidor enzimático y es capaz de alterar el metabolismo de la fenitoína aumentando los niveles plasmáticos y produciendo toxicidad. Esta interacción está descrita ampliamente en la literatura médica con alrededor de 15 referencias bibliográficas (102). La mayoría de autores la catalogan como una interacción importante desde el punto de vista clínico.

Los niveles séricos de carbamazepina aumentan rápidamente cuando se administra junto a isoniazida. Es necesario disminuir las dosis de carbamazepina adecuadamente para evitar una intoxicación (103).



**Tabla 5. Interacciones por inducción enzimática en el paciente VIH+**

| Inductor enzimático                     | Fármaco afectado | Efecto                                                                                        |
|-----------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rifampicina.                            | Ketoconazol.     | ↓ AUC en un 80%.                                                                              |
|                                         | Fluconazol.      | ↓ AUC en un 23%.                                                                              |
|                                         | Itraconazol.     | Niveles séricos indetectables.                                                                |
|                                         | Dapsona.         | ↓ Niveles séricos 7-10 veces. ↑ Riesgo metahemoglobinemia por formación de metabolito tóxico. |
|                                         | Zidovudina.      | ↓ El AUC en un 50%.                                                                           |
|                                         | Metadona.        | ↓ Los niveles séricos en un 68%. Povoca síndrome de abstinencia.                              |
|                                         | Fenitoína.       | ↑ Aclaramiento al doble y ↓ la vida media a la mitad.                                         |
| Rifabutina.                             | Zidovudina.      | ↑ Aclaramiento en un 43%.                                                                     |
|                                         | Claritromicina.  | ↓ El AUC en un 50%.                                                                           |
| Fenitoína, fenobarbital, carbamazepina. | Itraconazol.     | ↓ Niveles hasta valores indetectables.                                                        |
|                                         | Metadona.        | ↓ Niveles. Síndrome de abstinencia.                                                           |

### Otros fármacos

La zidovudina puede afectar a la farmacocinética de fenitoína, habiéndose descrito tanto aumento como reducción en los niveles séricos de este antiepiléptico (104).

### Inducción enzimática

En general los inductores enzimáticos al estimular el metabolismo de otros fármacos pueden comprometer la acción de éstos, pudiendo dar lugar a fallos terapéuticos. Los fármacos inductores enzimáticos que con mayor frecuencia se utilizan en el SIDA son los antiepilépticos (carbamazepina y fenitoína) y las ansamcinas (rifampicina y rifabutina). En la [Tabla 5](#) se observan las principales interacciones debidas a fenómenos de inducción enzimática.

### Interacciones que afectan a los antimicrobianos

La rifampicina es un potente inductor de enzimas hepáticas. La AUC del ketoconazol puede disminuir hasta un 80% cuando se administra con rifampicina (105, 106) y en ocasiones ha dado lugar a fracasos del tratamiento antifúngico (107). Por el contrario otros autores han demostrado que el ketoconazol puede disminuir los niveles séricos de rifampicina, dando lugar a fallos en el tratamiento antituberculoso (108). Es aconsejable espaciar doce horas las tomas de ambos antimicrobianos.

El efecto de la rifampicina sobre la farmacocinética del fluconazol es menor que la observada en el caso del

ketoconazol, aunque puede tener significación clínica. Tres pacientes con SIDA que estaban siendo tratados con fluconazol para una meningitis criptocócica recayeron después de la administración de rifampicina (109). La administración de estos dos antiinfecciosos dio lugar a una disminución clínicamente significativa (23%) en la AUC (110) del fluconazol.

La rifampicina incrementa además el metabolismo del itraconazol reduciendo los niveles plasmáticos (111, 112). La rifabutina no es tan potente como inductor enzimático como la rifampicina. En un estudio se ha observado que no afecta a la farmacocinética del fluconazol (113).

Fenitoína y carbamazepina pueden reducir los niveles séricos de itraconazol, reduciendo o suprimiendo su efecto antifúngico. También este efecto se produce con el fenobarbital en el que se ha comprobado niveles de itraconazol por debajo del margen terapéutico en un paciente (114). En el caso del ketoconazol el uso concomitante con fenitoína se ha asociado a una disminución de los niveles plasmáticos del antifúngico en un caso de meningitis por *Coccidioides*, sin que se vean afectados los niveles de fenitoína (115).

### Interacciones que afectan a los antirretrovirales

La rifampicina aumenta la eliminación de la zidovudina, disminuyendo el AUC en un 50% (116). Con este antirretroviral se han observado niveles altos de zidovudina glucurónido cuando se utiliza rifampicina, ya que induce las glucuroniltransferasas.

La rifabutina aumenta el aclaramiento de la zidovudina en un 43% (117), pero no afecta al metabolismo de la didanosina (118).

### Interacciones que afectan a otros antiinfecciosos

Puede disminuir de siete a 10 veces el nivel sérico de dapsona, alternativa utilizada en la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis carinii* cuando se administra junto a rifampicina (119). Además la estimulación del metabolismo por la dapsona puede aumentar la formación de metabolitos tóxicos como la hidroxidapsona y favorecer la metahemoglobinemia. También la rifampicina puede aumentar la eliminación de trimetoprim (120).

La rifabutina se usa con frecuencia en infecciones por *Mycobacterium avium complex* (MAC) en pacientes infectados con el VIH, pudiendo aumentar el metabolismo de otros fármacos que se asocian con ella. En el caso de la claritromicina, que se usa además en regímenes de combinación con rifabutina, puede haber una disminución de la biodisponibilidad del macrólido en un 50% (121).

### Interacciones que afectan a la metadona

Los niveles séricos de metadona pueden reducirse hasta un 68% por rifampicina. Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona para evitar el síndrome de abstinencia (122).

Los niveles séricos de metadona pueden reducirse también por la administración conjunta de carbamazepina.



**Tabla 6. Combinaciones de fármacos que aumentan la toxicidad en el paciente VIH+**

| Tipo de toxicidad     | Fármacos potencialmente tóxicos                                                                                                   | Combinaciones de fármacos en los que se ha demostrado un aumento en la toxicidad                                                                                                                                   |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Renal</b>          | Amfotericina.<br>Aminoglucósidos.<br>Pentamidina.<br>Foscarnet.<br>Vancomicina.                                                   | Amfotericina B + amino-glucósidos.<br>Amfotericina B + pentamida.<br>Amfotericina B + foscarnet.<br>Vancomicina + aminoglucósidos.                                                                                 |
| <b>Hematológica</b>   | Zidovudina.<br>Ganciclovir.<br>Dapsona.<br>Flucitosina.<br>Cotrimoxazol.<br>Pirimetamina.<br>Antituberculosos.<br>Amfotericina B. | Ganciclovir + zidovudina.<br>Ganciclovir + foscarnet.<br>Vancomicina + zidovudina.<br>Paracetamol + zidovudina.<br>Pirimetamina + cotrimoxazol.<br>Antituberculosos + zidovudina.<br>Amfotericina B + flucitosina. |
| <b>Neurológica</b>    | Dapsona.<br>Isoniazida.<br>Didanosina.<br>Zalcitabina.<br>Foscarnet.<br>Vincristina.                                              | Aciclovir + zidovudina.<br>Isoniazida + vincristina.<br>Didanosina + zalcitabina.<br>Isoniazida + etambutol.<br>Ciprofloxacino + foscarnet.                                                                        |
| <b>Hepática</b>       | Antituberculosos.<br>Paracetamol.<br>Ketoconazol.<br>Ganciclovir.<br>Cotrimoxazol.                                                | Isoniazida + rifampicina.<br>Paracetamol + antituberculosos.<br>Paracetamol + zidovudina.                                                                                                                          |
| <b>Pancreática</b>    | Pentamidina.<br>Cotrimoxazol.<br>Didanosina.                                                                                      | Pentamidina + cotrimoxazol.<br>Pentamidina + didanosina.                                                                                                                                                           |
| <b>Hipokaliemia</b>   | Amfotericina B.                                                                                                                   | Amfotericina B + corticoides.<br>Amfotericina B + digitálicos.                                                                                                                                                     |
| <b>Hiperkaliemia</b>  | Suplementos K+.<br>Ahorraadores K+.<br>Ciclosporina.<br>Cotrimoxazol.<br>Pentamidina.<br>IECAs.                                   |                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Hipocalcemia</b>   | Foscarnet.<br>Pentamidina.                                                                                                        | Foscarnet + pentamidina.                                                                                                                                                                                           |
| <b>Hipomagnesemia</b> | Pentamidina.<br>Aminoglucósidos.<br>Diuréticos.<br>Citotóxicos.<br>Foscarnet.                                                     |                                                                                                                                                                                                                    |

pina (123), fenobarbital (124) o fenitoína (125). Por eso es necesario un aumento de la dosis de metadona.

#### *Interacciones que afectan a los anticonvulsivantes*

Uno de los fármacos que a veces se utiliza junto con la rifampicina en pacientes con VIH es la fenitoína. Esta interacción está menos estudiada y produce en general una disminución de los niveles plasmáticos de fenitoína

debido a un aumento en el aclaramiento de este fármaco por parte de la rifampicina (126).

En el caso de que se utilice la rifampicina junto con isoniazida en un paciente con fenitoína nos encontramos que la isoniazida es un inhibidor enzimático, mientras que la rifampicina es un potente inductor, produciendo ambos efectos contrapuestos sobre el metabolismo de la fenitoína, habiéndose descrito tanto aumento como reducción en los niveles plasmáticos de la misma. En un paciente VIH+ el uso de rifampicina y también de clofazimina se asoció a una disminución de los niveles plasmáticos de fenitoína (127).

No hay que olvidar los efectos inductores que tienen los folatos sobre el metabolismo de la fenitoína. En un principio disminuyen los niveles séricos de folatos cuando se inicia tratamiento con fenitoína. Al dar suplementos de ácido fólico disminuyen los niveles séricos de fenitoína. Se cree que el ácido fólico actúa como cofactor en el metabolismo de la fenitoína (128). Otro fármaco que disminuye los niveles séricos de fenitoína es la dexametasona (129), que también se utiliza con relativa frecuencia en el paciente VIH+.

#### **A nivel de la eliminación**

El ganciclovir puede interaccionar con aquellos medicamentos que inhiben la secreción tubular renal, tales como dapsona, pentamidina, flucitosina, alcaloides de la vinca, adriamicina, amfotericina B y cotrimoxazol. El ganciclovir y la didanosina interaccionan de forma significativa por competición a nivel de la secreción tubular activa. En este caso se ha observado un aumento en el C<sub>máx</sub> de la didanosina de un 57% (130).

El foscarnet y la didanosina se eliminan parcialmente por secreción tubular renal, por lo que en teoría podrían interaccionar. Un estudio realizado por Aweeka et al. confirma, sin embargo, que la interacción no es significativa (131).

Aunque la información es limitada trimetoprim solo o en forma de cotrimoxazol reduce la excreción urinaria de zidovudina (132, 133). Sin embargo, ya que el aclaramiento renal representa sólo el 20-30% del aclaramiento total de la zidovudina, parece que esta interacción carece de importancia clínica y así otros autores han confirmado que el cotrimoxazol no aumenta la toxicidad hematológica de la zidovudina (134).

#### **INTERACCIONES FARMACODINAMICAS**

Nos limitaremos a aquellas interacciones medicamentosas con resultado adverso para el paciente y no aquéllas cuya combinación produzca un aumento de la eficacia. En la [Tabla 6](#) puede observarse un resumen de las interacciones más importantes.

#### **Nefrotoxicidad**

Las enfermedades renales ocurren en un 10-30% de pacientes VIH y están frecuentemente asociadas con

abuso de drogas por vía parenteral (135). La insuficiencia renal puede favorecer la aparición de interacciones de fármacos nefrotóxicos o bien complicar su interpretación cuando aparecen elevaciones en la creatinina sérica. Otro hecho importante es que determinados fármacos, como la pentamidina, producen mayor nefrotoxicidad en pacientes VIH que en otros pacientes (136). Los fármacos nefrotóxicos que son utilizados con mayor frecuencia en el paciente VIH son aciclovir, aminoglucósidos, amfotericina B, foscarnet, pentamidina y vancomicina.

En general las interacciones de fármacos nefrotóxicos están poco estudiadas, limitadas en ocasiones a casos aislados y con resultados contradictorios en algunos artículos publicados. Así, la combinación de amfotericina B y aminoglucósidos puede producir un efecto tóxico aditivo para el riñón, ya que ambos fármacos son nefrotóxicos. Sin embargo, sólo hay un estudio no controlado en los que la combinación de ambos antiinfecciosos produjo un deterioro de la función renal en cuatro pacientes (137). Aun así no se pudo comprobar que la combinación de ambos fármacos fuera la única causa de la insuficiencia renal. En otro estudio con 63 pacientes la nefrotoxicidad (creatinina sérica > 2 mg/dl) se produjo sólo en el 19% de los que recibieron aminoglucósidos (tobramicina o amikacina) y amfotericina B. Sin embargo, los pacientes con nefrotoxicidad tenían más edad, niveles basales de creatinina sérica más altos y algunos de ellos recibían vancomicina. Esta baja nefrotoxicidad se relacionó estadísticamente con el uso de administración i.v. de sodio (138). En un estudio caso-control para identificar y cuantificar los factores de riesgo asociados a la nefrotoxicidad de la amfotericina B se observó que el uso concomitante con aminoglucósidos no incrementó ese riesgo y sí lo hizo el uso de diuréticos (139). Como se sabe la toxicidad de la amfotericina B parece estar asociada con la depleción de sodio, por lo que los diuréticos pueden aumentar la nefrotoxicidad (140) y, por el contrario, la administración de sodio mejora la función renal (141).

Otra combinación potencialmente nefrotóxica es la de amfotericina B y pentamidina. En un estudio no controlado se describieron cuatro casos de fallo renal agudo y de forma rápida en pacientes que recibían esta combinación (142). La incidencia de nefrotoxicidad asociada a la pentamidina se evaluó de forma retrospectiva en 37 pacientes VIH. Veintisiete casos presentaron nefrotoxicidad asociada a la pentamidina. Aunque cinco de estos pacientes recibían de forma concomitante otros agentes nefrotóxicos (cuatro con AINEs y uno con aminoglucósidos) y 13 de ellos habían recibido previamente cotrimoxazol, no se pudo demostrar que la toxicidad fuera debida a un efecto sinérgico de estos fármacos (143).

El aciclovir es también un fármaco nefrotóxico por precipitación intratubular de cristales, pudiendo desencadenar un fracaso renal agudo (144). Aunque aumenta el riesgo de nefrotoxicidad no hay estudios que demuestren una potenciación con otros fármacos nefrotóxicos utilizados en el SIDA.

La posible nefrotoxicidad aditiva de la vancomicina con los aminoglucósidos ha recibido mayor atención,

habiéndose realizado numerosos estudios con resultados contradictorios. Un metaanálisis de siete estudios reveló que la nefrotoxicidad asociada a la combinación de los dos antibióticos fue un 13,3% mayor que la terapia con vancomicina sola y un 4,3% mayor que la terapia con aminoglucósidos solos. Aunque los resultados son estadísticamente significativos, la relevancia clínica de este estudio se vio limitada por la duración media de tratamiento antimicrobiano, que fue de veintidós días en tres estudios (145).

Se ha recomendado evitar la administración concomitante de foscarnet con otros fármacos potencialmente nefrotóxicos, tales como pentamidina, aminoglucósidos o amfotericina B. En tres pacientes con SIDA tratados con foscarnet y amfotericina B se produjo una insuficiencia renal a los cuatro días de iniciar ambos antimicrobianos (146). La amfotericina B al disminuir la velocidad de filtración glomerular disminuye el aclaramiento del foscarnet, lo que origina mayores concentraciones de este antivírico. Se recomienda evitar la asociación de ambos fármacos y si ello no es posible se debe forzar la hidratación y monitorizar la función renal.

### Toxicidad hematológica

Muchos fármacos utilizados en el paciente con VIH originan alteraciones hematológicas. Entre ellos es de destacar el ganciclovir, dapsona, flucitosina, interferón-alfa, cotrimoxazol, zidovudina y antifolatos. Con frecuencia es difícil establecer si esta hematotoxicidad es debida a un fármaco determinado de los muchos que recibe el paciente a la acción combinada de dos o más fármacos a la progresión de la enfermedad o la presencia de otras enfermedades como, por ejemplo, la infección por *Mycobacterium avium* puede por sí misma originar pancitopenia.

Uno de los fármacos que por su potencial hematotóxico puede dar lugar a gran número de interacciones cuando se combina con otros fármacos es la zidovudina. La administración de ganciclovir con zidovudina potencia la toxicidad hematológica sin mejorar la eficacia frente a citomegalovirus en un estudio de 40 pacientes (147). El 82% de estos pacientes desarrollan efectos tóxicos hematológicos. En otros estudios se obtuvieron resultados similares (148, 149). Parece que este efecto se debe a una potenciación de efectos mielosupresores de ambos fármacos y suele aparecer a las dos semanas de tratamiento concomitante. El mecanismo parece ser la inhibición de la formación de colonias de macrófagos y granulocitos. También el uso de ganciclovir junto con foscarnet en la infección por citomegalovirus se ha asociado a una mayor incidencia de anemia si se compara con la monoterapia (150).

Los antituberculosos también pueden aumentar la toxicidad de la zidovudina. Se estudió y comparó la hematotoxicidad de esta combinación en un estudio de cohortes en 24 pacientes VIH+ con tuberculosis frente a otros 24 pacientes que recibían tratamiento con zidovudina sin antituberculosos. Se determinó que la gravedad y frecuencia de la leucopenia y granulocitopenia fue similar en los dos grupos, pero se desarrolló anemia marcada (Hb < 9,5 g/dl)

en el 50% de los pacientes con tuberculosis y en el 17% en el grupo de comparación, aunque los valores iniciales de Hb fueron más bajos en el grupo tuberculoso (151).

Se ha asociado el empleo de paracetamol con un aumento de la mielotoxicidad de la zidovudina, habiéndose registrado reducciones significativas del recuento de neutrófilos. El riesgo parece ser tanto mayor cuanto más prolongado es el uso de paracetamol (152). También los pacientes tratados con vancomicina y zidovudina pueden presentar neutropenia marcada (153).

La amfotericina B puede aumentar la granulocitopenia y trombocitopenia por flucitosina. El posible mecanismo es una disminución en la eliminación de este antifúngico asociado a estados azotémicos causados por la amfotericina B (154). Con la zidovudina también puede ocurrir lo mismo.

Otro grupo importante de interacciones son aquellas que afectan al metabolismo del ácido fólico. La combinación de fármacos antifolatos puede producir anemia por deficiencia de ácido fólico que se manifiesta por una disminución importante del folato sérico, aumento del volumen corpuscular medio (macrocitosis), leucopenia y trombocitopenia. De los antifolatos que se utilizan en el paciente VIH es de destacar la pirimetamina, cotrimoxazol, trimetrexato y fenitoína. Los tres primeros inhiben la dihidrofolato reductasa. La fenitoína es también un antifolato, pero actúa disminuyendo la absorción de ácido fólico.

Se han descrito en pacientes bajo tratamiento con pirimetamina y cotrimoxazol algunos casos de pancitopenia grave y de anemia megaloblástica (155, 156). El cotrimoxazol puede afectar a la hematopoyesis por mecanismos de hipersensibilidad a las sulfamidas, además de la alteración de folatos.

La evaluación de la interacción de los fármacos antifolatos suele ser complicada, ya que se produce de forma diferida en el tiempo (puede desarrollarse después de meses), pueden existir alteraciones en la absorción del ácido fólico en el paciente VIH+ (157) que falsean los niveles de folatos y por último la mayoría de los pacientes están en tratamiento con ácido fólico, con lo que es difícil estudiar la interacción.

## Neurotoxicidad

La propia infección por VIH puede producir manifestaciones neurológicas que pueden complicar la interpretación de una neuropatía de origen medicamentoso o la valoración de una interacción farmacológica (158). Las neuropatías originadas por los antimicrobianos se pueden dividir en periféricas y centrales (159).

Entre los fármacos que se utilizan en el SIDA y que producen neuropatías periféricas son de destacar la dapsona, la isoniazida y los antirretrovirales didanosina y zalcitabina. La combinación de fármacos neurotóxicos puede dar lugar a toxicidad aditiva, como ocurre con la vincristina e isoniazida (160). Se ha descrito un caso de un paciente en el que aumentó la neuropatía por administrar didanosina junto a zalcitabina (161). La isoniazida produce también neuropatías periféricas, pero no se han descrito casos de potenciación cuando se administran con estos antirretrovirales.

Parece que etambutol no afecta los niveles séricos de isoniazida, pero hay evidencias de que la neuropatía óptica provocada por etambutol puede aumentar al administrarlo junto a isoniazida (162).

La neurotoxicidad por fármacos en el paciente VIH se puede manifestar también a nivel central en forma de mioclonías, convulsiones, ataxia, ototoxicidad, parálisis neuromuscular, etc. Las interacciones que aumentan los niveles de antiepilépticos se asocian frecuentemente con manifestaciones neurológicas (ataxia, nistagmo, etc.) y ya fueron citadas en el apartado de inhibición enzimática.

La combinación de fármacos epileptógenos, como ciprofloxacino y foscarnet, pueden predisponer al paciente al desarrollo de convulsiones, aunque no se ha encontrado una relación causal definitiva, ya que sólo se han descrito dos casos (163).

Por último, un caso de fatiga y letargia asociado al uso de aciclovir y zidovudina ha sido descrito en un paciente (164).

## Hepatotoxicidad

Aunque son numerosos los fármacos potencialmente hepatotóxicos utilizados en el paciente VIH+, pocas son las interacciones descritas en las que se demuestre un aumento en la toxicidad hepática por el uso de dos o más fármacos. En la valoración individual de interacciones hepatotóxicas se requiere la ausencia de toxicidad cuando los fármacos son administrados separadamente y presencia de la misma cuando se administran los dos fármacos juntos. Esta valoración es a menudo difícil de realizar y sólo en casos muy concretos se ha podido demostrar una interacción (165).

Un ejemplo clásico de tóxico hepático es la isoniazida. La frecuencia de hepatotoxicidad aumenta cuando se utiliza con rifampicina (166). Se ha sugerido que este inductor enzimático aumenta la formación de hidrazina, metabolito tóxico de la isoniazida, al acelerar la vía de hidrólisis no acetilante (167).

Una combinación potencialmente peligrosa es la del paracetamol con los antituberculosos. La reacción se puede producir tanto en sobredosis por paracetamol como en condiciones normales de uso como analgésico-antipirético. Se producen elevaciones en las enzimas hepatocelulares con ligeros aumentos en la bilirrubina (168). El mecanismo propuesto es la inducción por parte de la isoniazida y rifampicina del citocromo CYP2E1 o CYP3A4, enzimas implicadas en la oxidación del paracetamol a su metabolito tóxico, la N-acetil-p-benzoquinona imina (169). También hay un caso descrito de hepatotoxicidad grave en un paciente que recibió paracetamol y zidovudina (170).

Además de los antituberculosos otros fármacos que puedan producir hepatotoxicidad son ketoconazol (171), claritromicina (172), ganciclovir (173) y cotrimoxazol, entre otros.

## Pancreatitis

El paciente VIH+ recibe con frecuencia fármacos implicados en el desarrollo de pancreatitis. Uno de los

más característicos es la pentamidina. La pancreatitis se manifiesta por dolor abdominal, náuseas, vómitos y elevación de amilasa, lipasa y triglicéridos. Este efecto adverso suele producirse como consecuencia de un efecto citolítico de la pentamidina sobre las células beta del páncreas con liberación de insulina (174). En general se aconseja no utilizar dos o más fármacos pancreatíticos administrados de forma combinada o secuencial, ya que pueden dar lugar a un aumento en la toxicidad.

De interés es la interacción entre pentamidina y cotrimoxazol, antibiótico para el que también se ha establecido de forma definitiva una asociación con pancreatitis (175, 176). Si bien estos dos antiinfecciosos no son utilizados de forma concomitante, sí que a veces suelen utilizarse de forma secuencial, reservándose en general la pentamidina para casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* que no responden al tratamiento con cotrimoxazol.

Algunos autores opinan que el cotrimoxazol no es probablemente el causante de la pancreatitis en pacientes que reciben pentamidina, pero sí que puede predisponer a la aparición de este efecto adverso en aquellos pacientes que reciben tratamiento previo (177). Esta suposición está basada en el hecho de que en la mayoría de los casos publicados de pancreatitis por pentamidina el cotrimoxazol fue utilizado previamente (178-180). Incluso en un paciente tratado con pentamidina en aerosol se mantuvieron elevadas la amilasa y lipasa durante seis semanas después de administrar secuencialmente cotrimoxazol (181). Al igual que con el cotrimoxazol, la pentamidina también puede interaccionar con la didanosina en pacientes previamente expuestos a este antivírico (182).

En general las interacciones de fármacos sobre la función pancreática están muy poco estudiadas, ya que son difíciles de valorar, y sobre todo en el paciente VIH+. El páncreas presenta una gran vulnerabilidad a las infecciones oportunistas y virales en pacientes VIH+ (183), produciéndose anormalidades en las que predomina un alto porcentaje de hiperamilasemia (184), hecho que dificulta el diagnóstico de interacción medicamentosa. Además numerosos fármacos de los que recibe el paciente VIH+ se han asociado con pancreatitis (185). En ocasiones se han observado también casos de aparición y progresión de la pancreatitis con pentamidina después de haber suspendido el fármaco (186), lo que complica la relación causal. En un caso similar, esta vez con didanosina, las enzimas pancreáticas continuaron aumentando después de cuatro meses de haber suspendido el tratamiento con didanosina, fármaco implicado en casos de pancreatitis. Este caso se diagnosticó de pancreatitis por citomegalovirus (187).

### Parámetros bioquímicos

Aunque la insuficiencia suprarrenal es una complicación relativamente rara en pacientes VIH+, debe tenerse en cuenta en pacientes con infección diseminada por citomegalovirus o en casos de tuberculosis, especialmente cuando aparecen síntomas y signos compatibles con esta insuficiencia, como anorexia, pérdida de peso, fatiga e hipotensión postural. También suele presentar-

se hiponatremia o hiperkalemia que pueden favorecer la aparición de interacciones medicamentosas o reacciones adversas (188). La hiponatremia también puede tener otras causas diferentes y se ha establecido que hasta un 50% de los pacientes VIH hospitalizados tienen esta alteración electrolítica (189).

En cuanto a las interacciones en las que está implicado el potasio se ha observado que los pacientes tratados con cotrimoxazol a dosis altas para la neumonía por *Pneumocystis carinii* pueden presentar hiperkalemia por inhibición de los canales del sodio a nivel del túbulo distal y alteración en la excreción de potasio. En un estudio en 25 pacientes que recibieron este antiinfeccioso el potasio aumentó una media de 1,1 mmol/l a los diez días de iniciar el tratamiento. Siete pacientes exhibieron hiperkalemia (definida como una concentración superior a 5,5 mmol/l) y uno de ellos requirió tratamiento con poliestireno sulfonato sódico (190). Una revisión sobre este tema ha sido realizada por Hsu y Wordell (191). En el caso de usar suplementos de potasio o de fármacos que producen hiperkalemia (inhibidores de la ECA, diuréticos ahorradores de potasio, ciclosporina) en pacientes en tratamiento con dosis altas de cotrimoxazol hay un aumento del riesgo de hiperkalemia. Esto también puede aplicarse a la pentamidina, que produce hiperkalemia.

Por otro lado, la amfotericina B y corticosteroides pueden causar pérdida de potasio y retención de agua y sales, lo que puede crear efectos adversos a nivel de la función cardíaca (192).

Tanto la pentamidina como el foscarnet pueden producir hipercalcemia de forma individual. El tratamiento concomitante con pentamidina y foscarnet ha dado lugar a casos de hipocalcemia grave reversible (193). Cuando se usen ambos fármacos en un mismo paciente es conveniente controlar el calcio plasmático.

El control del magnesio sérico es importante en pacientes VIH+, ya que éstos presentan factores de riesgo para el desarrollo de hipomagnesemia, tales como la desnutrición y la utilización de fármacos. Los fármacos asociados a una reducción del magnesio sérico utilizados específicamente en el paciente VIH son el foscarnet (194) y la pentamidina (195). El uso concomitante de estos fármacos con otros que habitualmente producen hipomagnesemia, como aminoglucósidos, diuréticos o citotóxicos, puede producir una potenciación en las pérdidas de magnesio. Es conveniente vigilar el magnesio sérico y síntomas neurológicos.

Las alteraciones pancreáticas pueden producir alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. Diversos fármacos utilizados en el paciente VIH pueden afectar a la función pancreática produciendo alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado en los que se incluye el cotrimoxazol, pentamidina, isoniazida, rifampicina, dapsona, corticoides, fenitoína y megestrol (196). El uso de dos o más fármacos que alteran el metabolismo hidrocarbonado puede tener efectos aditivos o antagónicos sobre las glucemias. En el caso de utilizar pentamidina, cotrimoxazol, fluoxetina, ganciclovir pueden desencadenarse crisis hipoglucémicas. Por el contrario, el uso de corticosteroides, fenitoína, isoniazida, dapsona y pentamidina puede tener efectos aditivos en la hiperglucemia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Stockley I H. *General considerations and an outline survey of some basic interaction mechanisms*. En: Stockley I H, editor. *Drug interactions: A source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: 1-14.
2. Lee B, Safrin S. *Interactions and toxicities of drugs used in patients with AIDS*. Clin Infect Dis 1992; 14: 773-9.
3. Gordin F M, Simon G L, Wofsy C B, Mills J. *Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome*. Ann Intern Med 1984; 100: 495-9.
4. Soetikno R M, Johnson J L, Carey J T. *Ciprofloxacin-induced anaphylactoid reaction in a patient with AIDS* (letter). Ann Pharmacother 1993; 27: 1404.
5. Wurtz R M, Abrams D, Becker S, Jacobson M A, Mass M, Marks S H. *Anaphylactoid drug reactions to ciprofloxacin and rifampicin in HIV-infected patients*. Lancet 1989; 26: 1081-4.
6. Bowden F L, Harman P J, Lucas C R. *Serum trimethoprim and sulfamethoxazole levels in AIDS* (letter). Lancet 1986; 1: 853.
7. Unadkat J D, Agosti J M. *Problems in pharmacokinetic investigations in patients with HIV infection*. Clin Pharmacokinet 1990; 19: 172-6.
8. Ochtill H, Dilley J, Kohlwe J. *Psychotropic drug prescribing for hospitalized patients with acquired immunodeficiency syndrome*. Am J Med 1991; 90: 601-5.
9. Gillum J G, Israel D S, Polk R E. *Pharmacokinetic drug interactions with antimicrobial agents*. Clin Pharmacokinet 1993; 25: 450-82.
10. Kotler D P, Gaetz H P, Lange M, Klein E B, Holt P R. *Enteropathy associated with the acquired immunodeficiency syndrome*. Ann Intern Med 1984; 101: 421-8.
11. Beming S E, Huitt G A, Iseman M D, Peloquin C A. *Malabsorption of antituberculosis medications by a patient with AIDS*. N Engl J Med 1992; 327: 1817-8.
12. Curry N, Cone L A, Woodard D R, Fiala M, Byrd R G. *Intestinal malabsorption associated with disseminated mycobacteriosis (DM) in patients with AIDS: Therapeutic implications*. En: Program and abstracts of the 7th International Congress on AIDS. Florence, 1991.
13. Keusch G T, Troneale F J, Buchanan R D. *Malabsorption due to paromomycin*. Arch Intern Med 1970; 125: 273.
14. Fine A, Henderson I S, Morgan D R, Tilstone W J. *Malabsorption of frusemide caused by phenytoin*. Br Med J 1977; 2: 1061-2.
15. Lake-Bakaar G, Beidas S, Elsagr M, Iyer S, Straus E. *Impaired gastric acid secretion in AIDS*. Gastroenterology 1987; 92: 1488A.
16. Lake-Bakaar G, Tom W, Lake-Bakaar D, Gupta H, et al. *Gastropathy and ketoconazole malabsorption in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)*. Ann Intern Med 1988; 108: 471-3.
17. Smith D, DeVelde F F, Woestenborghs R, Gazzard B G. *The pharmacokinetics of oral itraconazole in AIDS patients*. J Pharm Pharmacol 1992; 44: 618-9.
18. Tavitian A, Raufman J P, Rosenthal L E, et al. *Ketoconazole-resistant Candida esophagitis in patient with acquired immunodeficiency syndrome*. Gastroenterology 1986; 90: 443-5.
19. Macnab K A, Gill M J, Sutherland L R, Visser N D B, Church D. *Erratic zidovudine bioavailability in HIV seropositive patients*. J Antimicrob Chemother 1993; 31: 421-8.
20. Carlson J A, Mann J M, Canafax D M. *Effect of pH on disintegration and dissolution of ketoconazole tablets*. Am J Hosp Pharm 1983; 40: 1334-6.
21. Van der Meer J W, Keuning J J, Scheigron H W, et al. *The influence of gastric acidity on the bioavailability of ketoconazole*. J Antimicrob Chemother 1980; 6: 552-4.
22. Blum R A, D'Andrea D T, Florentino B M, et al. *Increased gastric pH and the bioavailability of fluconazole and ketoconazole*. Ann Intern Med 1991; 114: 755-7.
23. Goss T F, Piscitelli S C, Schentag J J. *Evaluation of ketoconazole bioavailability interactions with sucralfate and ranitidine using gastric pH monitoring*. Clin Pharmacol Ther 1991; 49: 128.
24. Carver P L, Berardi R R, Knapp M J, et al. *«In vivo» interaction of ketoconazole and sucralfate in healthy volunteers*. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 326-9.
25. Chin T W, Loeb M, Fong I W. *Effects of an acidic beverage (Coca-cola) on absorption of ketoconazole*. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39: 1671-5.
26. Knupp C A, Brater D C, Relue J, Dunkle L M, Barbhaiya R H. *A pharmacokinetic interaction study between didanosine and ketoconazole in HIV patients*. Clin Pharmacol Ther 1992; 51: 155.
27. Brass C, Galgiani J N, Blaschke T F, et al. *Disposition of ketoconazole, an oral antifungal in humans*. Antimicrob Agents Chemother 1982; 21: 151-8.
28. Thorpe J E, Baker N, Bromet-Petit M. *Effect of oral antacid administration on the pharmacokinetics of oral fluconazole*. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2032-3.
29. Zimmermann T, Yeates R A, Riedel K D, Lach P, Laufen H. *The influence of gastric pH on the pharmacokinetics of fluconazole: The effect of omeprazole*. Int J Clin Pharmacol Ther 1994; 32: 491-6.
30. Moreno F, Hardin T C, Rinaldi M G, Graybill J R. *Itraconazole-didanosine excipient interaction*. J Am Med Ass 1993; 269: 1508.
31. May D B, Drew R H, Yedinak K C, Barlett J A. *Effect of simultaneous didanosine administration on itraconazole absorption in healthy volunteers*. Pharmacotherapy 1994; 14: 509-13.
32. Stein A G, Daneshmend T K, Wamock D W, et al. *The effects of H<sub>2</sub>-receptor antagonists on the pharmacokinetics of itraconazole, a new oral antifungal*. Br J Clin Pharmacol 1989; 27: 104-5.
33. Lomaestro B M, Bailie G P. *Quinolone-cation interactions: A review*. DICP Ann Pharmacotherapy 1991; 25: 1249-58.
34. Sahai J, Gallicano K, Oliveras L, et al. *Cations in the didanosine tablet reduce ciprofloxacin bioavailability*. Clin Pharmacol Ther 1993; 53: 292-7.
35. Knupp C A, Dixon R M, Graziano F, Dunkle L M, Barbhaiya R H. *Pharmacokinetic interaction study of didanosine and ranitidine in patients seropositive*

- ve for human immunodeficiency virus. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 2075-9.
36. Sahai J, Gallicano K, Garber G, Pakuts A, Cameron W. Pharmacokinetics of simultaneously administered zidovudine and didanosine in HIV-seropositive male patients. *J AIDS* 1995; 10: 54-60.
37. Foulds G, Hilligoss D M, Henry E B, et al. The effects of an antacid or cimetidine on the serum concentrations of azithromycin. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 164-7.
38. Zundorf H, Wischmann L, Fassenberder M, Lodse H, Boner K, Koeppe P. Pharmacokinetics of clarithromycin and possible interaction with H<sub>2</sub>-blockers and antacids. 31st Intersci Conf Antimicrob Ag Chemother 1991 Abstracts, 185.
39. Hurwitz A, Schlozman D L. Effects of antacids on gastrointestinal absorption of isoniazid in rat and man. *Amer Rev Resp Dis* 1974; 109: 41.
40. Khalil S A H, El-Khordagui L K, El-Gholmy Z A. Effect of antacids on oral absorption of rifampicin. *Int J Pharmaceut* 1984; 20: 99-106.
41. Mattila M J, Linnoila M, Seppala T, Koskinen R. Effect of aluminium hydroxide and glycyrrhonic acid on the absorption of ethambutol and alcohol in man. *Br J Clin Pharmacol* 1978; 5: 161.
42. Gallicano K, Sahai J, Zaror-Behrens G, Pawuts A. Effect of antacids in didanosine tablet on bioavailability of isoniazid. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 894-7.
43. Paulsen O, Hoglund P, Nilsson L G, Gredeby H. No interaction between H<sub>2</sub> blockers and isoniazid. *Eur J Respir Dis* 1986; 68: 268-90.
44. Metroka C E, McMechan M F, Andrada R, Lauenstein L J, Jacobus D P. Failure of prophylaxis with dapsone in patients taking dideoxyinosine. *N Engl J Med* 1992; 325: 737.
45. Horowitz H W, Jordeli P, Wormser G P. Drug interactions in use of dapsone for *Pneumocystis carinii* prophylaxis (letter). *Lancet* 1992; 339: 747.
46. Huengsbart M, Castelino S, Sherrard J, O'Farrell N, Bingham J. Does drug interaction cause failure of PCP prophylaxis with dapsone? *Lancet* 1993; 341: 48.
47. Sahai J, Garber G, Gallicano K, Oliveras L, Cameron D W. Effects of the antacids in didanosine tablets on dapsone pharmacokinetics. *Ann Intern Med* 1995; 123: 584-7.
48. Breen G A, Brocavich J M, Etzel J V, et al. Evaluation of effects of altered pH on absorption of dapsone in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2227-9.
49. Colleman M D, Scott A K, Brechembridge A M, Park B K. The use of cimetidine as a selective inhibitor of dapsone N-hydroxylation in man. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 761-7.
50. Welling P G. Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption. A review. *J Pharmacokin Biopharm* 1977; 5: 291-334.
51. Welling P G, Tse F L S. The influence of food on the absorption of antimicrobial agents. *J Antimicrob Chemother* 1982; 9: 7-27.
52. Mannisto P T, Mantyla R, Nykanen S, Lamminsivu U, Ottila P. Impairing effect of food on ketoconazole absorption. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 730-3.
53. Daneshmend T K, Wamock D W, Ene M D, Johnson E M, et al. Influence of food on the pharmacokinetics of ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 25: 1-3.
54. Wishart J M. The influence of food on the pharmacokinetics of itraconazole in patients with superficial fungal infection. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 220-3.
55. Barone J A, Koh J G, Bierman R H, Colaizzi J L, Swanson K A, Gaffar M C, Moskovitz B L, et al. Food interaction and steady-state pharmacokinetics of itraconazole capsules in healthy male volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 778-84.
56. Zimmermann T, Yeates R A, Laufen H, Pfaff G, Wildfeuer A. Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46: 147-50.
57. Ledergerber B, Bettex J D, Joos B, et al. Effect of standard breakfast on drug absorption and multiple-dose pharmacokinetics of ciprofloxacin. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 27: 350-2.
58. Okhamafe A O, Akerele J O. Some aspects of the bioavailability of orally administered ofloxacin in healthy human volunteers. *Int J Pharm* 1989; 50: 83-6.
59. Neuvonen P J, Kivisto K T, Lehto P. Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 498-502.
60. Shyu W C, Knupp C A, Pittman K A, Dunkle L, Barbhuiya R H. Food induced reduction in bioavailability of didanosine. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 50: 503-7.
61. Knupp C A, Milbrath R, Barbhuiya R H. Effect of time of food administration on the bioavailability of didanosine from a chewable tablet formulation. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 568-73.
62. Sahai J, Gallicano K, Garber G, et al. Effect of a protein meal on zidovudine pharmacokinetics in HIV-infected patients. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 657-60.
63. Shelton M J, O'Donnell A M, Morse G D. Zalcitabine. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 480-9.
64. Chu S Y, Locke C, Wilson D S, Cavanaugh J C. Drug-food interaction potential of clarithromycin, a new macrolide antimicrobial. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 32-6.
65. Hopkins S. Clinical toleration and safety of azithromycin. *Am J Med* 1991; 91 (Supl 3A): 40S-45S.
66. Melander A, Danielson K, Hanson A, et al. Reduction of isoniazid bioavailability in normal men by concomitant intake of food. *Acta Med Scand* 1976; 200: 93-7.
67. Polasa K, Krishnaswamy K. Effect of food on availability of rifampicin. *J Clin Pharmacol* 1983; 23: 433-7.
68. Anonymous. Trimethoprim and food, guar. *Aust J Pharm* 1988; 69: 622.
69. Rolan P E, Mercer A J, Weatherley B C, et al. Examination of some factors responsible for a food-induced increase in absorption of atovaquone. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 13-20.
70. Wagner J G, Novak E. Absorption, excretion and half life of clarithromycin in normal adult males. *Am J Med Sci* 1968; 256: 25-37.
71. Gatti G, Flaherty J, Budp J, White J, Borin M, Gambertoglio J. Comparative study of bioavailabilities

- and pharmacokinetics of clindamycin in healthy volunteers and patients with AIDS. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1137-43.
72. Holdiness M R. *Clinical pharmacokinetics of clofazimine*. A review. *Clin Pharmacokin* 1989; 16: 74-85.
  73. Gustavson L E, Chu S Y, Mackenthum A, Gupta S D, Craft J C. *Drug interaction between clarithromycin and oral zidovudine in HIV-1 infected patients* (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 163.
  74. Vance E, Watson-Bitar M, Gustavson L, Kazanjian P. *Pharmacokinetics of clarithromycin and zidovudine in patients with AIDS*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1355-60.
  75. Burger D M, Meenhorst P L, Mulder J W, et al. *The therapeutic drug monitoring of phenytoin in patients with the acquired immunodeficiency syndrome*. *Ther Drug Monit* 1994; 16: 616-20.
  76. Laine L, García F, McGilligan K, et al. *Protein-losing enteropathy and hypoalbuminemia in AIDS*. *AIDS* 1993; 7: 837-40.
  77. Toler S M, Wilkerson M A, Porter W H, Smith A J, Chandler M H H. *Severe phenytoin intoxication as a result of altered protein binding in AIDS*. *DICP Ann Pharmacother* 1990; 24: 698-700.
  78. Lee B L, Wong D, Benowitz N L, Sullam P M. *Altered patterns of drug metabolism in patients with acquired immunodeficiency syndrome*. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 529-35.
  79. Sahai J, Gallicano K, Pakuts A, Cameron D W. *Effect of fluconazole on zidovudine pharmacokinetics in patients infected with human immunodeficiency virus*. *J Infect Dis* 1994; 169: 1103-7.
  80. Bozzette S A, Larsen R A, Chiu J, et al. *A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome*. *N Engl J Med* 1991; 324: 580-4.
  81. Lertora J L, Rege A B, Greenpan D L, et al. *Pharmacokinetic interaction between zidovudine and valproic acid in patients infected with human immunodeficiency virus*. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 272-8.
  82. Bruzzese V L, Gillum J G, Israel D S, et al. *Effect of fluconazole on pharmacokinetics of 2'-3'-dideoxysine in persons seropositive for human immunodeficiency virus*. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1050-3.
  83. Trapnell C B, Narang P K, Li R, et al. *Fluconazole increases rifabutin absorption in HIV (+) patients on stable zidovudine therapy* (abstract). En: *Proceedings of the Ninth International Conference on AIDS*. Berlin (Germany), 6-11 de junio de 1993.
  84. Narang P K, Trapnell C B, Schoenfelder J R, Lavelle J P, Blanchine J R. *Fluconazole and enhanced effect of rifabutin prophylaxis* (letter). *N Engl J Med* 1994; 330: 1316-7.
  85. Blum R A, Wilton J H, Hilligoss D M, et al. *Effect of fluconazole on the disposition of phenytoin*. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49: 420-5.
  86. Mitchell A S, Holland J T. *Fluconazole and phenytoin: A predictable interaction*. *Br Med J* 1989; 298: 1315.
  87. Olkkola K T, Backman J T, Neuvonen P J. *Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole*. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 481-5.
  88. Mattila M J, Vainio P, Vanakoski J. *Fluconazole moderately increases midazolam effects on performance*. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 567.
  89. Monahan B P, Ferguson C L, Killeavy E S, et al. *Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use*. *JAMA* 1990; 264: 2788-90.
  90. Honig P K, Wortham D C, Zamani K, et al. *Terfenadine-ketoconazole interaction*. *JAMA* 1993; 269: 1513-8.
  91. Dillad M L, Fink R M, Parkerson R. *Ciprofloxacin-phenytoin interaction*. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 263.
  92. Schroeder D, Frye J, Alldredge B, Messing R, Flaherty J. *Effect of ciprofloxacin on serum phenytoin concentration in epileptic patients* (abstract). *Pharmacotherapy* 1991; 11: 276.
  93. Hansen J M, Kampmann J P, Siersbaek-Nielsen K, et al. *The effect of different sulfonamides on phenytoin metabolism in man*. *Acta Med Scand* 1979; 624 (Supl): 106-10.
  94. Bhatia R S, Uppal R, Malhi R, Behera D, Jindal S K. *Drug interaction between rifampicin and cotrimoxazole in patients with tuberculosis*. *Hum Exptl Toxicol* 1991; 10: 419-21.
  95. Lee B L, Medina I, Benowitz N L, Jacob P, Wofsy C B, Mills J. *Dapsone, trimethoprim, and sulfamethoxazole plasma levels during treatment of Pneumocystis pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Evidence of drug interaction*. *Ann Intern Med* 1989; 110: 606-11.
  96. Albani F, Riva R, Baruzzi A. *Clarithromycin-carbamazepine interaction: A case report*. *Epilepsia* 1993; 34: 161-2.
  97. Tatum W O, González M A. *Carbamazepine toxicity in an epileptic induced by clarithromycin*. *Hosp Pharm* 1994; 29: 45-6.
  98. Rapeport W G, Dewland P M, Muirhead D C, Forster P L. *Lack of an interaction between azithromycin and carbamazepine*. *Proceedings of the British Pharmacological Society*. Diciembre 1991.
  99. Pollack P T, Sketris I S, MacKenzie S L, Hewlett T J. *Delirium probably induced by clarithromycin in a patient receiving fluoxetine*. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 486-8.
  100. Honig P K, Wortham D C, Zamani K, Cantilena L R. *Comparison of the effects of the macrolide antibiotics erythromycin, clarithromycin and azithromycin on terfenadine steady-state pharmacokinetics and electrocardiographic parameters*. *Drug Invest* 1994; 7: 148-54.
  101. Amsden G W. *Macrolides versus azalides: A drug interaction update*. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 906-17.
  102. Stockley I H. *Anticonvulsant drug interactions*. En: Stockley I H, editor. *Drug interactions. A source book of adverse interactions, their mechanisms, clinical importance and management*, 3ª edición. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1994: 289-394.
  103. García B, Zaborras E, Areas V, et al. *Interaction between isoniazid and carbamazepine potentiated by cimetidine*. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 841.
  104. Sarver P, Lampkin T A, Dukes G E, et al. *Effect of zidovudine on the pharmacokinetic disposition of*



- phenytoin in HIV positive asymptomatic patients (abstract). *Pharmacotherapy* 1991; 11: 108-9.
105. Doble H, Shaw R, Rowland-Hill C, et al. *Pharmacokinetic study of the interaction between rifampin and ketoconazole*. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21: 633-5.
  106. Tucker R M, Denning D W, Hanson L H, et al. *Interaction of azoles with rifampin, phenytoin and carbamazepine: «In vitro» and clinical observations*. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 165-74.
  107. Abadie-Kemmerly S, Pankey G A, Davilsio J R. *Failure of ketoconazole treatment of Blastomyces dermatidis due to interaction of isoniazid and rifampin* (letter). *Ann Intern Med* 1988; 109: 844-5.
  108. Engelhard D, Stutman M R, Marks M I. *Interaction of ketoconazole with rifampin and isoniazid*. *N Engl J Med* 1984; 311: 1681-3.
  109. Coker J R, Tomlinson D R, Parkin J, Harris J, Pinchinn A J. *Interaction between fluconazole and rifampicin*. *Br Med J* 1990; 301: 818.
  110. Apseloff G, Hilligoss M, Gardner M J, Henry E B, et al. *Induction of fluconazole metabolism by rifampin: «In vivo» study in humans*. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 358-61.
  111. Blomely M, Teare E L, De Belder A, Thway Y, Weston M. *Itraconazole and anti-tuberculosis drugs*. *Lancet* 1990; 2: 1255.
  112. Drayton J, Dickinson G, Rinaldi M G. *Coadministration of rifampin and itraconazole leads to undetectable levels of serum itraconazole* (letter). *Clin Infect Dis* 1994; 18: 266.
  113. Trapnell C B, Lavelle J P, O'Leary C R, et al. *Rifabutin does not alter fluconazole pharmacokinetics* (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 197.
  114. Bonay M, Jonville-Bera A P, Diot P, et al. *Possible interaction between phenobarbital, carbamazepine and itraconazole*. *Drug Safety* 1993 9: 309-11.
  115. Brass C, Galgiani J N, Blaschke T F, et al. *Disposition of ketoconazole, an oral antifungal, in humans*. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21: 151-8.
  116. Burger D M, Meenhorst P L, Koks C H W, Beijnen J H. *Pharmacokinetic interaction between rifampin and zidovudine*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1426-31.
  117. Narang P, Nightingale S, Manzone C, et al. *Does rifabutin affect zidovudine disposition in HIV (+) patients?* (abstract). Published proceedings of the 8th International Conference on AIDS. Amsterdam, July 19-24, 1992.
  118. Sahai J, Narang PK, Hawlwy-Foss N, et al. *A phase I evaluation of concomitant rifabutin and didanosine in symptomatic HIV infected patients*. *J Acquir Immune Defic Synd* 1995; 9: 274-9.
  119. Peters J H, Murray J F, Gordon G R. *Effect of rifampicin on the disposition of dapsone in Malayan leprosy patients* (abstract). *Fed Proc* 1977; 36: 996.
  120. Emmerson A M, Gruneberg R N, Johnson E S. *The pharmacokinetics in man of a combination of rifampicin and trimethoprim*. *J Antimicrob Chemother* 1978; 4: 523-31.
  121. Wallace R J, Brown B A, Griffith D E, et al. *Reduced serum levels of clarithromycin in patients treated with multidrug regimens including rifampin or rifabutin for Mycobacterium avium-M. intracellulare infection*. *J Infect Dis* 1995; 171: 747-50.
  122. Kreek M J, Garfield J N, Gutjah C L, Giusti L M. *Rifampicin-induced methadone withdrawal*. *N Engl J Med* 1976; 204: 1104-6.
  123. Bell J, Seves V, Bowren P, Lewis J, Batey R. *The use of serum methadone levels in patients receiving methadone maintenance*. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 623-9.
  124. Liu S J, Wang R I H. *Case report of barbiturate-induced enhancement of methadone metabolism and withdrawal syndrome*. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1287-8.
  125. Finelli P F. *Phenytoin and methadone tolerance*. *N Engl J Med* 1976; 294: 227.
  126. Abajo F J. *Phenytoin interaction with rifampicin*. *Br Med J* 1988; 297: 1048.
  127. Cone L A, Woodard D R, Simmons J C, Sonnensheim M A. *Drug interaction in patients with AIDS*. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 1066-8.
  128. Lewis D P, Van Dyke D C, Willhite L A, Stumbo P J, Berg M J. *Phenytoin-folic acid interaction*. *Ann Pharmacother* 1995; 29: 726-35.
  129. Recueno I, Espinosa E, García B, Carcas A. *Effect of dexamethasone on the decrease of serum phenytoin concentrations* (letter). *Ann Pharmacother* 1995; 29: 935.
  130. Trapnell C B, Cimoch P, Gaines K, et al. *Altered didanosine pharmacokinetics with concomitant oral ganciclovir* (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 193.
  131. Awweka F T, Mathur V, Dorsey R, et al. *Pharmacokinetics of concomitant foscarnet and didanosine in patients with HIV disease* (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 143.
  132. Chatton J Y, Munafo A, Chave J P, et al. *Trimethoprim, alone or in combination with sulphamethoxazole, decreases the renal excretion of zidovudine and its glucuronide*. *Br J Clin Pharm* 1992; 34: 551-4.
  133. Lee B L, Safrin S, Makrides V, et al. *Trimethoprim decreases the renal clearance of zidovudine*. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51: 183.
  134. Richman D D, Fischl M A, Grieco M H, et al. *The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial*. *N Engl J Med* 1987; 317: 192-7.
  135. Pardo Y, Aldana M, Colton R M, et al. *Glomerular lesions in the acquired immunodeficiency syndrome*. *Ann Intern Med* 1984; 101: 429-44.
  136. Lachaal M, Venuto R C. *Nephrotoxicity and hyperkalemia in patients with acquired immunodeficiency syndrome treated with pentamidine*. *Am J Med* 1989; 87: 260-3.
  137. Churchill D N, Seeley J. *Nephrotoxicity associated with combined gentamicin-amphotericin B*. *Nephron* 1977; 19: 176-81.
  138. Stein R S, Albridge K, Lenox R K, et al. *Nephrotoxicity in leukemic patients receiving empirical amphotericin B and aminoglycosides*. *South Med J* 1988; 81: 1095-9.
  139. Fisher M A, Talbot G H, Maislin G, et al. *Risk factors for amphotericin B-associated nephrotoxicity*. *Am J Med* 1989; 87: 547-52.
  140. Feely J, Heidemann H, Gerkens J, Roberts L J, Branch R A. *Sodium depletion enhances nephrotoxicity of amphotericin B*. *Lancet* 1981; i: 1422-3.

141. Heidemann H T, Gerkens J F, Spickard W A, Jackson E K, Branch R A. *Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion*. Am J Med 1983; 75: 476-81.
142. Antoniskis D, Larsen R A. *Acute rapidly progressive renal failure with simultaneous use of amphotericin B and pentamidine*. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 470-2.
143. Briceland L L, Bailie G R. *Pentamidine-associated nephrotoxicity and hyperkalemia in patients with AIDS*. DICP Ann Pharmacother 1991; 25: 1171-4.
144. Becker B N, Fall P, Hall C, et al. *Rapidly progressive acute renal failure due to acyclovir: Case report and review of the literature*. Am J Kidney Dis 1993; 22: 611-5.
145. Goetz M B, Sayers J. *Nephrotoxicity of vancomycin and aminoglycoside therapy separately and in combination*. J Antimicrob Chemother 1993; 32: 325-34.
146. Zaman M M, Burney S, Landman D, Quale J M. *Rapid development of renal insufficiency with the simultaneous administration of amphotericin B and foscarnet* (letter). Clin Infect Dis 1996; 22: 378.
147. Hoschster H, Dieterich D, Bozetzette S, Reichman R C, et al. *Toxicity of combined ganciclovir and zidovudine for cytomegalovirus disease associated with AIDS. An AIDS clinical trials group study*. Ann Intern Med 1990; 113: 111-6.
148. Millar A B, Miller R F, Patou G, Mindel A, et al. *Treatment of cytomegalovirus retinitis with zidovudine and ganciclovir in patients with AIDS*. Genitourin Med 1990; 66: 156-8.
149. Jacobson M A, De Miranda P, Gordon S M, et al. *Prolonged pancytopenia due to combined ganciclovir and zidovudine therapy*. J Infect Dis 1988; 158: 489-90.
150. Dieterich D T, Poles M A, Lew E A, et al. *Concurrent use of ganciclovir and foscarnet to treat cytomegalovirus infection in AIDS patients*. J Infect Dis 1993; 167: 1184-8.
151. Antoniskis D, Easley A C, Espina B M, et al. *Combined toxicity of zidovudine and antituberculosis chemotherapy*. Am Rev Resp Dis 1992; 145: 430-4.
152. Richman D D, Fischl M A, Grieco M H, et al. *The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial*. N Engl J Med 1987; 317: 192-7.
153. Kitchen L W, Clark R A, Hanna B J, Pollock B, Valainis G T. *Vancomycin and neutropenia in AZT-treated AIDS patients with staphylococcal infections*. J Acquir Imm Def Syndrom 1990; 3: 925.
154. Shindo K, Mizuno T, Matsumoto Y, et al. *Granulocytopenia and thrombocytopenia associated with combination therapy of amphotericin B and low-dose flucytosine in a patient with cryptococcal meningitis*. DICP Ann Pharmacother 1989; 23: 672-4.
155. Andsell V E, Wight S G, Hutchinson D B A. *Megalo-blastic anemia associated with combined pyrimethamine and co-trimoxazole administration*. Lancet 1976; ii: 1257.
156. Fleming A F, Warrell D A, Dickmeiss H. *Co-trimoxazole and the blood*. Lancet 1974; ii: 284-5.
157. Revell P, O'Doherty M J, Tang A, Savidge G F. *Folic acid absorption in patients infected with the human immunodeficiency virus*. J Intern Med 1991; 230: 227-31.
158. Simpson D M, Tagliati M. *Neurologic manifestations of HIV infection*. Ann Intern Med 1994; 121: 769-85.
159. Thomas R J. *Neurotoxicity of antibacterial therapy*. South Med J 1994; 87: 869-74.
160. Carrión C, Espinosa E, Herrero A, García B. *Possible vincristine-isoniazid interaction*. Ann Pharmacother 1995; 29: 201.
161. LeLacheur S F, Simon G L. *Exacerbation of dideoxycytidine-induced neuropathy with dideoxydidanosine*. J AIDS 1991; 4: 538-9.
162. Jiménez-Lucho V E, Del Busto R, Oh J. *Isoniazid and ethambutol as a cause of optic neuropathy*. Eur J Respir Dis 1987; 71: 42-5.
163. Fan-Havard P, Sanchowala V, Oh J, Moser E M, Smith S P. *Concurrent use of foscarnet and ciprofloxacin may increase the propensity for seizures*. Ann Pharmacother 1994; 28: 869-72.
164. Bach M C. *Possible drug interaction during therapy with azidothymidine and acyclovir for AIDS*. N Engl J Med 1987; 316: 547.
165. Askgaard D S, Wilcke T, Dossing M. *Hepatotoxicity caused by the combined action of isoniazid and rifampin*. Thorax 1995; 50: 213-4.
166. Steele M A, Burk R F, DesPrez R M. *Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis*. Chest 1991; 99: 465-71.
167. Sarma G P, Immanuel C, Kailasam S, Narayana A S L, Venkatesan P. *Rifampicin-induced release of hydrazine from isoniazid*. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 1072-8.
168. Nolan C M, Sandblom R E, Thummel K E, Slatery J T, Nelson S D. *Hepatotoxicity associated with acetaminophen usage in patients receiving multiple drug therapy for tuberculosis*. Chest 1994; 105: 408-11.
169. Murphy R, Scartz R, Watkins P B. *Severe acetaminophen toxicity in a patient receiving isoniazid*. Ann Intern Med 1990; 113: 799-800.
170. Shriner K, Goetz M B. *Severe hepatotoxicity in a patient receiving both acetaminophen and zidovudine*. Am J Med 1992; 93: 94-6.
171. Gómez-Balguer M, Piñón F, Guillén M, et al. *Hepatotoxicidad por ketoconazol utilizado en el tratamiento paliativo del síndrome de Cushing*. Farm Hosp 1993; 17: 221-3.
172. Brown B A, Wallace R J, Griffith D E, Girard W. *Clarithromycin-induced hepatotoxicity*. Clin Infect Dis 1995; 20: 1073-4.
173. Figge H L, Bailie G R, Briceland L L, Kowalsky S F. *Possible ganciclovir-induced hepatotoxicity in patients with AIDS*. Clin Pharm 1992; 11: 432-4.
174. Osei K, Falko J M, Nelson K P, Stephen R. *Diabetogenic effect of pentamidine: «In vitro» and «in vivo» studies in a patient with malignant insulinoma*. Am J Med 1984; 77: 41-6.
175. Antonow D R. *Acute pancreatitis associated with trimethoprim-sulfamethoxazole*. Ann Intern Med 1986; 104: 363-5.
176. Alberti-Flor J J, Hernández M E, Ferrer J P, et al. *Fulminant liver failure and pancreatitis associated with the use of sulfamethoxazole-trimethoprim*. Am J Gastroenterol 1989; 84: 1577-9.

177. O'Neil M G, Selub S E, Hak L J. *Pancreatitis during pentamidine therapy in patients with AIDS*. Clin Pharm 1991; 10: 56-9.
178. Murphey S A, Josephs A S. *Acute pancreatitis associated with pentamidine therapy*. Arch Intern Med 1981; 141: 56-8.
179. Zuger A, Wolf B Z, El-Sadr W, Simberkoff M S, Rahal J J. *Pentamidine associated fatal acute pancreatitis*. JAMA 1986; 256: 2383-5.
180. Sauleda J, Gea J G, Aguar M C, Aran X, Pastóla M, Broquetas J M. *Probable pentamidine-induced acute pancreatitis*. Ann Pharmacother 1994; 28: 52-3.
181. Herer B, Chinnet T, Labrunet S, Collignon M A, et al. *Pancreatitis associated with pentamidine by aerosol*. Br Med J 1989; 298: 605.
182. Foisy M M, Slayter K L, Hewitt R G, Morse G D. *Pancreatitis during intravenous pentamidine therapy in an AIDS patient with prior exposure to didanosine*. Ann Pharmacother 1994; 28: 1025-8.
183. Brivet F, Coffin B, Bedosa P, et al. *Pancreatic lesions in AIDS* (letter). Lancet 1987; 1: 570-1.
184. Grinspoon S K, Bilezikian J P. *HIV disease and the endocrine system*. N Engl J Med 1992; 327: 1360-5.
185. Underwood T W, Frye C B. *Drug-induced pancreatitis*. Clin Pharm 1993; 12: 440-8.
186. Schwartz M S, Brandt L J. *The spectrum of pancreatic disorders in patients with the acquired immune deficiency syndrome*. Am J Gastroenterol 1989; 84: 459-62.
187. Cella P, Gupta S. *Diagnosis of cytomegalovirus pancreatitis in AIDS by endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (letter). N Engl J Med 1992; 204.
188. Grinspoon S K, Bilezikian J P. *HIV disease and the endocrine system*. N Engl J Med 1992; 327: 1360-5.
189. Vitting K E, Gardenswartz M H, Zabetakis P M, et al. *Frequency of hyponatremia and nonosmolar vasopressin release in the acquired immunodeficiency syndrome*. JAMA 1990; 263: 973-8.
190. Greenberg S, Reiser I W, Chou S Y, Porush J G. *Trimethoprim-sulfamethoxazole induces reversible hyperkalemia*. Ann Intern Med 1993; 119: 291-5.
191. Hsu I, Wordell C J. *Hyperkalemia and high-dose trimethoprim/sulfamethoxazole*. Ann Pharmacother 1995; 29: 427-9.
192. Chung D K, Koenig M G. *Reversible cardiac enlargement during treatment with amphotericin B and hydrocortisone. Report of three cases*. Am Rev Resp Dis 1971; 103: 831-41.
193. Youle M S, Clarbour J, Gazzard B, Chanas A. *Severe hypocalcemia in AIDS patients treated with foscarnet and pentamidine*. Lancet 1988; 1: 1455-6.
194. Gearhart M O, Sorg T B. *Foscarnet-induced severe hypomagnesemia and other electrolyte disorders*. Ann Pharmacother 1993; 27: 285-9.
195. Shah G M, Alvarado P, Kirschenbaum M A. *Symptomatic hypocalcemia and hypomagnesemia with renal magnesium wasting associated with pentamidine therapy in a patient with AIDS*. Am J Med 1990; 89: 380-2.
196. Pandit M K, Burke J, Gustafson A B, Minocha A, Peiris A N. *Drug induced disorders of glucose tolerance*. Ann Intern Med 1993; 118: 529-39.