

LOS MEDICAMENTOS Y LAS INFECCIONES

Profesor DM Davies, FRCP, FRCP Ed

Médico consultor, ex Profesor de Farmacología Clínica de la
Universidad China de Hong Kong

Resumen

La farmacoterapia a veces se complica con infecciones. Los medicamentos involucrados con mayor frecuencia son antimicrobianos, antineoplásicos, inmunosupresores y corticosteroides suprarrenales; menos comúnmente los responsables son antiácidos, compuestos con hierro y anticonceptivos orales.

El tipo de infección asociada a la farmacoterapia generalmente es bacteriana, viral o micótica, pero en algunos casos se han producido infecciones por protozoos y nematodos.

El cuerpo humano está protegido de las infecciones por la piel y las mucosas intactas y sus secreciones normales, los glóbulos blancos y los macrófagos que se encuentran en los tejidos, un sistema linfático con una masa y una función adecuadas, y respuestas inflamatorias e inmunitarias eficaces. Algunos fármacos pueden debilitar estas defensas de distintas formas y agravar infecciones en curso, reactivar infecciones quiescentes o predisponer a infecciones nuevas. Estas infecciones son muy comunes en pacientes cuyo sistema inmunitario ya está debilitado por trastornos naturales, particularmente los ocasionados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Los mecanismos que intervienen en este proceso son demasiado numerosos como para abordarlos en detalle en este artículo, y se recomienda al lector que consulte otras fuentes para un análisis más completo (1).

ANTIMICROBIANOS

El uso frecuente o incorrecto de un antimicrobiano determinado podría propiciar la aparición de microorganismos resistentes a ese fármaco y a veces a otros. Asimismo, las cepas resistentes podrían ser más capaces que las cepas no resistentes de causar infecciones nuevas. En cambio, tras la disminución del uso de un antimicrobiano, se aíslan cepas resistentes con menos frecuencia.

Los antibióticos de amplio espectro, en particular las tetraciclinas, pueden alterar la flora normal de los intestinos hasta tal punto que los microorganismos patógenos, mantenidos habitualmente a raya por la población de microorganismos no patógenos, se multiplican considerablemente y producen infecciones intestinales. La diarrea y la enterocolitis causadas por estafilococos solían ser complicaciones conocidas del tratamiento con antimicrobianos de amplio espectro tales como las tetraciclinas, combinaciones de penicilina y estreptomycinina, neomicina y kanamicina. Últimamente, los casos de enterocolitis estafilocócica se han vuelto muy raros, y se ha señalado que algunos de

los casos de enterocolitis atribuidos anteriormente a *Staphylococcus aureus* podrían haber sido causados por *Clostridium difficile*, reconocido actualmente como la causa de la mayoría de los casos de colitis pseudomembranosa. Los fármacos asociados más comúnmente a este trastorno grave, que a veces puede ser mortal, son la clindamicina y la lincomicina, seguidas de la ampicilina y la amoxicilina, pero casi todos los antibacterianos comunes han estado involucrados en algunos casos, incluso, paradójicamente, la vancomicina y el metronidazol, que son los fármacos preferidos como primera medida y como segunda medida, respectivamente, para el tratamiento de la colitis pseudomembranosa. El aumento del uso de antibacterianos de amplio espectro trae aparejado un aumento de la prevalencia de infecciones graves causadas por microorganismos gramnegativos.

Las infecciones de la boca, el esófago, los intestinos y el ano por *Candida albicans* son complicaciones conocidas del tratamiento con antibacterianos, por lo general —pero no invariablemente— los de amplio espectro. La infección generalmente permanece confinada a la superficie de las mucosas, pero en los pacientes

debilitados puede producirse una candidiasis diseminada, aunque la propagación sistémica de este tipo se ha observado con más frecuencia en pacientes tratados al mismo tiempo con un corticosteroide suprarrenal. Según algunos expertos, los antibacterianos de amplio espectro surten poco efecto en la susceptibilidad a infecciones micóticas que no sean candidiasis o, más raramente, geotricosis.

CORTICOIDES SUPRARRENALES Y CORTICOTROPINA (ACTH)

Estos medicamentos influyen en los linfocitos y en el tejido linfoide, así como en los eosinófilos, los fagocitos y los componentes tisulares de la respuesta inflamatoria. Algunos de estos efectos menoscaban la capacidad del organismo para resistir las invasiones microbianas, pero no alteran la producción de anticuerpos ni otros elementos de la respuesta inmunitaria. Estos efectos explican la mayor probabilidad de que la herida se infecte en las intervenciones quirúrgicas en las cuales se usan esteroides con fines profilácticos que en las operaciones en las cuales no se usa este método (2), así como el mayor riesgo de complicaciones graves de la intervención quirúrgica de divertículos del colon cuando se administra un tratamiento simultáneo con esteroides (3). Se ha comprobado también que el riesgo de muerte es mayor para los pacientes con infecciones abdominales que reciben corticosteroides dentro de los 30 días siguientes al inicio de la infección (4).

El tratamiento sistémico con corticosteroides parece predisponer a diversas infecciones bacterianas (estreptocócicas, estafilocócicas, coliformes, salmonelósicas, nocardiales y listeriales). La aplicación tópica de un corticosteroide a una úlcera varicosa puede agrandar la úlcera rápidamente y provocar la colonización de la lesión por *Pseudomonas aeruginosa* (*Ps pyocyaneus*). Existen opiniones diferentes con respecto a si los corticosteroides pueden inducir, reactivar o agravar la tuberculosis, pero se ha señalado que, idealmente, antes de iniciar un tratamiento con corticosteroides es aconsejable buscar minuciosamente (incluso con una radiografía del tórax) indicios de tuberculosis actual o anterior y repetir la radiografía del tórax regularmente durante el tratamiento y un año después. Si se detecta tuberculosis activa, evidentemente es necesario iniciar el tratamiento antituberculoso y evitar el tratamiento con esteroides o suprimirlo si es posible. En los casos de lesiones antiguas y aparentemente curadas, el plan terapéutico no es tan claro, pero no cabe duda de que lo más seguro es administrar medicamentos antituberculosos durante todo el tiempo que dure el tratamiento con esteroides. Varios pacientes asmáticos han contraído tuberculosis poco más de un mes después del comienzo de un tratamiento con inhalaciones de beclometasona (5).

Se ha señalado que los corticosteroides aumentan la gravedad de algunas infecciones virales, como el herpes zoster, el herpes simple ocular, la varicela y la vaccinia. En un paciente que esté tomando esteroides, la vacunación contra la varicela podría provocar un caso de vaccinia gangrenosa grave. Se ha afirmado también que estos fármacos predisponen a infecciones por citomegalovirus y por el virus de la poliomielitis.

La infección por *Candida albicans* podría complicar el tratamiento con esteroides administrados por vía sistémica o en aerosol, y se dice que promueve la propagación sistémica de la candidiasis causada por el tratamiento antibacteriano (véase *supra*). Otras infecciones micóticas que se sabe que han complicado el tratamiento con corticosteroides o corticotropina son la aspergilosis pulmonar, la coccidioidomicosis, la criptococosis, la histoplasmosis, la mucormicosis (ficomicosis, zigomicosis) y la esporotricosis. Algunos casos de amebiasis (infección por protozoos) se han atribuido al tratamiento con esteroides, y se han descrito también casos de activación de infecciones amebianas latentes. En los países donde la amebiasis es endémica, es aconsejable tratar de descartar la posibilidad de que exista una amebiasis intestinal oculta antes de usar corticosteroides, salvo que sea por un período muy breve. Después del tratamiento con corticotropina o corticosteroides se han producido infecciones por *Pneumocystis carinii*, otro protozoo. Se afirma que algunas infecciones por el nematodo *Strongyloides stercoralis* fueron precipitadas por el tratamiento con corticosteroides.

Antineoplásicos e inmunosupresores

Como era de suponer, las infecciones complican comúnmente el tratamiento con estos fármacos, que debilitan algunas de las defensas del cuerpo humano contra la invasión de microorganismos.

Las bacterias involucradas en las infecciones asociadas a este tipo de tratamiento son no solo los agentes patógenos comunes (estafilococos, estreptococos y *Escherichia coli*), sino también otros microorganismos menos comunes, como diversas especies de *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus*, *Nocardia* y *Legionella*, bacterias del género *Paracolon*, y *Listeria monocytogenes*.

Entre las infecciones virales atribuidas al tratamiento con antineoplásicos o inmunosupresores se encuentran el herpes zoster, el herpes simple, la varicela y el sarampión, así como infecciones por citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr y parvovirus. Pueden producirse también infecciones micóticas tales como candidiasis, aspergilosis y criptococosis, así como infecciones por los protozoos *Pneumocystis carinii* y *Toxoplasma gondii*. La terapia con inmunosupresores

se ha visto complicada también por infestaciones de nematodos *Strongyloides stercoralis*.

Se han producido casos de colitis pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile* asociada al tratamiento con antineoplásicos (6).

El metotrexato es una causa común de infecciones, no solo cuando se administra en dosis máximas para neoplasias graves, sino también en dosis bajas para la artritis reumatoide, y se han notificado casos de neumonía por *Pneumocystis carinii* (7-9), aspergilosis (10), herpes simple (11), histoplasmosis (12), infección por citomegalovirus (13), herpes zoster (14) y nocardiosis (15) tras un tratamiento con dosis bajas de metotrexato.

ANTIÁCIDOS

Se sabe desde hace más de 60 años que los jugos gástricos normales tienen propiedades antimicrobianas y, por lo tanto, son una de las defensas del organismo contra las infecciones. Hace un tiempo se señaló que el riesgo de contraer brucelosis posiblemente aumente durante el tratamiento con antiácidos minerales. Posteriormente se publicaron observaciones que implican también a la cimetidina, un antagonista H_2 (16), aunque se presentó asimismo otra explicación que no está relacionada con los jugos gástricos: que la cimetidina disminuye la cantidad de linfocitos T supresores/citotóxicos, desenmascarando así una brucelosis latente o crónica (17).

El omeprazol, inhibidor del bombeo de protones, parece haber sido el responsable de infecciones entéricas recurrentes por *Salmonella* (18) y se cree también que ha precipitado casos de enteritis causados por *Campylobacter* (19). A este fármaco se han atribuido también casos de candidiasis esofágica (20). Es posible que el tratamiento con antiácidos aumente el riesgo de contraer salmonelosis y cólera.

HIERRO Y DESFERRIOXAMINA

La relación entre el hierro y las infecciones es compleja e interesante. Aunque hay indicios de que la carencia de hierro aumenta la susceptibilidad a algunas infecciones en los lactantes, parece proteger contra otras infecciones. La situación se complica aún más con los experimentos de laboratorio en los cuales se ha comprobado que el hierro elemental promueve el crecimiento, la multiplicación y la virulencia de muchos microorganismos, y es bien sabido que los pacientes con sobrecarga de hierro son más sensibles a diversas infecciones que las personas normales.

En bebés polinésicos que recibieron inyecciones de hierro-dextrán poco después de nacer como tratamiento preventivo o curativo de la anemia causada por la carencia de hierro, se observó una incidencia elevada de infecciones por microorganismos gramnegativos y una caída abrupta de la incidencia de infecciones cuando se abandonó el tratamiento (21). Los pacientes con sobrecarga de hierro son propensos a contraer infecciones sistémicas por *Yersinia enterocolitica* (22,23), trastorno muy raro en las personas con concentraciones normales de hierro, y se ha observado una relación entre el tratamiento a largo plazo con hierro y abscesos hepáticos causados por dicho microorganismo (24). Paradójicamente, el tratamiento de la sobrecarga de hierro con desferrioxamina también parece predisponer a esta rara infección (25,26). La desferrioxamina ha estado involucrada también en casos de mucormicosis (27,28).

Se comprobó que la sobrecarga de hierro era más común en africanos negros que habían muerto de amebiasis que en la población en general (29). Sin embargo, la carencia de hierro parecía proteger a nómadas africanos de esta enfermedad. El tratamiento con hierro por vía oral de algunos sujetos anémicos, llevó a un aumento considerable de la tasa de infección, pero eso no ocurrió en los que recibieron hierro por vía parenteral (30). Se ha observado también una tendencia a la presentación y la recidiva de malaria junto con el tratamiento de la carencia de hierro (31-33), y los lactantes que recibían inyecciones de hierro-dextrán parecían tener mayores probabilidades de contraer malaria (34).

ANTICONCEPTIVOS ORALES

En algunas mujeres que toman anticonceptivos orales se observa una dilatación de la uretra similar a la que se produce durante el embarazo (35,36). En algunos casos, esta dilatación parece predisponer a infecciones por microorganismos coliformes.

La infección por *Chlamydia trachomatis*, que causa cervicitis y enfermedades afines en la mujer (y uretritis y enfermedades conexas en el hombre) se produce casi con el doble de frecuencia en las mujeres que toman anticonceptivos orales que en las que usan anticonceptivos de barrera o en las que no usan anticonceptivos (37).

El papel de los anticonceptivos orales en la candidiasis genital es controvertido, pero las pruebas acumuladas respaldan la opinión de que no existe una correlación entre el uso de anticonceptivos orales y este trastorno. Algunos casos de furúnculos recurrentes en las axilas, la zona anogenital y las mamas (hidradenitis supurativa) se han atribuido al uso de anticonceptivos orales (38).

RETINOIDES

El isotretinoíno, que se usa en el tratamiento del acné, parece predisponer a la colonización de la nariz por *Staphylococcus aureus* y a lesiones cutáneas estafilocócicas (39, 40). Se cree que el compuesto afín etretinato, que se usa para la psoriasis y otros problemas graves de la piel, ha predispuesto a la sarna debido a su efecto de reducción de la secreción cutánea de sebo (41).

INTERFERENCIA EN LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Combinaciones de antimicrobianos

La eficacia de un antimicrobiano podría disminuir con la administración simultánea de otro. Por ejemplo, la tetraciclina menoscaba la acción bactericida de la penicilina en los casos de meningitis neumocócica. En el tratamiento de infecciones por capas de estafilococos sensibles a ambos fármacos, se observó que la penicilina es más eficaz que la eritromicina, mientras que una combinación de ambos fármacos es el tratamiento menos eficaz. La acción antibacteriana de la gentamicina y la kanamicina disminuye con el tratamiento simultáneo con bencilpenicilina o carbenicilina, y tanto la neomicina como la kanamicina reducen la absorción de penicilina administrada por vía oral.

Es evidente que los médicos deben evitar las combinaciones de antimicrobianos a menos que estén específicamente indicadas (por ejemplo, para la tuberculosis o la brucelosis).

Otras combinaciones de fármacos

Los antiácidos que contienen sales de bismuto, calcio, magnesio o aluminio disminuyen la absorción de las tetraciclinas. Los compuestos con aluminio también interfieren en la absorción de isoniácida, y tanto los antiácidos que contienen aluminio como los que contienen magnesio disminuyen la absorción de 4-quinolonas (que se usan como antibacterianos), especialmente la ciprofloxacina. Cuando se administra sulfato ferroso junto con una tetraciclina, la absorción de ambos fármacos disminuye. El caolín (un anti-diarreico) menoscaba la absorción de la lincomicina.

REFERENCIAS

1. Davies DM. Effect of drugs on infection. En: Davies DM, ed. *Textbook of adverse drug reactions*, 4th edition. Oxford: Oxford University Press, 1991:665-80.
2. Engquist A, Backer OG, Jarnum S. Incidence of postoperative complications in patients subjected to surgery under steroid cover. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1974; 140:343-6.

La interferencia en la absorción podría explicar también la observación de que el nivel del antimicótico metronidazol en el suero es más bajo de lo previsto cuando se administra junto con fenobarbitona, aunque se ha propuesto también otra explicación: que la fenobarbitona induce la producción de enzimas hepáticas, acelerando el metabolismo del metronidazol.

Los ejemplos precedentes son solo algunas de las interacciones notificadas de este tipo. Para más información sobre el tema, se recomienda a los lectores que se remitan a estudios más completos (42-44).

Aunque se ha cuestionado la importancia clínica de algunas de estas interacciones, probablemente sea aconsejable evitar, si es posible, las combinaciones de fármacos en relación con las cuales se ha notificado una interferencia en la absorción, o administrar uno de los fármacos de dos a cuatro horas después del otro.

INTERACCIÓN DE ANTIMICROBIANOS EN LÍQUIDOS PARA INFUSIÓN

Algunos casos de ineficacia del tratamiento antimicrobiano se han debido a la inactivación del antimicrobiano al disolverlo en un líquido para infusión. La causa de la inactivación podría ser el líquido para infusión u otros fármacos que se le agreguen. No se debe agregar ningún fármaco a un líquido para infusión a menos que en la información proporcionada por el fabricante o en otros libros de consulta confiables (44) se indique categóricamente que no acarrea ningún problema.

CONFUSIÓN DEL DIAGNÓSTICO CAUSADA POR FÁRMACOS EN CASOS DE INFECCIÓN

El uso de antimicrobianos cuando no se ha realizado un diagnóstico definitivo de la localización y la índole de la enfermedad podría ser impropio e ineficaz; el paciente tal vez parezca mejorar temporalmente, pero luego empeorará. Algunos ejemplos son apendicitis, abscesos intraabdominales, osteomielitis y meningitis.

Los corticosteroides podrían no solo fomentar la propagación de la infección, sino también suprimir sus síntomas y signos, a veces con resultados desastrosos.

3. Corder A. Steroids, non-steroidal antiinflammatory drugs and serious complications of diverticular disease. *British Medical Journal* 1987; 295:1238.
4. Bohnen JM, Mustard RA, Schouten BD. Steroids APACHE II score, and the outcome of abdominal infection. *Archives of Surgery* 1994; 129:33-8.
5. Shaik WA. Pulmonary tuberculosis in patients treated with inhaled beclomethasone. *Allergy* 1992; 47:327-30.

6. Satin AJ, Harrison CR, Hancock KC, Zahn CM. Relapsing *Clostridium difficile* toxin-associated colitis in ovarian cancer patients treated with chemotherapy. *Obstetrics and Gynecology* 1989; 74:487.
7. Stenger AAME, Houtman PM, Bruyn GAW, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1994; 23:51-3.
8. Lang B, Riegel W, Peters T, Peter H-H. Low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis complicated by pancytopenia and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Journal of Rheumatology* 1991; 18: 1257-9.
9. Flood DA, Chan CK, Pruzanski W. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Jour of Rheumat* 1991; 18: 1254-6.
10. O'Reilly S, Hartley P, Jeffers M, Casey E, Clancy L. Invasive pulmonary aspergillosis associated with low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: a case report of treatment with itraconazole. *Tubercle and Lung Disease* 1994; 75:153-5.
11. Aboguddah A, Stein HB, Phillips P, Amar J, English R. Herpes simplex hepatitis in a patient with psoriatic arthritis taking prednisone and methotrexate. Report and review of the literature. *Journal of Rheumatology* 1991; 18:1406-12.
12. Witty LA, Steiner F, Curtmen M, Webb D, Wheat J. Disseminated histoplasmosis in patient receiving low-dose methotrexate therapy for psoriasis. *Archives of Dermatology* 1992; 128:91-3.
13. Salinier L, de Jaureguiberry JP, Carloz E, et al. Cytomegalovirus pneumopathy during rheumatoid arthritis treated with low-dose methotrexate. *Revue de Medecine Interne* 1992; 13 (suppl 6):223.
14. Antonelli MAS, Moreland LW, Brick JE. Herpes zoster in a patient with rheumatoid arthritis treated with weekly low-dose methotrexate. *American Journal of Medicine* 1991; 90:295-8.
15. Connelissen JJ, Bakker LJ, Van der Veen MJ, Rosenberg-Arska M, Bijlsma JJJ. *Nocardia asteroides* pneumonia complicating low-dose treatment of refractory rheumatoid arthritis. *Annals of Rheumatic Diseases* 1991; 50:642-4.
16. Cristiano P, Paradisi F. Can cimetidine facilitate infections by the oral route? *Lancet* 1982; 2:45.
17. Thornes RD. Cimetidine and brucellosis. *Lancet* 1982; 2:217.
18. Wingate DL. Acid reduction and recurrent enteritis. *Lancet* 1990; 335:222.
19. Scott HM, Neal KR, Slack RCB, Logan RFA. Omeprazole treatment, a potent risk factor for campylobacter gastroenteritis. *Gastroenterology* 1994; 106 (suppl) :1049.
20. Lamer AJ, Lendrum R. Oesophageal candidiasis after omeprazole therapy. *Gut* 1992; 33:860-1.
21. Barry DMJ, Reeve AW. Iron and infection in the newborn. *Lancet* 1974; 2:1385-6.
22. Robins-Browne RM, Rabson AR, Koornhof H. Generalised infection with *Yersinia enterocolitica* and the role of iron. *Contributions to Microbiology and Immunology* 1979; 5:277-82.
23. Chiu HY, Flynn DM, Hoffbrand AV, Politis D. Infection with *Yersinia enterocolitica* in patients with iron overload. *British Medical Journal* 1986; 292:97.
24. Leighton PM, MacSween HM. *Yersinia* hepatic abscesses subsequent to long-term iron therapy. *Journal of the American Medical Association* 1987; 257:964-5.
25. Robins-Browne RM, Prpic JK. Desferrioxamine and systemic yersiniosis. *Lancet* 1983; 2:1372.
26. Nouel O, Voisin PM, Vaucel J, Dartois-Hoguin M, Le Bris M. *Yersinia enterocolitica* septicaemia associated with idiopathic haemochromatosis and desferrioxamine therapy. *Presse Medicale* 1991; 20: 1494-6.
27. Slade MP, McNab AA. Fatal mucormycosis associated with deferoxamine therapy. *American Journal of Ophthalmology* 1991; 112: 594-5.
28. Seeverens HHJ, Tjihuis GJ, Ruijs GJHM, Kazzaz BA, Kauffmann RH. Dialysis associated mucormycosis and desferrioxamine therapy: a case report with review of the role of oxygen radicals. *Netherlands Journal of Medicine* 1992; 41:275-9.
29. Bothwell TH, Adams EB, Simon M, et al. The iron status of black subjects with amoebiasis. *South African Medical Journal* 1984; 65: 601-4.
30. Murray MJ, Murray AB, Murray CJ. The salutary effect of milk on amoebiasis and its reversal by iron. *British Medical Journal* 1980; 1: 1351-2.
31. Masawe AEJ, Muindi JM, Swai GBR. Infections in iron deficiency and other types of anaemia in the tropics. *Lancet* 1974; 2:314-17.
32. Murray MJ, Murray AB, Murray NJ, Murray MB. Refeeding-malaria and hyperferraemia. *Lancet* 1975; 1:634-5.
33. Murray MJ, Murray AB, Murray MB, Murray CJ. The adverse effects of iron repletion on the course of certain infections. *British Medical Journal* 1978; 2:1113-15.
34. Oppenheimer SJ, Gibson FD, Mac farlane SB, Moody JB, Hendrickse RG. Iron supplementation and malaria. *Lancet* 1984; 1: 389-90.
35. Marshall S, Lyon RP, Minkler D. Ureteric dilation following use of oral contraceptives. *Journal of the American Medical Association* 1966; 198:782-3.
36. Guyer PB, Delaney D. Urinary tract dilation and oral contraceptives. *British Medical Journal* 1970; 4:588-90.
37. Cottingham J, Hunter D. *Chlamydia trachomatis* and contraceptive use: a quantitative review. *Genitourinary Medicine* 1992; 68:209-16.
38. Stellon AJ, Wakeling M. Hidradenitis suppurativa associated with oral contraceptives. *British Medical Journal* 1989; 298:28.
39. Helpem DJ. Atypical pyoderma as a side-effect of isotretinoin. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1985; 13:1045-6.
40. Leyden JJ, James WD. *Staphylococcus aureus* infection as a complication of isotretinoin therapy. *Archives of Dermatology* 1987; 123: 606-8.
41. Zlotogorski A, Liebovici V. Does etretinate exacerbate scabies? *British Journal of Dermatology* 1987; 116:882.
42. Griffin JP, D'Arcy PF. *A manual of adverse drug interactions*. 3rd edition. Bristol: Wright, 1984.
43. Stockley IH. *Drug interactions. A source book of drug interactions, their clinical importance, mechanisms and management*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1981.
44. *British National Formulary*. Londres: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.