

INTERACCIONES ENTRE MEDICAMENTOS Y ALIMENTOS

INTRODUCCIÓN

La administración concomitante de medicamentos y alimentos puede generar interacciones que afectan la absorción o el metabolismo de cualquiera de ellos. Algunas de esas interacciones pueden ser relativamente triviales pero otras pueden ocasionar morbilidad importante. El conocimiento de esas interacciones es indispensable para optimizar el efecto farmacológico, prevenir fallas terapéuticas y minimizar la posibilidad de eventos adversos.

Aunque cualquier paciente puede ser afectado por una interacción medicamento-alimento, algunos pacientes están más predispuestos a ellas, especialmente los niños y los pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, debido a las fórmulas nutricionales especiales que ellos requieren. Con frecuencia los fármacos deben ser macerados y las cápsulas abiertas y mezcladas con pequeñas cantidades de bebidas o comidas, lo que puede afectar su biodisponibilidad; es indispensable por lo tanto que los trabajadores de la salud conozcan las interacciones medicamento-alimento, para optimizar el efecto farmacológico, prevenir los fallos terapéuticos y minimizar los efectos adversos.

EFFECTOS DE LOS ALIMENTOS EN LA ABSORCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS:

La presencia de alimentos en el estómago puede afectar la absorción de medicamentos por mecanismos muy diferentes (Holbrook, 1992): 1. Efecto de barrera física, 2. Aumento en la absorción, 3. Disminución en la absorción por reacciones químicas neutralizantes 4. Aumento del peristaltismo, 5. Antagonismo competitivo y 6. Inhibición enzimática.

1. Efecto de Barrera Física:

Algunos alimentos pueden disminuir la absorción de medicamentos, impidiendo o retrasando la obtención de niveles séricos terapéuticos, lo que ha llevado a la recomendación de suministrar ciertos fármacos con el estómago vacío (May, 1993), entre éstos encuentran: captopril (Salvetti et al, 1985), betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas) (Welling et al, 1977; Tetzlaff et al, 1978), doxiciclina (Welling et al, 1977), eritromicina, hidroclorotiazida (Barbhaiya et al, 1982), furosemida (McCrinkle et al, 1996), isoniazida (Baciewicz & Self, 1985), ketoconazol (Lelawongs et al 1988), levodopa (Nutt et al, 1984), rifampicina (Prod Info Rifadin[®], 1997) y trimetopim-sulfa (Hoppu et al, 1987a).

Sin embargo debe anotarse que aunque la comida puede disminuir la absorción de algunos medicamentos, esta merma puede no afectar de manera significativa los niveles séricos de varios fármacos, en cuyo caso es indiferente si el medicamento se suministra con el estómago lleno o vacío, como en el caso del enalapril, acetaminofén, diltiazem, metronidazol, trazodone y digoxina; sin embargo es necesario aclarar que si ésta última se suministra con alimentos ricos en fibra, la biodisponibilidad de las tabletas puede reducirse entre un 15 y un 32% (Kasper et al, 1979)

2. Aumento en la Absorción:

Los alimentos pueden aumentar la absorción de algunos medicamentos, favoreciendo la obtención de niveles séricos más elevados, en un tiempo menor; debido a esto se recomienda que algunos fármacos se suministren con el estómago lleno y que aquellos con un rango terapéutico estrecho, se deben medir con más frecuencia. Dentro del grupo de medicamentos que deben suministrarse conjuntamente con los alimentos se encuentran: betabloqueadores (Walle et al, 1981), carbamazepina (Levy et al, 1975) fenitoína, (Cacek, 1986), nitrofurantoína (macrodantina[®]) y lovastatina; en relación con ésta último hipolipemiente debe anotarse que dado que la síntesis de colesterol endógeno se realiza durante la madrugada, para mejorar su efecto es necesario suministrarlo en horas de la noche, idealmente con la merienda (Illingsworth, 1994).

Los betabloqueadores tales como el propranolol, metoprolol y labetalol tienen una buena absorción intestinal, pero su biodisponibilidad es baja debido a que son sometidos a un extenso metabolismo hepático del primer paso, por lo que siempre deben suministrarse con alimentos para atenuar así su inactivación hepática y mejorar sus concentraciones séricas (Liedholm et al, 1990).

3. Disminución en la Absorción por Reacciones Químicas Neutralizantes:

La proximidad a las horas habituales de alimentación o la ingestión de alimentos, favorecen la secreción de ácido clorhídrico y de enzimas digestivas, que pueden deteriorar los medicamentos ácido-sensibles, tales como el omeprazol, penicilinas y eritromicina, que por lo tanto deben ser suministrados lejos de los alimentos.

La estabilidad del omeprazol depende del pH, ya que se degrada rápidamente en un medio ácido y está diseñado para disolverse y absorberse en el medio alcalino del duodeno (Prod Info Prilosec(R), 2000). La maceración de los gránulos o su disolución favorece la degradación del fármaco en el medio ácido estomacal. Dado que el omeprazol es estable en

un medio alcalino y muchos pacientes no pueden ingerir la cápsula íntegra, la alternativa más conveniente es abrirla y mezclar sus gránulos con una suspensión bicarbonatada, de manera que se neutralice transitoriamente la acidez estomacal, durante el tiempo suficiente para que el medicamento pase al duodeno.

Otros medicamentos con pH básico tales como los antidepresivos tricíclicos y las anfetaminas, mejoran su absorción en medios ácidos que favorecen su disolución, pero medicamentos con pH ácido como el fenobarbital, la fenitoína y el ácido acetilsalicílico reducen su disolución y absorción en medios ácidos, razón por la cual hay presentaciones efervescentes que combinan el salicilato con bicarbonato para acelerar su disolución y mejorar la absorción.

Las tetraciclinas y quinolonas (norfloxacina y ciprofloxacina) reaccionan y se inactivan con cationes divalentes como aluminio, calcio, magnesio y zinc, por lo tanto se debe evitar su suministro concomitante con leche, antiácidos, sucralfate y nutrición enteral (McEvoy, 1999). La quinolona de elección en el caso de la nutrición enteral, es la ofloxacina, cuya mayor biodisponibilidad compensa el porcentaje de quelación generado. Adicionalmente si se suministra cualquier quinolona debe tenerse la precaución de evitar la administración concomitante de bebidas cafeinadas, debido a que estos antibióticos inhiben el metabolismo de la cafeína y duplican sus concentraciones séricas, generando nerviosismo, taquicardia, temblor distal, insomnio e irritabilidad.

La mayor absorción del hierro se presenta con el estómago vacío, cuando se toma con los alimentos la biodisponibilidad disminuye en grado variable dependiendo de la composición de la dieta (Gilman et al, 1990). El huevo es uno de los alimentos comunes que más interfiere con la absorción del hierro (Brise, 1962; Hallberg et al, 1992).

Cuando la fenitoína se suministra con alimentos su absorción puede aumentarse hasta en un 27% (Cacek, 1986), pero la administración de cápsulas de fenitoína por sonda nasogástrica en el paciente incapaz de deglutir, ofrece varios problemas: 1. La cinética del medicamento es no lineal, es decir, un pequeño ajuste en la dosis o un cambio leve en la absorción puede llevar a variaciones considerables en los niveles séricos. 2. La fenitoína se adhiere al material polivinilcloruro con el que se elaboran varias sondas y 3. la administración concomitante de fórmulas enterales, afecta significativamente la biodisponibilidad del medicamento y por lo tanto disminuye su concentración sérica (Doak, 1998).

Si el estado del paciente lo permite es necesario interrumpir la nutrición enteral por lo menos dos horas antes y dos después de la administración vía

oral de fenitoína, adicionalmente asegurarse de lavar previamente el interior de la sonda con agua o solución salina, para remover cualquier residuo de alimentación enteral que haya quedado adherido al lumen de ésta.

4. Aumento del Peristaltismo:

Las características del alimento pueden afectar la absorción de medicamentos, por ejemplo, el licor, las comidas ricas en grasa, las comidas calientes o con cafeína, favorecen el vaciamiento gástrico y producen una absorción más rápida. Esta última es la explicación del porqué varios analgésicos para el tratamiento de las cefaleas vienen en presentaciones que contienen cafeína, pero por otro lado la cafeína puede antagonizar, de manera dosis dependiente, el efecto de fármacos como las benzodiazepinas (File et al, 1982).

5. Antagonismo Competitivo

La warfarina es un anticoagulante cuyo modo de acción es el de impedir la conversión de la vitamina K en su forma activa la vitamina K epóxido, indispensable para la producción de los factores II, VII, IX y X. Dado que los vegetales de hojas verdes (brócoli, coliflor, espinacas, coles, etc.) son una fuente importante de vitamina K1 o fitomenadiona se debe recomendar a los pacientes el no consumir dietas abundantes en ensaladas de hojas verdes y mantener un consumo de vegetales relativamente estable para no generar alteraciones indeseadas en el tiempo de protrombina.

6. Inhibición enzimática

También los alimentos pueden alterar el metabolismo de los medicamentos: el jugo de toronja presente en jugos como los “pomelos “ y bebidas como la “Quatro[®]” inhiben el metabolismo de varios fármacos. El jugo de toronja inhibe significativamente la citocromo (CYP) intestinal 3A4, y en menor grado la CYP 1A2 y la CYP 2A6 (Lilja, 1998). La carbamazepina (Garg et al, 1998), ciclosporina (Neoral[®]), nifedipina (Bailey et al, 1991), midazolam, lovastatina, simvastatina, buspirona, sertralina y cafeína son poco metabolizados cuando se ingiere con jugo de toronja y sus concentraciones séricas aumentan. Por otro lado el jugo de toronja inhibe la absorción de itraconazol (Penzak et al, 1999)

EFEECTO DE LOS MEDICAMENTOS EN LA ABSORCIÓN DE LOS ALIMENTOS

La administración de medicamentos puede afectar la absorción de nutrientes y electrolitos, por diversos mecanismos: 1. Efecto tóxico en la mucosa intestinal, 2. Inhibición enzimática, 3. Unión a la bilis y ácidos grasos y 4. Alteración en los electrolitos y 5. Modificación del pH gástrico.

1. Efecto Tóxico en la Mucosa

El ejemplo típico lo ofrece el empleo de laxantes como el bisacodilo cuyo abuso puede generar un cuadro similar a la colitis (Longe & DiPiro, 1992) con dolor abdominal, debilidad, fatiga, vómito, alteraciones hidroelectrolíticas, edema por hipoalbuminemia secundaria a la gastroenteropatía perdedora de proteínas y dolor óseo por osteomalacia.

2. Inhibición Enzimática:

Ciertos alimentos como la levadura y varios peces, entre los que se cuentan el atún, salmón y macarela, contienen en sus tejidos grandes cantidades de histidina. Cuando no se preservan adecuadamente, las bacterias convierten la histidina en histamina, y su consumo genera un cuadro clínico conocido como escombrioides, caracterizado por vasodilatación generalizada, enrojecimiento facial, mareo, cefalea, taquicardia, hipotensión, náuseas, vómito y urticaria. Los pacientes en tratamiento con isoniazida son particularmente vulnerables a la aparición de este tipo de reacciones debido a que la isoniazida es un potente inhibidor de la enzima que degrada la histamina (histaminasa) (O'Sullivan, 1997). Conviene tener presente esta reacción en el caso de un paciente aparentemente "alérgico" a la isoniazida.

3. Unión a la Bilis y Ácidos Grasos

La colestiramina (Questran[®]) que se emplea para el tratamiento de la hipercolesterolemia, es un agente secuestrante de ácidos biliares que reduce la absorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y reduce además los niveles de folatos. El empleo excesivo de laxantes puede generar alteraciones hidroelectrolíticas y si se trata de laxantes oleosos también puede generarse déficit de vitaminas liposolubles (McEvoy, 1999).

4. Alteración en los Electrolitos

La furosemida favorece la excreción de sodio, cloro, potasio, calcio, hidrogeniones, magnesio, amonio y bicarbonato. La administración prolongada de furosemida genera hipopotasemia y es aconsejable suministrar de forma concomitante un suplemento de potasio o un diurético ahorrador de potasio.

Los beta 2 agonistas tales como el salbutamol y la terbutalina producen redistribución del potasio sérico desde el espacio vascular hacia el tisular, mediante la estimulación de la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPasa y la estimulación de la glucogenolisis hepática que produce hiperglicemia, favorece la liberación contrarreguladora de insulina, la cual a su vez propicia la entrada de potasio a los tejidos. El antimicótico anfotericina produce nefrotoxicidad por varios mecanismos y disminuye los niveles séricos de potasio.

5. Modificación del pH gástrico

El tratamiento crónico con fenitoína reduce los niveles séricos de folatos probablemente por aumento del pH intraluminal intestinal, por lo que eventualmente puede requerirse de su suplementación (Maxwell, 1972); sin embargo se han descrito casos en los que el empleo concomitante de ácido fólico y fenitoína ha producido pérdida del control de las convulsiones y disminución de los niveles séricos de fenitoína (Berg et al, 1983a; Baylis et al, 1971).

INTERACCIONES ETANOL - MEDICAMENTOS

Dado el uso frecuente y generalizado del licor, merece una consideración aparte y requiere de la ampliación de algunos aspectos farmacocinéticos relevantes. La absorción del etanol se presenta en un 20% en la mucosa gástrica y un 80% en el intestino delgado, siendo retardada su absorción por la ingesta de alimentos. El metabolismo del etanol es principalmente hepático (90%) mediante de la enzima alcohol deshidrogenasa que lo convierte en acetaldehído, un componente aún más tóxico que el mismo etanol; el acetaldehído es oxidado por la enzima aldehído deshidrogenasa en el citoplasma y la mitocondria. Una segunda vía del metabolismo es a través del sistema de oxidación microsómico enzimático (SOME) del retículo endoplásmico que es responsable del 10% de la oxidación del etanol cuando hay concentraciones sanguíneas altas. Un gramo de alcohol tiene aproximadamente 29.7 Kilojoules que equivalen a 7.1 Kcal de energía; sin embargo, estas son calorías “vacías” dada la ausencia de nutrientes como minerales, proteínas y vitaminas, además el alcohol lesiona las vellosidades intestinales e interfiere con la absorción de éstas vitaminas en el intestino delgado y su almacenamiento hepático, disminuyendo sus reservas, en especial de: B1 (tiamina), B6 (piridoxina), B3 (niacina), B12 (cianocobalamina), Bc (ácido fólico) y vitamina A (retinol). El consumo elevado produce caídas en los niveles de potasio, magnesio, calcio, cinc y fósforo. El consumo agudo elevado de licor una persona sana puede generar además hipoglicemia transitoria hasta de 36 horas de duración, secundaria a la acción inhibitoria del etanol en la gluconeogenesis y a la

disminución de la glucogenólisis, potenciando por lo tanto el efecto de medicamentos hipoglucemiantes.

A continuación se señalan en la tabla algunas de las potenciales interacciones medicamento-etanol y sus efectos:

INTERACCION ETANOL - MEDICAMENTO Y POSIBLES EFECTOS

ETANOL-MEDICAMENTO	EFECTOS
Etanol-Acido acetil salicílico (Needham et al, 1971)	Riesgo de gastrolesividad
Etanol-Acido Valpróico (Anon, 1978).	Potencialización de efectos sedantes
Etanol-Acetaminofén (Sato et al, 1981)	Riesgo de hepatotoxicidad
Etanol-Analgésicos Opiodes (Bellville et al, 1971)	Riesgo de depresión respiratoria
Etanol-Anticonceptivos (Jones & Jones, 1984)	Potencialización de efectos sedantes
Etanol-Antidepresivos Tricíclicos(Seppala et al, 1975)	Potencialización de efectos sedantes
Etanol-Antihistamínicos (Burns & Moskowitz, 1980)	Potencialización de efectos sedantes
Etanol-Antipsicóticos(Freed, 1981, Gebhart, 1969)	Aumento de sedación y extrapiramidalismos
Etanol-Barbitúricos (Khanna et al, 1988)	Mayor riesgo de sedación y dep. respiratoria
Etanol-Benzodiacepinas (Welling, 1984; Laisi, 1979)	Mayor riesgo de sedación y dep. respiratoria
Etanol-Metformin (Prod Info Glucophage(R), 1999)	Posible riesgo de acidosis láctica
Etanol-Bromocriptina (Prod Info Parlodel®, 1997)	Intolerancia al medicamento
Etanol-Bupropión (Prod Info Wellbutrin®, 1999)	Riesgo aumentado de convulsiones
Etanol-Cefalosporinas (Childs & Kosola, 1982)	Posible efecto antabuse
Etanol-Doxiciclina (Hansten, 1979)	Disminuye de los efectos del antibiótico
Etanol-Fenitoína (Schmidt, 1975;Finer, 1971)	Disminuye los niveles séricos de fenitoína
Etanol-Fenobarbital (Misra et al, 1971; Khanna et al,1988)	Agudo: Aumentan niveles séricos de fenob. Crónico: Disminuyen niveles séricos de fenob.
Etanol-Furazolidona (AMA, 1986)	Efecto antabuse en 5 a 20% de ptes durante 4.d.
Etanol-Furazolidona (AMA, 1986)	Efecto antabuse en 5 a 20% de ptes durante 4 d.
Etanol-Insulina (Arky et al, 1968)	Riesgo de hipoglucemia
Etanol-Isoniazida (Prod Info INH®, 1993)	Efecto antabuse, hepatotoxicidad.
Etanol-Ketoconazol (Magnasco & Magnasco, 1986)	Efecto antabuse por 48 horas, hepatotoxicidad
Etanol-Metotrexate (Almeyda et al, 1971)	Aumento de la hepatotoxicidad
Etanol-Metoclopramida (Prod Info Reglan®, 1996)	Potencialización de efectos sedantes
Etanol-Metronidazol (Penick et al, 1969)	Posible efecto antabuse durante 3 días
Etanol-Nitritos (Allison et al, 1971).	Hipotensión por vasodilatación
Etanol-Propranolol (Grabowski et al, 1980)	Disminuye la absorción y elimina propranolol.
Etanol-Ranitidina (Arora et al, 2000)	Aumento en la concentración del etanol.
Etanol-Sulfonilúreas (Stockley, 1983; Leslie & Pyke, 1978)	Posible efecto antabuse e hipoglicemia
Etanol-Trimetropim Sulfa (Heelon & White, 1998)	Posible efecto antabuse
Etanol-Verapamilo (Bauer et al, 1992)	Aumento de la alcoholemia y riesgo de sedación
Etanol-Warfarina (Cropp & Bussey, 1997)	Aumento del efecto anticoagulante

CONCLUSIÓN

Es necesario el conocimiento de las interacciones medicamentos-alimentos para garantizar un adecuado efecto terapéutico, minimizar la posibilidad de interacciones y efectos adversos. Para ello el equipo multidisciplinario constituido por la nutricionista, enfermera, farmacéutico y médico deben trabajar en estrecha relación.

BIBLIOGRAFIA

- ◆ Allison RD, Kraner JC & Roth GM: Effects of alcohol and nitroglycerin on vascular responses in man. *Angiology* 1971; 22:211-222.
- ◆ Almeyda J, Barnardo D & Baker H: Drug reactions XV: methotrexate, psoriasis and the liver. *Br J Dermatol* 1971; 85:302-305.
- ◆ AMA Department of Drugs: *AMA Drug Evaluations*, 6th ed. American Medical Association, Chicago, IL, 1986.
- ◆ Anon: Valproic acid and sodium valproate approval for use in epilepsy. *FDA Drug Bull* 1978; 8:14.
- ◆ Arky RA, Veverbrants E & Abramson EA: Irreversible hypoglycemia. A complication of alcohol and insulin. *JAMA* 1968; 206:575-578.
- ◆ Baciewicz AM & Self TH: Isoniazid interactions. *South Med J* 1985; 78:714-718.
- ◆ Bailey DG, Spence JD, Munoz C et al: Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine. *Lancet* 1991; 337:268-269.
- ◆ Barbhaiya RH, Craig WA, Corrick-West HP et al: Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in fasted and nonfasted subjects: a comparison of plasma level and urinary excretion methods. *J Pharm Sci* 1982; 71:245-248.
- ◆ Bauer LA, Schumock G, Horn J et al: Verapamil inhibits ethanol elimination and prolongs the perception of intoxication. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52:6-10.
- ◆ Baylis EM, Crowley JM, Preece JM et al: Influence of folic acid on blood-phenytoin levels. *Lancet* 1971; 1:62-64.
- ◆ Bellville JW, Forrest WH Jr, Shroff P et al: The hypnotic effects of codeine and secobarbital and their interaction in man. *Clin Pharmacol Ther* 1971; 12:607-612.
- ◆ Berg JM, Rivey MP, Vern BA et al: Phenytoin and folic acid: individualized drug-drug interaction. *Ther Drug Monit* 1983a; 5:395-399.
- ◆ Brise H: Influence of meals on iron absorption in oral iron therapy. *Acta Med Scand* 1962; 171(suppl 376):39-45.
- ◆ Burns M & Moskowitz H: Effects of diphenhydramine and alcohol on skills performance. *Eur J Clin Pharmacol* 1980; 17:259-266.
- ◆ Cacek AT: Review of alterations in oral phenytoin bioavailability associated with formulation, antacids, and food. *Ther Drug Monit* 1986; 8:166-171.
- ◆ Childs SJ & Kosola JW: Update of safety of cefotaxime. *Clin Ther* 1982; 5(suppl A):97-111.
- ◆ Cropp JS & Bussey HI: A review of enzyme induction of warfarin metabolism with recommendations for patient management. *Pharmacotherapy* 1997; 17:917-928.
- ◆ Doak KK, Haas CE, Dunnigan KJ, et al. Bioavailability of phenytoin acid and phenytoin sodium with enteral feedings. *Pharmacotherapy* 1998;18:637-645.
- ◆ File SE, Bond AJ & Lister RG: Interaction between effects of caffeine and lorazepam in performance tests and self-ratings. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2:102-106.
- ◆ Freed E: Alcohol-triggered-neuroleptic-induced tremor, rigidity and dystonia (letter). *Med J Aust* 1981; 2:44-45.
- ◆ Garg SK, Kumar N, Bhargava VK et al: Effect of grapefruit juice on carbamazepine bioavailability in patients with epilepsy. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64:286-288.
- ◆ Gebhart GF, Plaa GL & Mitchell CL: The effects of ethanol alone and in combination with phenobarbital, chlorpromazine, or chlordiazepoxide. *Toxicol Appl Pharmacol* 1969; 15:405-414.

- ◆ Gilman AG, Rall TW, Nies AS et al (Eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed. Pergamon Press, New York, NY, 1990.
- ◆ Grabowski BS, Cady WJ, Young WW et al: Effects of acute alcohol administration on propranolol absorption. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1980; 18:317-319.
- ◆ Hallberg L, Rossander-Hulten L, Brune M et al: Calcium and iron absorption: mechanism of action and nutritional importance. *Eur J Clin Nutr* 1992; 46:317-327.
- ◆ Hansten PD: Drug Interactions, 4th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, PA, 1979.
- ◆ Heelon MW & White M: Disulfiram-cotrimoxazole reaction. *Pharmacotherapy* 1998; 18:869-870.
- ◆ Holbrook JM, McCarter DN. General nutrition. In: Herfindal ET, Gourley DR, Hart LL, eds. *Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992:122-132.
- ◆ Hoppu K, Tuomisto J, Koskimies O et al: Food and guar decrease absorption of trimethoprim. *Eur J Clin Pharmacol* 1987a; 32:427-429.
- ◆ Illingworth DR: Therapeutic use of lovastatin in the treatment of hypercholesterolemia. *Clin Ther* 1994; 16:2-27.
- ◆ Jones MK & Jones BM: Ethanol metabolism in women taking oral contraceptives. *Alcohol Clin Exp Res* 1984; 8:24-28.
- ◆ Kasper H, Zilly W, Fassl H et al: The effect of dietary fiber on postprandial serum digoxin concentration in man. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:2436.
- ◆ Khanna JM, Le AD, Gougos A et al: Effect of chronic pentobarbital treatment on the development of cross-tolerance to ethanol and barbital. *Pharmacol Biochem Behav* 1988; 31:179-186.
- ◆ Laisi U, Linnoila M, Seppala T et al: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of diazepam with different alcoholic beverages. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16:263-270.
- ◆ Lelawongs P, Barone JA, Colaizzi JL et al: Effect of food and gastric acidity on absorption of orally administered ketoconazole. *Clin Pharm* 1988; 7:228-235.
- ◆ Leslie RDG & Pyke DA: Chlorpropamide-alcohol flushing: a dominantly inherited trait associated with diabetes. *Br Med J* 1978; 2:1519-1521.
- ◆ Liedholm H, Wahlin-Boll E & Melander A: Mechanisms and variations in the food effect on propranolol bioavailability. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38:469-475.
- ◆ Levy RH, Pitlick WH, Troupin AS et al: Pharmacokinetics of carbamazepine in normal man. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17:657-668.
- ◆ Lilja JJ, Kivisto KT, Backman JT, Lamberg TS, Neuvonen PJ. Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of buspirone. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:655-660.
- ◆ Longe RL & DiPiro JT: Diarrhea and constipation, in DiPiro JT, Talbert RL & Hayes PE (eds): *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 2nd ed. Elsevier Science Publishing Co, New York, NY, 1992.
- ◆ McCrindle JL, Li Kam Wa TC, Barron W et al: Effect of food on the absorption of frusemide and bumetanide in man. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42:743-746.
- ◆ Magnasco AJ & Magnasco LD: Interaction of ketoconazole and ethanol. *Clin Pharm* 1986; 5:522-523.
- ◆ Maxwell JD, Hunter J, Stewart DA, Ardeman S, Williams R. Folate deficiency after anticonvulsant drugs: An effect of hepatic enzyme induction. *Br Med J* 1972;1:297-299
- ◆ May JR. Adverse drug reactions and interactions. In Dipiro JT, Talbert RL, Hayes PE, Yee GC, Matzke CR, Posey LM, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 2nd ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange; 1993:71-83

- ◆ McEvoy GK, ed. Tetracyclines. In *American Hospital Formulary Service Drug Information 1999*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 1999:438-440.
- ◆ McEvoy GK, ed. American hospital formulary service drug information 1999. Sympathomimetic (adrenergic) agents. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 1999:1088-1098.
- ◆ McEvoy GK, ed. *American Hospital Formulary Service Drug Information 1999. Cathartics and Laxatives*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 1999:2523-2537
- ◆ Misra PS, Lefevre A, Ishii H et al: Increase of ethanol, meprobamate, and pentobarbital metabolism after chronic ethanol administration in man and rats. *Am J Med* 1971; 51:346-351.
- ◆ Needham CD, Kyle J, Jones PF et al: Aspirin and alcohol in gastrointestinal haemorrhage. *Gut* 1971; 12:819-821.
- ◆ Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP et al: The "on-off" phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med* 1984; 310:483-488.
- ◆ O'Sullivan TL. Drug-food interaction with isoniazid resembling anaphylaxis. *Ann Pharmacother* 1997;31:928-929.
- ◆ Penick SB, Carrier RN & Sheldon JB: Metronidazole in the treatment of alcoholism. *Am J Psychiatry* 1969; 125:1063-1066.
- ◆ Penzak SR, Gubbins PO, Gurley BJ et al: Grapefruit juice decreases the systemic availability of itraconazole capsules in healthy volunteers. *Ther Drug Monit* 1999; 21:304-309.
- ◆ Product Information: Glucophage(R), metformin hydrochloride. Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ, 1999.
- ◆ Product Information: Prilosec(R), omeprazole. Merck & Company, West Point, PA, (PI revised 12/98), reviewed 5/2000).
- ◆ Product information: Parlodel(R), bromocriptine mesylate. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, 1997.
- ◆ Product Information: Reglan(R), metoclopramide tablets. A. H. Robins Company, Richmond, VA, 1996.
- ◆ Product Information: Rifadin(R), rifampin. Hoechst Marion Roussel, Kansas City, MO, (PI revised 07/1997) reviewed 09/2000.
- ◆ Product Information: Wellbutrin(R), bupropion hydrochloride. Glaxo Wellcome Inc., Research Triangle Park, NC, 1999.
- ◆ Salvetti A, Pedrinelli R, Magagna A et al: Influence of food on acute and chronic effects of captopril in essential hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7:S25-S29.
- ◆ Sato C, Nakano M & Lieber CS: Prevention of acetaminophen-induced hepatotoxicity by acute ethanol administration in the rat: comparison with carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218:805-810.
- ◆ Schmidt D: Effect of ethanol intake on phenytoin metabolism in volunteers. *Experientia* 1975; 31:1313.
- ◆ Stockley IH: Drug, foods and environmental chemical agents which can initiate Antabuse(R)-like reaction with alcohol. *Pharm Intern* 1983; 4:12.
- ◆ Seppala T, Linnoila M, Elonen E et al: Effect of tricyclic antidepressants and alcohol on psychomotor skills related to driving. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17:515-522.
- ◆ Tetzlaff TR, McCracken SG Jr & Thomas ML: Bioavailability of cephalexin in children: relationship to drug formulations and meals. *J Pediatr* 1978; 92:292-294.

- ◆ Welling PG: Influence of food and diet on gastrointestinal drug absorption: a review. *J Pharmacokinet Biopharm* 1977; 5:291-334.
- ◆ Walle T, Fagan TC, Walle UK et al: Food-induced increase in propranolol bioavailability - relationship to protein and effects on metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:790-795.
- ◆ Welling PG, Koch PA, Lau CC et al: Bioavailability of tetracycline and doxycycline in fasted and nonfasted subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 1977; 11:462-469.
- ◆ Welling PG: Interactions affecting drug absorption. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9:404-434.