

Cinco reacciones adversas consecutivas a diferentes antimicrobianos y por diferentes mecanismos en el mismo paciente

Five consecutive adverse reactions to different antimicrobials and by different mechanisms in the same patient

Alberto Fica¹, Mónica Kyonen², Lily Acuña², Katherine Illanes¹ y Loreto Carrasco³

¹Servicio de Medicina, Hospital Base de Valdivia. Valdivia, Chile.

²Servicio de Farmacia, Hospital Base de Valdivia. Valdivia, Chile.

³Laboratorio de Histocompatibilidad, Hospital Base de Valdivia. Valdivia, Chile.

Sin conflictos de intereses.

Sin financiamiento.

Los autores han obtenido el consentimiento informado autorizando la publicación de imágenes e información personal del paciente

Recibido: 9 de marzo de 2026 / Aceptado: 25 de mayo de 2026

Resumen

Presentamos el caso de un paciente masculino de 38 años que ingresó por infecciones oportunistas asociadas a SIDA de reciente diagnóstico. Evolucionó con cinco reacciones adversas a diferentes antimicrobianos en forma secuencial: hiponatremia e injuria renal aguda por cotrimoxazol, hepatitis por tenofovir, alergia cutánea por primaquina, neutropenia por valganciclovir y una reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Algunas de estas reacciones adversas son excepcionales, como el DRESS por dapsona y la hepatitis por tenofovir. Dos eventos fueron graves y todos ellos obligaron a modificar las terapias y profilaxis. En tres casos, estas reacciones fueron consideradas con una causalidad definitiva de acuerdo a los criterios de la OMS y en dos como probable. El paciente evolucionó favorablemente a todas ellas.

Palabras claves: Reacción adversa a medicamentos; injuria hepática inducida por drogas; terapia antirretroviral; dapsona; cotrimoxazol; primaquina.

Abstract

We present the case of a 38-year-old male patient who was admitted for opportunistic infections associated with AIDS. He evolved with five adverse reactions to different antimicrobials in a sequential manner: hyponatremia and acute kidney injury due to cotrimoxazole, hepatitis due to tenofovir, skin rash secondary to primaquine, neutropenia by valganciclovir and a drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) related to dapsone. Some of these adverse reactions are exceptional, such as dapsone-related DRESS and hepatitis by tenofovir. Two events were serious and all of them required modification of therapies and prophylaxis. Three of these reactions were considered to have a definitive causality according to WHO criteria and two were considered probable. The patient evolved favorably to all of them.

Keywords: Adverse drug reaction; drug induced liver injury; anti-retroviral agents; dapsone; cotrimoxazole, primaquine.

Correspondencia a:

Alberto Fica
albertoficacubillos@gmail.com

Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) son respuestas dañinas e inesperadas a la administración de un fármaco, incluyendo diferentes antimicrobianos. Las RAM son frecuentes y ocurren en pacientes ambulatorios u hospitalizados, ocasionando morbimortalidad. Algunas son idiosincrásicas, no asociadas a la dosis como es el caso de las reacciones inmunomediadas, y otras dependen del momento o la dosis utilizada. Las RAM son pleomórficas y pueden expresarse como cuadros cutáneos, hematológicos, neurológicos, renales, metabólicos, hepáticos o de otros tipos y la polifarmacia favorece su aparición ya sea por suma de probabilidades, interacciones u otros mecanismos. Las RAM son más frecuentes en pacientes con infección VIH, asociadas a la terapia antirretroviral (TAR), antimicrobianos u otros fármacos¹. Es muy infrecuente que un mismo paciente presente múltiples RAM en un corto período y por diferentes mecanismos, como se observó en este caso. La causalidad de estos eventos se analizó mediante el algoritmo de la OMS y por recomendaciones de la literatura científica^{2,3}.

Caso clínico

Varón de 38 años ingresó por neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y citomegalovirus (CMV) con diagnóstico simultáneo de infección por VIH (recuento de linfocitos CD4 de 128 céls/mm³ y carga viral de 335.000 copias/mm³). Recibió tratamiento inicial con cotrimoxazol

forte (15 mg/kg/día de trimetoprima) y valganciclovir oral 900 mg cada 12 h. Siete días después de iniciar el tratamiento con cotrimoxazol, se detectó un aumento significativo de la creatinina plasmática (0,71 a 1,06 mg/dl) con hiponatremia (valor basal: 135 y luego 127 mEq/L), sin alteraciones del potasio ni edema. Esto motivó la sustitución de la terapia a primaquina 15 mg/día más clindamicina 600 mg cada 6 h IV, registrándose la primera RAM en este paciente. La hiponatremia se corrigió 72 h después de la suspensión y la creatinina a los 17 días (Tabla 1).

Posteriormente, se observó una segunda RAM, con un aumento de las transaminasas (> 5 veces el valor normal) 5 días después de iniciar la TAR con tenofovir-lamivudina-dolutegravir (TLD), aunque sin alteraciones en los niveles de bilirrubina. Esto también coincidió con 10 días de uso de heparina de bajo peso molecular, por lo que ambos compuestos se suspendieron. El trastorno tendió a normalizarse 5 días después de la suspensión (Tabla 1, Figura 1). Debido a lo infrecuente de las RAM a tenofovir y su inicio temprano, se asumió que esta RAM era secundaria a enoxaparina, por lo que se decidió reiniciar TLD 8 días después, observándose nuevamente una elevación de las transaminasas, lo que confirmó el papel de TLD en esta RAM. Los valores se normalizaron 3 días después de una nueva suspensión. Como tratamiento alternativo, se indicó abacavir-lamivudina con darunavir-cobicistat, evitando el uso de tenofovir y dolutegravir como posibles agentes implicados en la hepatitis. Se mantuvo una vigilancia activa de laboratorio para detectar la posible implicancia de lamivudina en esta RAM.

Tabla 1. Descripción de 5 RAM asociadas a diferentes compuestos antimicrobianos en un mismo paciente

Compuesto	RAM	Aparición de RAM en días	Score OMS de causalidad*	Gravedad	Mecanismo	Manejo	Evolución
Cotrimoxazol	Hiponatremia Falla renal aguda	+ 7	Definitiva 5 puntos Sin reexposición	Moderada	Dosis dependiente	Suspensión, reemplazo	Recuperación completa
Tenofovir	Hepatitis	+5	Probable** 4 puntos, con reexposición. Reexposición descartó rol de lamivudina. Enoxaparina fue clasificada como posible con 3 puntos	Moderada	Idiosincrático	Suspensión, reemplazo	Recuperación completa
Primaquina	Erupción cutánea	+11	Definitiva 5 puntos Sin reexposición	Moderada	Idiosincrático	Suspensión Antihistamínicos orales, sin reemplazo	Recuperación completa
Valganciclovir	Neutropenia	+ 14	Definitiva 5 puntos	Grave	Dosis dependiente	G-CSF, suspensión reinicio	Recuperación completa
Dapsona	DRESS	+18	Probable 4 puntos Sin reexposición	Grave	Idiosincrático	Suspensión, Costicosteroides	Recuperación completa

*Se aplica el siguiente cuestionario (un punto cada uno): *Secuencia temporal*: ¿El evento ocurrió después de la administración?; *Conocimiento previo*: ¿Está descrito en la literatura o ficha técnica?; *Desexposición*: ¿Mejoró el paciente al retirar el fármaco?; *Reexposición*: ¿Reapareció el evento al reiniciar el fármaco? (Si aplica); *Causas alternativas*: ¿Podría deberse a la enfermedad de base u otros medicamentos? (1 punto sino hay causa alternativa). *Score de causalidad OMS*: 5 puntos Definitiva; 4 puntos Probable; 3 puntos Posible; **El inicio precoz de esta RAM (5 días) no es coincidente con lo descrito en la literatura, lo que limitó asignarle el máximo puntaje.

a su similitud química con dapsona. El paciente fue dado de alta tras 4 semanas, con una recuperación progresiva del recuento de CD4 y el campo visual en los meses siguientes. El tratamiento ambulatorio con valganciclovir se monitorizó con hemogramas semanales, sin requerir G-CSF.

Discusión

Aunque cada una de las RAM descritas no es novedosa, la rápida sucesión de eventos asociados a diferentes compuestos y mecanismos en un corto período fue excepcional, generando una morbilidad prolongada, y desafíos diagnósticos y terapéuticos. En esta secuencia pudieron estar involucrados varios factores como interacciones farmacológicas, polifarmacia, un estado inflamatorio y susceptibilidad genética. Si bien se ha descrito la asociación de alelos específicos en los transportadores de la familia ABC (*ABCC10*) con la disfunción tubular renal por tenofovir, y el alelo HLAB*57:01 en reacciones graves a abacavir, no se identificaron asociaciones farmacogenómicas descritas para hepatitis por tenofovir^{4,6}. Tampoco se identificó una asociación entre reacciones cutáneas por primaquina y polimorfismos genéticos. Aun así, es posible que puedan existir susceptibilidades genéticas, muchas de ellas inexploradas. Las interacciones farmacológicas también pueden originar RAM, especialmente ante la concurrencia de TAR con inhibidores citocromales como ritonavir o cobicistat, y con otros fármacos que utilizan la misma vía metabólica, favoreciendo la toxicidad acumulativa. La inflamación es otro posible factor a considerar en RAM, dado que el aumento de citoquinas puede reducir la actividad enzimática de citocromos y transportadores, elevando las concentraciones plasmáticas y la duración de algunos fármacos^{7,8}. Tal es el caso de voriconazol en cuadros de infección aguda⁸. La afectación de diversos citocromos sugiere que múltiples fármacos podrían ver afectado su metabolismo. Sin embargo, este mecanismo explica más bien las RAM asociadas a mayores niveles plasmáticos, excluyendo las inmunomediadas, y se limita a compuestos metabolizados por esta vía. Cotrimoxazol no es un sustrato importante del sistema citocromal, por lo que no se ve afectado por inflamación aguda, desestimando un aumento de sus concentraciones con mayores efectos adversos. Asimismo, no parece haber una asociación entre la mielotoxicidad por ganciclovir y el estado inflamatorio.

La incidencia de hiponatremia alcanza 72% en pacientes que reciben >8 mg/kg/día de trimetoprima durante ≥ 72 h y sin comorbilidades cardíacas, renales o hepáticas al inicio. La incidencia de hiperpotasemia alcanza 32% en el mismo contexto, y la de daño renal presenta valores similares⁹. Estos fenómenos obligan a suspender cotrimoxazol, un fármaco fundamental en la profilaxis y/o tratamiento de diversas infecciones oportunistas en pacientes con VIH/SIDA. La recurrencia de estas complicaciones tras la reexposición es alta, llegando al 80%. Las terapias de desensibilización no son útiles debido al mecanismo dosis-respuesta implicado: un efecto diurético ahorrador de potasio¹⁰. Parece poco probable que la hiponatremia haya sido explicada por un síndrome de secreción inapropiada de ADH ya que no estaba presente al ingreso y la neumonía ya venía en resolución.

La incidencia de efectos adversos hepáticos (hepatitis, colestasis o un patrón mixto), conocida como DILI (*drug-induced liver injury*), es

rara, cercana a 2% con dolutegravir¹¹ y <1% en el caso de tenofovir o lamivudina¹²⁻¹⁴. La baja frecuencia de RAM hepáticas por tenofovir explica su uso extensivo en pacientes con hepatitis crónica por VHB. La frecuencia de un aumento en las transaminasas > 3 veces el valor normal es 4% en el caso de enoxaparina¹⁵. Como esta cifra es más alta que los valores reportados para las RAM relacionadas con la TAR utilizados en nuestro paciente, la hepatitis se relacionó inicialmente con heparina de bajo peso molecular. Sin embargo, la reexposición a TLD reactivó la participación de la TAR en la hepatitis. Luego, el uso posterior de lamivudina y dolutegravir sin alteraciones hepáticas nos permitió confirmar el papel causal exclusivo de tenofovir (reacción idiosincrática). Estos casos requieren la exclusión de otras causas como coinfecciones por virus hepatotropos o de la familia herpes, sífilis, agentes zoonóticos, consumo de alcohol, patología biliopancreática u otros fármacos.

Se han descrito reacciones cutáneas idiosincráticas debidas a primaquina en 10-50% de los pacientes con infección por VIH que utilizan este fármaco. Esta complicación aparece entre 10 y 12 días después de su inicio, como se observó en este caso^{16,17}.

La neutropenia asociada a ganciclovir (hasta 40%) o a su profármaco valganciclovir (hasta 24%) se desarrolla progresivamente, es más evidente hacia la segunda semana de tratamiento y es reversible tras su suspensión (mecanismo dosis-respuesta)^{18,19}. El uso de G-CSF permite mantener la terapia contra CMV. La interrupción de valganciclovir al alta, debido a toxicidad medular, favoreció la reactivación del CMV y el posterior desarrollo de retinitis unilateral. La suspensión de la terapia de mantenimiento estuvo condicionada al entorno rural del paciente y a la falta de acceso al seguimiento.

La RAM más grave que sufrió el paciente fue la reacción cutánea sistémica asociada a la dapsona, conocida como DRESS^{3,20}. El diagnóstico se basa en un sistema de puntuación (5 puntos) que utiliza información clínica y de laboratorio, y considera presencia de adenopatías, linfocitosis atípica, eosinofilia (1 punto si $700-1.499$ céls/mm³; 2 puntos si ≥ 1.500 céls/mm³), extensión y características del *rash*, compromiso hepático, pulmonar, renal o cardíaco y la exclusión de causas alternativas, como vasculitis e infecciones virales³. Es de ocurrencia rara (< 2%), sucede después de aproximadamente 4 semanas de tratamiento (en este caso, 18 días), se resuelve lentamente tras la suspensión del fármaco sospechoso (> 15 días) y su letalidad alcanza el 10%²⁰. Las reacciones de hipersensibilidad a dapsona se han asociado estrechamente con el genotipo HLA-B*13:01, el que se descartó en nuestro paciente^{5,6}.

El diagnóstico diferencial de un exantema generalizado es amplio e incluye etiologías infecciosas, autoinmunes y RAM. El inicio reciente de algunos medicamentos y la presencia de prurito, debe hacer sospechar una RAM (Tabla 2). En este caso, la polifarmacia y el riesgo de nuevas infecciones o reactivaciones hicieron más difícil aclarar su etiología, las que se presentaron de forma sucesiva en un corto periodo. Tres de las reacciones observadas no se relacionaron con la dosis ni la duración del tratamiento, y dos de ellas se asociaron con hepatitis. Por otro lado, la contraindicación al uso de cotrimoxazol y posteriormente dapsona dejó al paciente vulnerable a infecciones oportunistas. Este caso destaca la complejidad del manejo de RAM múltiples a antimicrobianos en un mismo individuo.

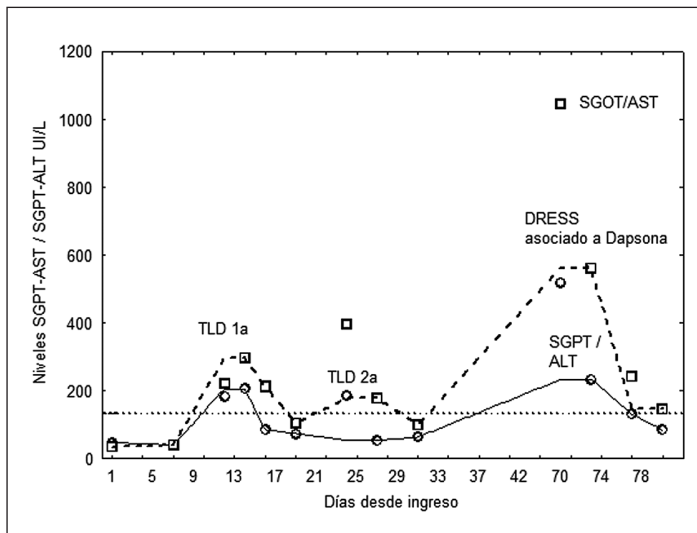


Figura 1. Niveles séricos de aspartato aminotransferasa (SGOT/AST) y alanina aminotransferasa (SGPT/ALT) durante la primera y la segunda hospitalización. La exposición (1a) y la reexposición (2a) a tenofovir-lamivudina-dolutegravir (TLD) se indican en el gráfico. A la derecha, se muestran los valores de SGOT/AST y SGPT/ALT observados durante el segundo ingreso con DRESS inducido por dapsona. Las curvas se ajustaron mediante suavizado de diagrama de dispersión ponderado localmente (Lowess) con el programa informático Statistica 8.0 StatSoft, Inc. La línea punteada horizontal indica valores séricos de transaminasas superiores a 5 veces el límite normal.



Figura 2. Exantema generalizado compatible con DRESS. Exantema (> 50% compromiso corporal) se acompañó de fiebre, linfadenopatías, leucocitosis, linfocitosis atípica, eosinofilia y hepatitis.

Once días después de iniciar el tratamiento con primaquina, presentó una tercera RAM, con lesiones papulares en el tórax y las extremidades superiores, sin prurito, y fiebre hasta 39,6°C. Se trató con suspensión de primaquina y antihistamínicos, con remisión completa (Tabla 1). No se observó afectación de mucosas, ni eosinofilia. Debido a la rápida mejoría pulmonar y a la RAM a primaquina, solo se mantuvo clindamicina para *P. jiroveci*. Se inició dapsona como profilaxis secundaria para *P. jiroveci* a 100 mg al día, tras confirmarse una actividad normal de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

Posteriormente, se observó una neutropenia progresiva (cuarta RAM), que comenzó al final de la fase de inducción con valganciclovir 900 mg dos veces al día, y que progresó durante la fase de mantenimiento (900 mg/día, nadir 500/ μ L). Se trató con una dosis de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), con una recuperación completa (Tabla 1). El tratamiento con valganciclovir se suspendió al alta debido a una carga viral indetectable, una mejoría completa de la afección pulmonar y la imposibilidad de monitorizar el recuento leucocitario o administrar filgrastim de forma ambulatoria debido a su condición rural.

El paciente fue dado de alta con dapsona y TAR, 40 días después del ingreso, con múltiples lesiones papulares, especialmente en las extremidades superiores, que respondieron favorablemente al uso de antihistamínicos.

Fue readmitido 3 semanas después debido a la progresión del exantema, esta vez reticular, purpúrico, no pruriginoso generalizado (> 50% de la superficie total) con descamación y afectación de pal-

mas y plantas, sin lesiones de mucosas (Figura 2). Se acompañó de diarrea, coluria, sensación febril. Las pruebas de laboratorio revelaron leucocitosis (18.810 céls/mm³) de predominio linfocítico (12.000 céls/mm³) con morfología atípica y eosinofilia leve (600 céls/mm³). Durante la evolución, se detectaron adenopatías submanibulares y supraclaviculares y hepatitis con aumento de las transaminasas y bilirrubina (Figura 1). Se suspendió dapsona y la TAR. Los hemocultivos fueron negativos y se descartó diarrea por *Clostridioides difficile*, sífilis, infección por parvovirus B19 y CMV. La puntuación de RegisCar2 arrojó 4 puntos (*rash* con edema y púrpura, linfocitosis atípica, adenopatías, compromiso hepático y exclusión de otras causas, descontándose un punto por ausencia de fiebre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$)³, estableciendo un diagnóstico probable de RAM con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) secundaria a dapsona (Tabla 1). El paciente recibió prednisona 0,5 mg/kg/día durante 5 días con una resolución lenta de las lesiones cutáneas y pruebas hepáticas. La tipificación HLA descartó la presencia del genotipo HLA-B*13:01. Durante su estancia, presentó un escotoma derecho, detectándose una retinitis por CMV con carga viral de 7.128 copias/mm³, junto con neutropenia y trombocitopenia, que fue tratada con valganciclovir con mejoría progresiva. La reintroducción de valganciclovir se acompañó de un nuevo evento de neutropenia moderada manejada con G-CSF y que se estabilizó en valores cercanos a 1.000/mm³ (Tabla 1). Se reinició la TAR con abacavir-lamivudina-dolutegravir que no provocó un nuevo episodio de hepatitis, descartándose el papel de lamivudina en el episodio previo. Se evitó el uso de darunavir debido

Tabla 2. Orientación diagnóstica en reacciones adversas a medicamentos con compromiso cutáneo

Componente	Características	Orientación estudio
Temporalidad	Después de una semana. Cuadros inmediatos sugieren mecanismo IgE mediado	Aclarar fecha introducción nuevos medicamentos. Notificar casos a sistema de farmacovigilancia y consultar posible rol causal.
Características rash	Habitualmente máculo papular y pruriginoso. Presencia de bulas indica cuadro grave (Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica: NET) Cuadros urticariales sugieren mecanismo IgE mediado. Compromiso palmo-plantar refuerza posibilidad RAM	Evaluar características, presencia bulas. No siempre hay prurito
Extensión rash	> 30% y buloso sugiere NET > 50% sugiere DRESS (sin bulas)	Evaluar extensión
Compromiso mucoso	RAM cutáneas con compromiso mucoso indican señal de alarma: por ejemplo, síndrome de Stevens-Johnson	Evaluar zona ocular, bucal, genitales y perianal
Fiebre	RAM cutáneas con fiebre indican señal de alarma: Stevens-Johnson, NET, DRESS	Documentar fiebre o sensación febril
Compromiso hematológico	Presencia leucocitosis, linfocitosis o linfocitosis atípica sugiere DRESS al igual que la presencia adenopatías	Buscar adenopatías en el examen físico
Compromiso hepático	Sugiere DRESS	Perfil mixto, hepático o colestásico en el laboratorio
Compromiso renal	Sugiere DRESS	
Diagnóstico diferencial	Las lesiones cutáneas no implican una RAM. Excluir otras causas según sospecha: dermatitis atópica, candidiasis, foliculitis, exantemas virales, sífilis, irritación por telas adhesivas. Enfermedades autoinmunes, escabiosis, etc.	Aplicar análisis causalidad OMS o de otros tipos. Consultar con profesionales de farmacovigilancia. Solicitar exámenes complementarios.

Referencias bibliográficas

- Peter J, Choshi P, Lehloenyia RJ. Drug hypersensitivity in HIV infection. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019; 19: 272-82. doi: 10.1097/ACI.0000000000000545
- Kyonen M, Folatre I, Lagos X, Vargas S. Comparación de dos métodos de evaluación de causalidad de sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM). 2003-2009. *Rev Méd Chile* 2015; 143: 880-6. doi: 10.4067/S0034-98872015000700009.
- Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J* 2023; 16: 100673. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100673.
- qMattevi VS, Tagliari CF. Pharmacogenetic considerations in the treatment of HIV. *Pharmacogenomics* 2017; 18: 85-98. doi: 10.2217/pgs-2016-0097.
- Zhang FR, Liu H, Irwanto A, Fu XA, Li Y, Yu GQ, et al. HLA-B*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med* 2013; 369: 1620-8. doi: 10.1056/NEJMoa1213096.
- Satapompong P, Pratoomwun J, Rerknimitr P, Klaewsongkram J, Nakkam N, Rungrotmongkol T, et al. HLA-B*13:01 is a predictive marker of dapsone-induced severe cutaneous adverse reactions in Thai patients. *Front Immunol* 2021; 12: 661135. doi: 10.3389/fimmu.2021.661135.
- Stanke-Labesque F, Gautier-Veyret E, Chhun S, Guilhaumou R. Inflammation is a major regulator of drug metabolizing enzymes and transporters: Consequences for the personalization of drug treatment. *Pharmacol Ther* 2020; 215: 107627. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107627.
- Bakir Ekinci P, Kara E, Er AG, Pinar A, Inkaya AC, Demirkan K, et al. Effect of inflammation on voriconazole levels in patients with invasive pulmonary aspergillosis. *J Infect Dev Ctries* 2024; 18: 1617-24. doi: 10.3855/jidc.19290
- Tsapepas D, Chiles M, Babayev R, Rao MK, Jaitly M, Salerno D, et al. Incidence of hyponatremia with high-dose trimethoprim-sulfamethoxazole exposure. *Am J Med* 2016; 129: 1322-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.07.012.
- Zietse R, Zoutendijk R, Hoorn EJ. Fluid, electrolyte and acid-base disorders associated with antibiotic therapy. *Nat Rev Nephrol* 2009; 5: 193-202. doi: 10.1038/nrneph.2009.17.
- Surgers L, Lacombe K. Hepatotoxicity of new antiretrovirals: a systematic review. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013; 37: 126-33. doi: 10.1016/j.clinre.2013.02.008.
- Ann H, Lee YS, Kim YS, Jung SI, Lee SH, Lee CS, et al. Safety and effectiveness analysis of Kivexa® (lamivudine/abacavir sulfate) in human immunodeficiency virus infected Korean patients. *Infect Chemother* 2019; 51: 150-60. doi: 10.3947/ic.2019.51.2.150.
- Anwikar SR, Bandekar MS, Smrati B, Pazare AP, Tatke PA, Kshirsagar NA. HAART induced adverse drug reactions: a retrospective analysis at a tertiary referral health care center in India. *Int J Risk Saf Med* 2011; 23: 163-9. doi: 10.3233/JRS-2011-0532.
- Thuppal SV, Wanke CA, Noubary F, Cohen JT, Mwamburi M, Oriapdickal AC, et al. Toxicity and clinical outcomes in patients with HIV on zidovudine and tenofovir based regimens: a retrospective cohort study. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015; 109: 379-85. doi: 10.1093/trstmh/trv016.
- Watkins PB, Desai M, Berkowitz SD, Peters G, Horsmans Y, Larrey D, et al. Evaluation of drug-induced serious hepatotoxicity (eDISH):

- application of this data organization approach to phase III clinical trials of rivaroxaban after total hip or knee replacement surgery. *Drug Saf* 2011; 34: 243-52. doi: 10.2165/11586600-000000000-00000.
16. Koga M, Suganuma A, Kikuchi T, Yoshimura Y, Shoji K, Kobayashi I, et al. Primaquine plus clindamycin as a promising salvage therapy for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: A retrospective analysis in Japanese patients. *J Infect Chemother* 2021; 27: 924-8. doi: 10.1016/j.jiac.2021.03.001.
17. Toma E, Fournier S, Poisson M, Morisset R, Phaneuf D, Vega C. Clindamycin with primaquine for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Lancet* 1989; 1: 1046-8. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92446-x.
18. Ahmed A. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets* 2011; 11: 475-503. doi: 10.2174/187152611797636640.
19. Mondaca R, Fica A, Delama I, Olivares F, Navarrete M. Cytomegalovirus infection in AIDS patients. An illustrative case series. *Rev Med Chil* 2020; 148: 778-86. doi: 10.4067/S0034-98872020000600778.
20. Lorenz M, Wozel G, Schmitt J. Hypersensitivity reactions to dapsone: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2012; 92: 194-9. doi: 10.2340/00015555-1268.