

Revisando la receta

Parte II: Aplicaciones clínicas y experiencias reales en farmacología médica.

Israel Quiroga

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v2i9.4>. Ciudad de México

Resumen

Esta segunda parte de la revisión analiza las interacciones farmacológicas a partir de casos clínicos reales y experiencias educativas de médicos en ejercicio. Se describen sinergismos no deseados, inhibiciones enzimáticas, inducción metabólica, toxicidad fuera del blanco terapéutico y reacciones adversas asociadas a la velocidad de administración. Además, se integran reflexiones de profesionales que reconocen cómo el conocimiento farmacológico ha transformado su práctica.

El artículo destaca la importancia de aplicar el razonamiento farmacológico en escenarios clínicos diversos, especialmente en pacientes polimedicados o en contextos de urgencia médica.

Palabras clave:

casos clínicos; farmacología clínica; farmacovigilancia; interacciones medicamentosas; prescripción segura; farmacocinética; educación médica.

Abstract

This second part of the review analyzes drug-drug interactions based on real-life clinical cases and the educational experiences of practicing physicians. Unwanted synergisms, enzyme inhibition, metabolic induction, off-target toxicity, and adverse effects due to the speed of administration, such as "red man" syndrome, are described. It also includes reflections from professionals who recognize how pharmacological knowledge has transformed their practice.

The article highlights the importance of applying pharmacological reasoning in diverse clinical scenarios, especially in patients taking multiple medications or in medical emergency settings.

Keywords:

Clinical cases; clinical pharmacology; pharmacovigilance; drug interactions; safe prescribing; ADME; CYP450; medical education.

Departamento de ciencias de la vida y de la salud, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, 13 Poniente No. 1927, Barrio de Santiago, Puebla 72410, México

*Autor de Correspondencia. israel.quiroga@upaep.mx

Introducción recapitulativa – Parte II

En la primera parte de esta revisión se presentaron los fundamentos conceptuales que rigen la acción de los fármacos en el organismo, incluyendo los principios de farmacodinamia, farmacocinética, metabolismo enzimático y mecanismos de interacción farmacológica. Se abordaron también fenómenos como el sinergismo terapéutico, la especificidad de blanco farmacológico, la potencia relativa, la inducción e inhibición enzimática (particularmente a nivel del sistema CYP450), así como los efectos derivados de la interacción entre medicamentos y alimentos.

Esta segunda parte se enfoca en el análisis de casos clínicos relatados por médicos en ejercicio profesional que ilustran la aplicación práctica de los conceptos previamente abordados, tanto en contextos hospitalarios como ambulatorios. A través de estos escenarios se evidencia cómo la falta de reconocimiento de ciertas interacciones puede comprometer la seguridad del paciente, mientras que una interpretación adecuada del perfil farmacológico contribuye a prevenir errores terapéuticos, optimizar los tratamientos y reducir la iatrogenia.

Además, se incluyen reflexiones de médicos en formación que, tras haber cursado un programa de actualización en farmacología clínica, comparten cómo la integración de estos conocimientos ha transformado su práctica cotidiana. Estos testimonios no solo enriquecen el enfoque clínico del artículo, sino que también destacan la relevancia de integrar la farmacología como una herramienta fundamental en la toma de decisiones médicas.

Agonistas, antagonistas y potencia: claves de la acción farmacológica.

En la primera parte se explicó que un agonista es una sustancia capaz de unirse a un receptor y desencadenar su actividad, simulando el efecto de una molécula endógena, como una hormona o un neurotransmisor ⁽¹⁾.

En contraste, los antagonistas también se unen al receptor, pero sin activarlo; su función es impedir su activación por parte de los agonistas, ya sean endógenos o exógenos². Evitando el uso de los términos “bloquear” e “inhibir”, los cuales se usan según el tipo de blanco farmacológico al que se refieren.

En contraste, los antagonistas también se unen al receptor, pero sin inducir su respuesta; su función es evitar la activación por parte de los agonistas, tanto endógenos como exógenos. Ejemplos importantes son:

1. Flumazenil, empleado para revertir los efectos de las benzodiazepinas en casos de sobredosis ⁽²⁾.
2. Naloxona y naltrexona, utilizadas en el tratamiento de sobredosis por opioides y, en el caso de esta última, también en el tratamiento del alcoholismo ⁽³⁻⁵⁾.

Es importante señalar que, en la mayoría de los casos, la unión entre un fármaco y su blanco farmacológico es transitoria: el fármaco permanece unido el tiempo suficiente para ejercer su efecto, pero eventualmente se disocia ⁽⁶⁾. La afinidad con la que un fármaco interactúa con su blanco molecular determina, en gran medida, la intensidad del efecto biológico. Esta característica se asocia con el concepto de potencia farmacológica, en el cual una mayor potencia implica una menor dosis necesaria para alcanzar el efecto terapéutico deseado ⁽⁷⁾.

A menor dosis, también se disminuye la probabilidad de que el fármaco se una a blancos no deseados, lo que reduce los efectos adversos asociados a su acción sobre sitios no terapéuticos, fenómeno conocido como “toxicidad fuera del blanco terapéutico” ⁽⁸⁾. Por ello, tanto la potencia como la dosis administrada son claves para asegurar un margen de seguridad adecuado. En particular, la potencia relativa sobre el receptor terapéutico primario tiene una mayor relevancia clínica que la potencia absoluta frente a otros receptores secundarios.

Cuando el problema no es el fármaco, sino su blanco equivocado.

Existe un canal de potasio en el corazón denominado Kv11.1, codificado por el gen KCNH2, más conocido como hERG (human Ether-à-go-go Related Gene) ⁽⁹⁾. Este canal desempeña un papel crucial en la fase de repolarización del potencial de acción cardíaco, es decir, en el “reseteo” eléctrico del miocardio después de cada contracción. Diversos fármacos, incluso aquellos que no fueron diseñados para ello, pueden bloquear de manera inadvertida estos canales. Cuando eso ocurre, el corazón puede entrar en ritmos anormales, algunas de ellas potencialmente mortales ⁽¹⁰⁾. A este tipo de efecto se le conoce como toxicidad fuera del blanco terapéutico: ocurre cuando el fármaco interacciona con un blanco farmacológico no previsto, comprometiendo la seguridad del paciente al afectar una proteína que no era su objetivo principal.

Este fue el caso de una mujer de 35 años que llegó a urgencias, traída por su esposo, quien refería que ella había comenzado a comportarse de forma extraña: agresiva, desorientada y convencida de que tenía el poder de controlar el clima. Coincidentemente, en ese momento el volcán Popocatepetl se encontraba muy activo, y la paciente aseguraba ser la responsable de dicha actividad volcánica. La paciente no tenía antecedentes médicos de importancia, salvo un diagnóstico reciente de depresión por el cual tomaba imipramina, un antidepresivo tricíclico. A su ingreso se reportó frecuencia cardíaca de 120 latidos por minuto y presión arterial de 100/50 mmHg, además de una arritmia en el electrocardiograma. Los estudios de imagen no mostraron alteraciones, pero los laboratorios revelaron una leucocitosis significativa. Ante la sospecha de infección urinaria, se le practicó un examen general de orina que confirmó la presencia de bacterias.

En ese momento se tomaron varias decisiones clínicas: se administró haloperidol vía intravenosa para controlar el episodio psicótico agudo, se prescribió ciprofloxacino como antibiótico y se mantuvo el tratamiento con imipramina, además

de indicar haloperidol vía oral por 7 días. Sin embargo, tres días después la paciente regresó con nuevos y alarmantes síntomas: ansiedad intensa, temblor incontrolable, insomnio, agitación motora constante, erupciones cutáneas, ideación suicida, taquicardia y arritmia. Fue diagnosticada con acatisia, caracterizada por intensa inquietud motora y mental. El equipo de psiquiatría determinó que los síntomas (psicosis, arritmia, acatisia) derivaban de la interacción entre imipramina, haloperidol y ciprofloxacino. Este último inhibe CYP1A2 ^(11,12), aumentando las concentraciones de imipramina; además, imipramina y haloperidol pueden prolongar el intervalo QT al afectar los canales hERG, mientras que el haloperidol potencia la acatisia en presencia de otros psicofármacos ⁽¹³⁾.

El tratamiento fue replanteado por completo: se suspendieron imipramina, haloperidol y ciprofloxacino. Se cambió el antibiótico a ceftriaxona^(11,12), y se instauró el manejo sintomático dirigido a controlar la ansiedad y prevenir nuevos episodios psicóticos. Al día siguiente, la paciente mostró una clara mejoría: frecuencia cardíaca normal, presión arterial dentro de rangos normales, mejora del estado de ánimo y resolución de los síntomas neurológicos. Este caso ilustra que la toxicidad fuera del blanco no siempre es producto de errores de dosificación o de un fármaco “malo”. Con frecuencia se origina por la falta de integración entre especialidades, el desconocimiento de las interacciones farmacológicas, y de la ignorancia de los blancos no deseados que muchos fármacos pueden afectar. Reconocer estos mecanismos es crucial para garantizar la seguridad del paciente.

Dominar el ADMET: Clave para evitar interacciones mortales.

La eficacia de un fármaco requiere que la molécula activa alcance su diana farmacológica, proceso determinado por su capacidad para superar barreras fisiológicas⁽¹⁴⁾. La forma farmacéutica (aerosol, tableta, cápsula, ungüento, etc.) y la vía de administración (oral, cutánea, intramuscular, intravenosa, entre otras) condicionan la eficacia del tratamiento, ya que determinan el perfil concentración-tiempo

en plasma⁽¹⁵⁾. Por ejemplo, la administración intravenosa produce concentraciones plasmáticas máximas inmediatas al ingresar directamente al torrente sanguíneo, mientras que la vía oral presenta una latencia hasta el pico y una biodisponibilidad sistémica frecuentemente reducida (16). Estas diferencias se explican por los procesos farmacocinéticos conocidos como ADME: Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación.

En el caso de la administración oral, el fármaco debe atravesar las membranas de los enterocitos en el intestino para alcanzar la circulación sistémica. Las moléculas lipofílicas, al ser solubles en lípidos y poco en agua, atraviesan con facilidad las membranas celulares mediante difusión pasiva; en contraste, las hidrofílicas requieren sistemas de transporte específicos debido a su baja permeabilidad lipídica. En realidad, muchos fármacos enfrentan sistemas de exclusión activa como las bombas de eflujo, siendo la más conocida la glucoproteína-P (P-gp), que limitan su absorción⁽¹⁴⁾. Una vez absorbido, el fármaco puede distribuirse en tejidos, experimentar biotransformación en otras moléculas (metabolismo) o eliminarse, lo que provoca una disminución progresiva de sus niveles plasmáticos ^(15,17).

Una vez que un fármaco ha alcanzado la circulación sistémica, la distribución tisular depende del flujo sanguíneo, la permeabilidad capilar y la unión a proteínas plasmáticas, siendo solo la fracción libre farmacológicamente activa ⁽¹⁸⁾. Una forma de estimar qué tan ampliamente se distribuye un fármaco en el organismo es mediante el volumen aparente de distribución (Vd) ⁽¹⁷⁾. Un Vd elevado (por ejemplo, mayor a 2 L/kg) sugiere que el fármaco se acumula extensamente en los tejidos, especialmente en compartimentos lipofílicos, lo cual puede prolongar la vida media del fármaco y, en algunos casos, incrementar el riesgo de toxicidad ⁽¹⁷⁾.

En el acrónimo ADMET, la “T” alude a la toxicidad, es decir, la capacidad de un compuesto para producir reacciones adversas ⁽¹⁹⁾. En realidad, toda molécula exógena —lo que llamamos un xenobiótico— posee el potencial de ser tóxica

⁽²⁰⁾. El metabolismo, central en la detoxificación de xenobióticos, facilita la excreción mediante la transformación de moléculas lipofílicas en metabolitos hidrofílicos. La primera fase está mediada principalmente por un conjunto de enzimas llamadas citocromo P450 (CYP). Entre estas, CYP3A4 y CYP2C9 destacan por su relevancia clínica, ya que participan en el metabolismo de más del 60 % de los fármacos comercializados^(21,22). La saturación de estas vías, frecuente en polifarmacia, es un mecanismo subyacente a numerosas interacciones farmacológicas graves. Por ello, comprender las rutas metabólicas es crucial para anticipar y prevenir interacciones farmacológicas potencialmente peligrosas.

Durante la práctica clínica de uno de mis estudiantes, se atendió a un paciente adulto mayor con hipertensión arterial y reemplazo valvular aórtico que ingresó por sangrado de tubo gastrointestinal. Se identificó el uso concomitante de warfarina y trimetoprim-sulfametoxazol como parte del tratamiento de una infección del tracto urinario. Esta combinación produjo un incremento significativo del INR, lo que implica un riesgo elevado de sangrado clínicamente significativo, tal como se evidenció en este caso. La interacción farmacológica se explica porque el antibiótico inhibe el metabolismo hepático de warfarina (CYP2C9) ⁽²³⁾ y desplaza su unión a proteínas plasmáticas, aumentando la fracción libre del fármaco, y con ello su forma activa en circulación. El manejo consistió en suspender el antibiótico, administrar vitamina K y ajustar la dosis de warfarina. Este caso ilustra como antibióticos de uso común pueden generar interacciones clínicamente relevantes en pacientes polimedicados.

En otro caso, un hombre de 19 años con epilepsia controlada mediante levetiracetam presentó convulsiones tras ingerir alcohol y fue hospitalizado. El médico de guardia le administró fenitoína en dosis de impregnación (1400 mg) y de omeprazol IV “por protocolo”; sin considerar que el omeprazol es un inhibidor las enzimas CYP2C19 y CYP2C9 ⁽²⁴⁾ implicadas en el metabolismo de la fenitoína ⁽²⁵⁾. Durante la hospitalización desarrolló hipotensión

arterial, bradicardia asociadas a un bloqueo auriculoventricular (grado no especificado en el registro clínico), ataxia cerebelosa y alteración del estado mental, manifestaciones compatibles con toxicidad por fenitoína. El cuadro se resolvió al suspender ambos fármacos. Este caso ilustra cómo la inhibición enzimática puede potenciar los efectos tóxicos de un medicamento y resalta la necesidad de integrar la farmacología clínica al análisis crítico de la práctica médica.

No solo inhibir, también inducir: el metabolismo como doble filo.

Es importante recordar que la unión de los fármacos a sus blancos terapéuticos, por lo general, es transitoria ⁽⁶⁾. Esto implica que, en cualquier momento, un fármaco puede disociarse y otro ocupar su lugar, especialmente cuando hay muchos fármacos circulando simultáneamente. Esta competencia se rige por simple probabilidad estadística: a mayor cantidad de fármacos en el medio, mayor la probabilidad de desplazamiento, lo que puede aumentar el efecto de alguno de ellos. Por esta razón, tanto la dosis como la vía de administración son factores determinantes para alcanzar la concentración terapéutica, es decir, la cantidad necesaria de fármaco para lograr el efecto deseado sin inducir toxicidad. Cuando este equilibrio se altera —ya sea por metabolismo acelerado, interacciones o mala absorción— se pueden producir fallos terapéuticos, como se muestra en el siguiente caso clínico:

Una paciente de 23 años ingresó al Servicio de Urgencias por astenia, adinamia y sangrado de encías. Los estudios reportaron una pancitopenia severa y una leucocitosis mayor a 200,000 células/ μ L, con el 86% de blastos. Con lo anterior se hizo el diagnóstico de leucemia aguda de novo, y se inició tratamiento con dexametasona a 10 mg/m² vía subcutánea como parte de una ventana esteroidea. A las 36 horas del inicio del tratamiento, la paciente presentó crisis convulsivas, que fueron tratadas inicialmente con diazepam intravenoso, y se instauró mantenimiento con fenitoína intravenosa a 300 mg/día. Sin embargo, al persistir las convulsiones, se aumentó la dosis a 400 mg/día. A pesar del ajuste de dosis, presentó un nuevo episodio, por

lo que se añadió levetiracetam intravenoso a 1000 mg/día, con lo que finalmente se logró el control del estado epiléptico. Paralelamente, se observó una pobre respuesta a la citorreducción leucocitaria con dexametasona, lo cual resultaba inesperado.

Una tomografía computarizada de cráneo realizada a las 96 horas no evidenció alteraciones. Al revisar el caso, se identificó una probable interacción farmacológica: tanto la dexametasona como la fenitoína son inductores enzimáticos del CYP2C9^(26,27), lo que pudo haber acelerado su propio metabolismo y disminuido sus concentraciones plasmáticas. En otras palabras, aunque las dosis administradas eran adecuadas, las concentraciones plasmáticas de fenitoína y dexametasona se mantenían por debajo de la concentración mínima efectiva (CME), debido a la inducción enzimática del CYP2C9. Esto explicaría la persistencia de las crisis convulsivas y la limitada respuesta al tratamiento con esteroides. El cambio a levetiracetam, fármaco que no induce CYP2C9 ⁽²⁸⁾, permitió controlar las crisis y confirmó que la interacción farmacocinética era la causa principal. Tras suspender la fenitoína, se retomó con éxito la ventana esteroidea.

El caso se empleó como herramienta de retroalimentación con médicos en formación, enfatizando la relevancia de identificar interacciones farmacológicas y su impacto clínico. Comprender los procesos farmacocinéticos permite optimizar tratamientos y prevenir reacciones adversas, especialmente en pacientes hospitalizados con tratamientos múltiples. La difusión anónima de estos casos en cursos de farmacología clínica fortalece la formación crítica y segura del personal de salud.

Reacciones adversas y el papel del tiempo de infusión y eliminación de un fármaco: el caso del síndrome de “hombre rojo”.

Las interacciones farmacológicas no dependen únicamente de las propiedades químicas de los medicamentos, sino también de factores clínicos como la velocidad de infusión y el número de fármacos administrados de forma concomitante ⁽²⁹⁾. Un ejemplo ilustrativo es el síndrome de “hombre rojo”, una reacción anafilactoide

relacionada con la administración rápida de vancomicina a velocidad inadecuada⁽³⁰⁾. Un caso particularmente relevante fue reportado en un paciente masculino de 8 años, con diagnóstico de encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), lo que condicionó una estancia hospitalaria prolongada, quien desarrolló dicho síndrome posterior a la administración de vancomicina vía intravenosa como parte del tratamiento para neumonía asociada a ventilación mecánica. Durante su hospitalización, el paciente recibió múltiples fármacos de alta vigilancia, y en cinco ocasiones se reportaron reacciones adversas ante el comité de farmacovigilancia del hospital. El evento más crítico fue la aparición del síndrome de “hombre rojo”, también conocido como “Síndrome del enrojecimiento por vancomicina”, posterior a la infusión rápida. La reacción, caracterizada por eritema facial, prurito y exantema cutáneo, lo que obligó a suspender el tratamiento y modificar las pautas de administración. Este caso subraya la importancia de conocer no solo las interacciones farmacodinámicas entre principios activos, sino también las variables clínicas que pueden afectar la respuesta farmacológica, como la vía y velocidad de administración. La participación activa del comité de farmacovigilancia permitió corregir la práctica y reforzar las medidas de prevención en pacientes con múltiples fármacos de riesgo.

Reflexiones finales: la farmacología como herramienta crítica y humanista.

La enseñanza de la farmacología clínica en el contexto de un curso para profesionales en ejercicio no solo se traduce en la adquisición de conceptos o habilidades técnicas. Se convierte en un punto de inflexión: una toma de conciencia sobre la magnitud del impacto que cada decisión terapéutica puede tener en la vida de un paciente. Así lo expresaron quienes cursaron esta experiencia formativa, al destacar cómo esta disciplina dejó de ser una teoría abstracta para transformarse en una herramienta cotidiana, aplicada tanto en decisiones urgentes como en el seguimiento domiciliario de enfermedades crónicas.

Uno de los aprendizajes reiterativos fue la necesidad de anticipar y prevenir interacciones farmacológicas, ajustando tratamientos con lógica clínica y respaldo científico, para reducir los riesgos y optimizar resultados. Comprender a fondo los principios de ADMET, los mecanismos de inhibición enzimática, y las interacciones con alimentos y otros fármacos permitió a muchos participantes replantear su forma de prescribir. Como señalaron algunos de ellos, el conocimiento adquirido los motiva ahora a verificar incluso las interacciones más sutiles, a prestar mayor atención a las condiciones fisiopatológicas del paciente (como daño renal o hepático), y a buscar siempre la opción terapéutica más segura.

Asimismo, se destacó el valor del pensamiento crítico y el acceso a fuentes de información confiables como pilares para una práctica clínica más consciente. Algunos médicos reconocieron que antes no daban importancia suficiente al sistema de farmacovigilancia disponible en sus hospitales, pero hoy comprenden que reportar una reacción adversa puede representar la diferencia entre preservar la seguridad del paciente o incurrir en una iatrogenia prevenible.

Finalmente, esta experiencia despertó un renovado interés por la investigación, la búsqueda de evidencia y la integración de la farmacología con otras áreas del conocimiento médico. Para muchos, esta asignatura dejó de ser solo una herramienta de consulta, para convertirse en una brújula ética que orienta su práctica diaria. Tal como lo expresó una de las participantes: “Ahora siento que es una enmienda con lo que he aprendido en el curso: aportar conocimientos y aptitudes para optimizar el tratamiento farmacológico de nuestros pacientes... y seguir concientizando al recurso en salud que formamos de la importancia de esta materia.”

Agradecimientos:

A manera de dedicatoria:

Este trabajo está dedicado a quienes, con preguntas, dudas, reflexiones y casos reales, hicieron de este curso una experiencia profundamente humana: mis estudiantes médicos en formación continua.

Gracias por su compromiso, por compartir con generosidad los retos de su práctica clínica, y por recordar —con cada intervención, cada caso, cada reflexión escrita— que la farmacología no es solo ciencia, sino también cuidado, juicio ético y responsabilidad hacia la vida del otro.

Cada interacción discutida, cada efecto adverso analizado, cada decisión revisada en clase, fue también una oportunidad para aprender juntos que detrás de cada medicamento hay, una historia, una persona, una posibilidad de sanar... o de prevenir el daño.

A ustedes, que han hecho de este curso una experiencia viva y transformadora, mi más sincero reconocimiento.

Referencias

- Landry Y, Gies JP. Drugs and their molecular targets: an updated overview. *Fundam Clin Pharmacol*. 2008;22(1):1-18.
- Votey SR, Bosse GM, Bayer MJ, Hoffman JR. Flumazenil: a new benzodiazepine antagonist. *Ann Emerg Med*. 1991;20(2):181-8.
- van Dorp EL, Yassen A, Dahan A. Naloxone treatment in opioid addiction: the risks and benefits. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6(2):125-32.
- Sinclair JD. Evidence about the use of naltrexone and for different ways of using it in the treatment of alcoholism. *Alcohol Alcohol*. 2001;36(1):2-10.
- Opheim A. Treatment with extended-release naltrexone: Risk of relapse to addictive substances and need of treatment duration in opioid dependent patients. Bergen: University of Bergen; 2025.
- Ohlson S. Designing transient binding drugs: a new concept for drug discovery. *Drug Discov Today*. 2008;13(9):433-9.
- Di L, Kerns EH. Drug-like properties: concepts, structure design and methods from ADME to toxicity optimization. Academic press; 2015.
- Lin A, Giuliano CJ, Palladino A, John KM, Abramowicz C, Yuan ML, et al. Off-target toxicity is a common mechanism of action of cancer drugs undergoing clinical trials. *Sci Transl Med*. 2019;11(509):eaaw8.
- Sanguinetti MC. Kv11. 1 (hERG1) Channels and Cardiac Arrhythmia. En: *Heart Rate and Rhythm: Molecular Basis, Pharmacological Modulation and Clinical Implications*. Cham: Springer International Publishing; 2023. p. 255-74.
- Recanatini M, Poluzzi E, Masetti M, Cavalli A, De Ponti F. QT prolongation through hERG K⁺ channel blockade: current knowledge and strategies for the early prediction during drug development. *Med Res Rev*. 2005;25(2):133-66.
- Ogu CC, Maxa JL. Drug interactions due to cytochrome P450. *Bayl Univ Med Cent Proc*. 2000;13(4):421-3.
- Ayano G. Psychotropic medications metabolized by cytochromes P450 (CYP1A2) enzyme and relevant drug interactions: Review of articles. *Austin J Pharmacol Ther*. 2016;4(2):1085.
- Tiwari P, Panik R, Bhattacharya A, Ahirwar D, Chandy A. Evidences of possible side effects of neuroleptic drugs: A systematic review. *Asian Pac J Reprod*. 2012;1(4):330-6.
- Wanat K. Biological barriers, and the influence of protein binding on the passage of drugs across them. *Mol Biol Rep*. 2020;47(4):3221-31.
- Benet LZ. Effect of route of administration and distribution on drug action. *J Pharmacokinet Biopharm*. 1978;6:559-85.
- Cashman J. Routes of administration. En: *Clinical pain management: Acute Pain*. London: Taylor Francis Group; 2008. p. 201-16.
- Benet LZ, Kroetz D, Sheiner L, Hardman J, Limbird L. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, metabolism, and elimination. En: *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 1996. p. e27.
- M. PJ, Leggas M. Chapter 7 - Drug Distribution. En: *Pharmacology*. Academic Press; 2009. p. 113-29.
- Priyadarshane M, Mahto U, Das S. Mechanism of toxicity and adverse health effects of environmental pollutants. En: *Microbial biodegradation and bioremediation*. Elsevier; 2022. p. 33-53.
- Burcham PC. An introduction to toxicology. London: Springer; 2014.
- Guengerich FP. Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. *AAPS J*. 2006;8(1):E101-11.
- Guengerich FP. Cytochrome p450 and chemical toxicology. *Chem Res Toxicol*. 2007;21(1):70-83.
- Wen X, Wang JS, Backman JT, Laitila J, Neuvonen PJ. Trimethoprim and sulfamethoxazole are selective inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, respectively. *Drug Metab Dispos*. 2002;30(6):631-5.

24. Shirasaka Y, Sager JE, Lutz JD, Davis C, Isoherranen N. Inhibition of CYP2C19 and CYP3A4 by omeprazole metabolites and their contribution to drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 2013;41(7):1414-24.
25. Franco V, Perucca E. CYP2C9 polymorphisms and phenytoin metabolism: implications for adverse effects. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(8):1269-79.
26. Gerbal-Chaloin S, Pascussi JM, Pichard-Garcia L, Daujat M, Waechter F, Fabre JM, et al. Induction of CYP2C genes in human hepatocytes in primary culture. *Drug Metab Dispos.* 2001;29(3):242-51.
27. Hung CC, Lin CJ, Chen CC, Chang CJ, Liou HH. Dosage recommendation of phenytoin for patients with epilepsy with different CYP2C9/CYP2C19 polymorphisms. *Ther Drug Monit.* 2004;26(5):534-40.
28. Nicolas JM, Collart P, Gerin B, Mather G, Trager W, Levy R, et al. In vitro evaluation of potential drug interactions with levetiracetam, a new antiepileptic agent. *Drug Metab Dispos.* 1999;27(2):250-4.
29. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Obach RS, Greenblatt DJ. Drug metabolism and drug interactions: application and clinical value of in vitro models. *Curr Drug Metab.* 2003;4(5):423-59.
30. Levy M, Koren G, Dupuis L, Read SE. Vancomycin-induced red man syndrome. *Pediatrics.* 1990;86(4):572-80.