



TEMA DE REVISIÓN REVIEW PAPER

Modificaciones fisiológicas en el embarazo

Resumen

Presentamos una revisión actualizada acerca de los modificaciones y la adaptación del organismo materno al embarazo, haciendo énfasis en las repercusiones sobre las complicaciones a que está expuesta la madre gestante. Igualmente, consideramos la necesidad de conocer dichas modificaciones, pues nos brindan el sustento para hacer el ajuste terapéutico, en caso haya necesidad de administrar medicamentos y drogas durante el embarazo.

Palabras clave: Modificaciones fisiológicas, embarazo, transferencia placentaria.

Physiologic modifications during pregnancy

ABSTRACT

We present an updated review on the modifications and adaptation of the maternal organism to pregnancy, emphasizing their repercussions on complications during pregnancy. We also consider to know these modifications for therapeutic adjustments in case we need to administer medicines and drugs during the pregnancy.

Key words: Physiological modifications, pregnancy, placental transfer.

La evolución favorable del embarazo requiere de una adaptación del organismo materno, las modificaciones fisiológicas que de una u otra forma pueden contribuir a que se presenten ciertas complicaciones, como por ejemplo las infecciones durante el embarazo.

Las modificaciones principales las estudiamos a continuación.

1. MODIFICACIONES EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y LA GANANCIA DE PESO

Se ha estudiado que el promedio de peso ganado durante el embarazo es 12,5 kg; este nivel de ganancia está asociado con resultado reproductivo óptimo en mujeres saludables.

En la tabla 1 presentamos los porcentajes que corresponden a diferentes componentes, como el peso del feto -que representa 27% del total del peso ganado por la madre-; al líquido amniótico le corresponde 6% y a la placenta 5%. El resto corresponde al incremento del tejido materno en útero, mamas, tejido adiposo, volumen sanguíneo y líquido extracelular ⁽¹⁻⁴⁾.

Manuel Purizaca¹

¹Profesor Principal de Gineco-Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Piura, Doctor en Medicina, Maestro Peruano de Obstetricia y Ginecología

Conflictos de interés: El autor declara no mantener conflictos de interés con personas o instituciones involucradas.

Correspondencia:

Dr. Manuel Purizaca Benites

Lima 819, Piura

Correo electrónico: manuel_purizaca@hotmail.com

Rev Per Ginecol Obstet. 2010;56:57-69.

Aproximadamente, 5% del total del peso ganado ocurre en las 10 a 13 semanas del embarazo; el resto es ganado a lo largo del segundo y tercer trimestres, con una tasa promedio de 0,450 kg por semana.

La Organización Mundial de la Salud, en un estudio sobre antropometría materna y resultado del embarazo, concluyó que el peso al nacer de 3,1 a 3,6 kg (media de 3,3 kg) estuvieron asociados a resultado fetal y materno óptimos. El rango de peso materno ganado asociado con peso óptimo al nacer fue 10 a 14 kg, con un promedio de 12 kg ^(1,5,6).

El peso ganado durante el embarazo está influenciado por el peso corporal



Tabla 1. Componentes de la ganancia de peso durante el embarazo ⁽¹⁾.

Componente corporal		Incremento de peso a las 40 semanas	Porcentaje del total de peso ganado
Producto de la concepción	Feto	3,40	27,2
	Placenta	0,65	5,2
	Líquido amniótico	0,80	6,4
Tejido materno	Útero	0,97	7,8
	Mamas	0,41	3,3
	Sangre	1,25	10,0
	Líquido extracelular	1,68	13,4
	Depósito de grasa	3,35	26,8
Total de peso ganado		12,50	100,0

previo al embarazo; así, el Instituto de Medicina de EE UU recomienda que la ganancia de peso debe guardar relación con el índice de masa corporal (IMC) previo a la gestación. Por ejemplo, las mujeres con índice de masa corporal normal deberían ganar 0,4 kg por semana, tanto en el segundo como en el tercer trimestres; las mujeres con IMC por debajo de lo normal deberían ganar 0,5 kg por semana; y a las mujeres con sobrepeso, se les debe recomendar un incremento de 0,3 kg por semana ^(1,5-7).

En casos de embarazo múltiple, el incremento es diferente y la ganancia ocurre desde el primer trimestre ^(3,5-7). La ganancia excesiva de peso durante el embarazo está asociada a complicaciones, como hipertensión arterial y riesgo de diabetes gestacional. La ganancia escasa de peso por la madre se asocia a recién nacido de peso bajo ⁽⁵⁻⁹⁾.

En la tabla 2 presentamos los rangos de ganancia de peso, según el índice de masa corporal.

Hipótesis del origen fetal de las enfermedades del adulto

Según esta teoría, existen enfermedades del adulto que tienen su origen in útero, de manera que la restricción del crecimiento fetal y la escasa ganancia

de peso en la infancia están asociadas a un riesgo elevado de padecer en la vida adulta de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes tipo II, síndrome de resistencia a la insulina ^(1,6,10,11). Esta teoría propone que, la consecuencia de una mala nutrición durante las primeras semanas del embarazo resulta en modificaciones estructurales y metabólicas en el feto asociadas con las enfermedades mencionadas, en la vida adulta.

Los ácidos grasos esenciales -linoleico, alfa linoleico y sus derivados ácido araquidónico (AA) y docosahexaenoico (DHA)- son componentes estructurales de la membrana celular y esenciales para la formación de tejido nuevo; su presencia en la dieta de la mujer embarazada es vital para el desarrollo del feto. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFAs) son importantes para el desarrollo neural: sistema nervioso, cerebro y retina ^(1,6,10,11).

Ácido fólico

El ácido fólico es una vitamina del grupo B (B9) y debe su nombre al la-

tín folium, que significa hoja, ya que por primera vez se le aisló de verduras de hoja verde, como la espinaca; también se le conoce como folato ⁽¹²⁾. Su estructura química la conforma un anillo de pteridina, un ácido para aminobenzoico (PABA) y una 'cola' de una a seis moléculas de ácido glutámico. Cuantas más moléculas de este ácido tiene la molécula de folato, menor es su biodisponibilidad. La mayoría de folatos tiene varias moléculas de ácido glutámico, que debe ser convertido a la forma de monoglutinato, para poder ser absorbidas en el intestino. Como el ácido fólico sintético ya está en la forma de monoglutinato, resulta más biodisponible que las formas naturales ⁽¹²⁻¹⁶⁾.

El ácido fólico tiene dos funciones metabólicas:

- Donador de grupos metilo para la conversión de la homocisteína en Metionina.
- Actúa como cofactor de las enzimas que sintetizan ADN y ARN, donando

Tabla 2. Rangos para ganancia total de peso durante el embarazo ^(5,6).

Índice de masa corporal pregestacional	Ganancia recomendada (kg)
< 19,8	12,5 - 18
19,8 - 26	11,5 - 16
> 26 - 29	7,0 - 11,5
> 29	> 6



carbonos.

Su deficiencia conduce a defectos en la reproducción celular y alteraciones en la síntesis de proteínas, siendo más evidente en los tejidos de crecimiento rápido ⁽¹³⁻¹⁶⁾.

El mecanismo por el cual el ácido fólico previene la aparición de defectos del tubo neural es desconocido. Una teoría al respecto es que la sensibilidad a dichos defectos no se debe principalmente a una carencia en la dieta de folato, sino a un error congénito en el metabolismo de los folatos.

Cuando el metabolismo del folato es anormal, se acumula la homocisteína, razón por la cual se producirán alteraciones en alguna de las siguientes actividades enzimáticas: a) sintasa de cistathion; b) sintasa de metionina; y, c) 5,10 metileno tetrahidrofolato reductasa. Los estudios al respecto indican que los defectos del cierre del tubo neural obedecen a distintos factores y se deberían a una susceptibilidad genética que puede ser desencadenada por varios factores de riesgo independientes ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

Las investigaciones realizadas hasta la fecha indican que a las mujeres embarazadas hay que administrarles suple-

mentos de ácido fólico para la prevención de los defectos del tubo neural (DTN); pero, también puede prevenir otros defectos congénitos, como labio leporino y paladar hendido, defectos en extremidades y anomalías en vías urinarias. El ácido fólico intervendría donando grupos metilo para sintetizar bases púricas y pirimidínicas.

El DTN más común es la anencefalia (50%), correspondiendo la otra mitad a encefalocele, espina bífida, entre otros ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Por las implicancias anotadas, se reconoce la importancia crítica del ácido fólico en el período preconcepcional (por lo menos un mes antes del embarazo) y periconcepcional (hasta el fin del primer trimestre).

Para la prevención de los DTN y otros, se recomienda que en dichos periodos la mujer debe tomar 400 ug (0,4 mg) de ácido fólico por día, con lo cual se ha estimado se previene 80% de los casos ⁽¹⁴⁻²²⁾.

2. MODIFICACIONES EN EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

El corazón y la circulación presentan adaptaciones fisiológicas importantes desde las primeras semanas del emba-

razo. El gasto cardiaco se incrementa hasta en 50% en comparación con la mujer no gestante, atribuyéndose estas modificaciones a una elevación de la frecuencia cardiaca (15 a

25% mayor que en la mujer no embarazada), al volumen latido, que se encuentra elevado en 25 a 30% al final del embarazo, y finalmente a una disminución de la resistencia vascular periférica, en 20%, aproximadamente ^(1, 7, 23-25).

En gestaciones múltiples, el gasto cardiaco materno es mayor en 20% sobre el incremento normal; la volemia y el volumen plasmático se incrementan hasta 45% y 55%, respectivamente, al final del embarazo.

Estas modificaciones tienen implicaciones farmacológicas, ya que el aumento del volumen plasmático y gasto cardiaco incrementan el volumen de distribución de medicamentos, sobre todo los hidrosolubles ⁽⁷⁾.

Además, el aumento de la volemia y del volumen plasmático conduce a disminución del hematocrito y de la concentración de hemoglobina.

Los valores de mayor relevancia sobre las modificaciones en el sistema vascular y que tienen implicancia en la farmacocinética de medicamentos los presentamos en la tabla 3.

3. MODIFICACIONES EN EL APARATO URINARIO

Se produce dilatación de la pelvis renal, cálices y los uréteres, provocando aumento del espacio muerto urinario. El incremento del espacio muerto urinario unido al crecimiento de la vascularización renal y el mayor volumen intersticial ocasionan aumento en la longitud del riñón, de aproximadamente 1 a 1.5 cm, en comparación con el riñón de la mujer no gestante ^(1-3, 7).

Tabla 3. Modificaciones en el sistema vascular de la gestante con implicaciones en la farmacocinética de medicamentos ⁽⁷⁾.

Sistema	Parámetros	Modificación
Circulación	Gasto cardiaco	+ 50%
	Volumen latido	+ 25%
	Frecuencia cardiaca	+ 25%
	Presión coloido - osmótica	Disminuida
Hematología	Compresión aorto - cava	Presente
	Volemia	+ 45%
	Volumen plasmático	+ 55%
Proteínas plasmáticas	Volumen corpuscular	+ 30%
	Proteínas totales	Disminuida
	Albumina	Disminuida
	Colinesterasa plasmática	Disminuida



Tabla 4. Modificaciones de la depuración, concentraciones y fracción libre de las drogas antiepilépticas durante el embarazo (7).

Droga	↑ % depuración	↓ % CT	↓ % FL
Fenitoína	20 - 100	55 - 61	18 - 3
Carbamazepina	0 - 20	0 - 4	0 - 28
Fenobarbital		55	50
Acido valproico	35 - 183	50	29

CT: Concentración total de la droga.

FL: Fracción libre de la droga.

La hidronefrosis e hidrouréter se inician precozmente desde la sexta semana de gestación y el 90% de los embarazos presenta estas modificaciones alrededor de la semana 28 (2, 3, 26). El mecanismo sería el resultado de la combinación del factor mecánico (posición del útero gestante) y la relajación del músculo liso, por efecto de la acción de la progesterona; es más común en el lado derecho, por la dextrorrotación del útero y la acción amortiguadora del colon sigmoides sobre el uréter izquierdo (2, 3, 26).

Las modificaciones descritas actúan como factores que predisponen a las infecciones urinarias (26). La función renal se altera también durante el embarazo; así, el flujo sanguíneo renal (FSR) y la tasa de filtración glomerular (TGF) se incrementan en 50 a 60%; la reabsorción de agua y electrolitos también están elevada, manteniéndose normales el balance hídrico y electrolítico (1-3).

Durante el embarazo se pierden aminoácidos y vitaminas hidrosolubles por la orina, en mayor cantidad que en las mujeres no gestantes; la creatinina y el nitrógeno ureico sérico disminuyen; de manera que, una creatinina sérica mayor a 0,9 es sospechosa de enfermedad renal subyacente (21). También, la depuración de creatinina es 30% mayor comparada con mujeres no gestantes; valores por debajo de 137 mL/min deben ser estudiados

exhaustivamente (1,2,7). Estas modificaciones pueden tener efectos significativos en la farmacocinética, como sería el caso de un incremento en la depuración de ciertos medicamentos, como la mayoría de antibióticos (1, 2, 7).

4. MODIFICACIONES EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL

El estómago se modifica debido a factores mecánicos y hormonales; el elemento mecánico es el útero ocupado y el factor hormonal, la progesterona, que disminuye el peristaltismo gástrico e intestinal; como resultado del factor hormonal, se producirá retraso en el vaciamiento gástrico y, en el intestino, una mayor absorción, debido a la lentitud en el tránsito intestinal.

El hígado no experimenta modificaciones morfológicas y el flujo sanguíneo de la vena porta y el flujo sanguíneo total están incrementados significativamente a partir de las 28 semanas, aunque el flujo por la arteria hepática no se altera (27); es evidente una reducción en la actividad de CYP1A2. Este efecto sería por acción de la progesterona, la cual juega un rol importante en la regulación del metabolismo (1, 3, 7).

Algunas pruebas de la función hepática se alteran durante el embarazo; por ejemplo, la fosfatasa alcalina se eleva casi al doble, mientras que las aminotransferasas, gamma glutamil transpeptidasa y bilirrubina total muestran concentraciones ligeramente disminuidas. La albúmina sérica disminuye debido al incremento del volumen sanguíneo, pudiendo ser menor la relación albúmina/globulina en comparación a la mujer no embarazada (1-3).

Algunas de las drogas antiepilépticas son ácidos débiles, con unión alta a proteína; este aspecto tiene importancia, ya que el manejo ideal de las embarazadas con epilepsia es mantener una dosis efectiva de la droga, con mínima exposición fetal.

En aquellos medicamentos con unión a proteínas plasmáticas alta es recomendable realizar el monitoreo de la fracción libre en cada trimestre, ya que una disminución de la concentración total o de los niveles de la forma libre implicarían realizar el ajuste de estos fármacos (tabla 4).

La actividad de aminopeptidasa de leucina está elevada en el suero de la mujer embarazada, como consecuencia de la aparición de una o varias enzimas propias del embarazo; la aminopeptidasa inducida por la gestación tiene actividad de oxitocinasa y vasopresinasa (27).

5. MODIFICACIONES EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO

Por resonancia magnética se ha demostrado que el riego sanguíneo cerebral bilateral en las arterias cerebrales media y posterior disminuye progresivamente hasta el tercer trimestre; se desconoce el mecanismo e importancia clínica de esta merma, aunque podría explicar la disminución de la memoria durante el embarazo (1-3).

6. MODIFICACIONES EN EL SISTEMA RESPIRATORIO

Se producen precozmente a partir de la octava semana modificaciones en las capacidades, volúmenes y ventila-



ciones pulmonares, por efecto hormonal y modificaciones mecánicas y anatómicas:

- Por efectos hormonales: dilatación de la vía aérea, disminución de la resistencia pulmonar hasta en 50% (por acción de la progesterona, cortisol y relaxina). Además, se presenta ingurgitación de la mucosa nasal, orofaríngea y laríngea, proporcionando mayor vascularidad, razón por la cual habría una mayor absorción de medicamentos y riesgo de epistaxis^(1-3,7). Se encuentran aumentados el volumen corriente, la ventilación pulmonar y el consumo de oxígeno; la capacidad residual funcional y el volumen residual están disminuidos, por elevación del diafragma^(1-3,7).
- Por modificaciones anatómicas: los diámetros vertical interno y circunferencia de la caja torácica muestran modificaciones importantes; el primero disminuye hasta 4 cm, por elevación del diafragma por el útero ocupado; el eje transversal y anteroposterior incrementan la circunferencia torácica en 6 cm.
- Gases sanguíneos: La disminución de la PaCO₂ hasta llegar a los 30 mmHg, se registra a partir de las 12 semanas, por efecto de la progesterona. La PaO₂ aumenta desde el primer trimestre a 107 mmHg, luego desciende en el tercer trimestre a 103 mmHg. El bicarbonato sérico disminuye

a 20 mEq/L, por aumento en la excreción renal, alterando ligeramente el pH en 0,02 a 0,06, como compensación metabólica a una alcalosis respiratoria (tabla 5).

7. MODIFICACIONES EN LA PIEL

Bajo la influencia de las hormonas del embarazo, se observa las siguientes modificaciones:

- Prurito: se presenta en 3 a 20% de las embarazadas, puede ser localizado o generalizado y se acentúa conforme avanza la gestación⁽²⁸⁻³⁰⁾.
- Alteraciones pigmentarias: la más común y que preocupa a la mujer gestante es el cloasma o melasma; esto se debe a que en determinadas áreas de la piel hay mayor cantidad de melanocitos, siendo la única alteración histológica el depósito de melanina, influenciadas por la hormona estimulante de la melanina, factores genéticos, cosméticos y radiación ultravioleta⁽²⁹⁻³⁵⁾.
- Estrías: frecuente en personas de piel clara, de localización abdominal, alrededor del ombligo y en las mamas; no solo se producen por la distensión de la piel, sino también influirían los factores hormonales.

8. MODIFICACIONES EN LA FARMACOCINÉTICA DE MEDICAMENTOS Y DROGAS

Las modificaciones fisiológicas que ocurren en el organismo materno por efecto del embarazo alteran la farmacocinética de medicamentos y drogas, lo cual debe ser

muy bien conocido por el clínico, para indicar una terapéutica adecuada y segura, tanto para la madre como para el feto y el recién nacido.

Para ello, es necesario recordar la ruta que normalmente sigue un medicamento o droga desde su ingreso al organismo hasta su eliminación; esta ruta tiene las siguientes etapas: absorción, distribución, biotransformación, excreción; además, en el embarazo se debe considerar la placenta y el feto.

8.1. Absorción:

En la mujer embarazada hay una disminución del pH de la saliva, especialmente cuando se presenta hiperemesis gravídica (hasta pH 6,0). Este cambio afecta la absorción por la vía sublingual^(36, 37). Se presenta también una disminución de 40% en la secreción ácida y un aumento en la secreción del moco en el estómago (elevando el pH gástrico). Considerando que la mayoría de medicamentos son ácidos o bases débiles, la variación del pH puede influir en el grado de ionización de los mismos y por tanto su absorción.

Hay una disminución de la motilidad intestinal por acción de la progesterona, ocasionando que los medicamentos y drogas permanezcan mayor tiempo en contacto con la mucosa aumentando su absorción. La absorción intramuscular está aumentada por vasodilatación y aumento del gasto cardíaco^(36, 37).

8.2. Distribución:

Consiste en la entrega del medicamento a los tejidos y líquidos corporales; esta puede ser modificada por: a) la velocidad de perfusión determinada por el gasto cardíaco, que se incrementa hasta 50% en relación a la mujer no embarazada, de manera que

Tabla 5. Valores de gases arteriales durante el embarazo⁽⁷⁾.

Parámetros	No gestantes	Trimestre		
		1°	2°	3°
PaCO ₂ (mmHg)	40	30	30	30
PaO ₂ (mmHg)	100	107	105	103
pH	7,40	7,44	7,44	7,44
HCO ₃ (mEq/L)	24	21	20	20



el suministro de medicamentos a la placenta se favorece, resultando una mayor transferencia al feto; b) volumen de distribución; el agua corporal total en la mujer gestante aumenta de 25 litros al inicio del embarazo hasta 33 litros al final de la gestación, significando que la administración de medicamentos en dosis única resulta en una menor concentración plasmática; c) Unión a proteínas plasmáticas; la mayoría de medicamentos y drogas son transportados ligados a proteínas (albúmina) y estas disminuyen durante el embarazo de 4,2 g/dL a 3,6 g/dL; también disminuye la glicoproteína ácida α_1 y aumentan los inhibidores endógenos, como ácidos grasos. De esta manera, un medicamento con gran afinidad por la albúmina y que es administrado a la madre en el primer trimestre, cuando la albúmina fetal es menor en comparación con la madre, la fracción libre de este medicamento pasará en mayor proporción a través de la barrera placentaria, pudiendo tener efectos tóxicos ^(3, 36, 37).

8.3. Biotransformación:

Comprende las reacciones bioquímicas para la conversión de medicamentos en metabolitos, para su eliminación del organismo materno, recordando que el flujo sanguíneo hepático aumenta durante el embarazo; por esta razón, el aclaramiento de los medicamentos es ligeramente mayor al aclaramiento que sucede en la mujer no gestante. La progesterona ejerce una pequeña acción inductiva para el metabolismo de medicamentos que dependen del CYP3A4; pero está disminuido el metabolismo dependiente del CYP1A2, de la xantinoxidasa, de la N-acetiltransferasa, del diazepam y la cafeína ⁽³⁶⁻³⁸⁾. En general, el aumento del volumen de distribución, el flujo hepático y aclaración ligeramente

aumentados durante el embarazo, reducen los niveles séricos de medicamentos y drogas, lo que significaría utilizar mayores dosis de antibióticos o antiepilépticos ⁽³⁶⁻⁴³⁾. En relación a la farmacodinamia, disminuye la acción de la heparina, hay mayor sensibilidad a la acción hepatotóxica de las tetraciclinas y eritromicina ⁽³¹⁾.

8.4. Excreción renal:

Es la eliminación de medicamentos y drogas por las vías urinarias, que se encuentra afectada por: a) Flujo sanguíneo renal y filtrado glomerular que se encuentran aumentados hasta en 50% ⁽¹⁻³⁾, de manera que los medicamentos cuya eliminación es por excreción renal serán aclarados más rápidamente, con la consiguiente disminución de las concentraciones terapéuticas, como es el caso de la ampicilina, cefuroxima, cefradina, cefazolina, digoxina, aminoglucósidos, drogas antiepilépticas y otros ^(36, 37); por ello, se necesitarían mayores dosis a intervalos menores para su administración y control de la afección; b) pH de la orina, que durante el embarazo se acerca a valores básicos, lo cual aumenta la excreción de medicamentos y drogas ácidas (barbitúricos, sulfonamidas, asa, entre otros).

8.5. La placenta:

Es considerada un órgano altamente complejo, con una variedad de funciones fisiológicas críticas. Como barrera cumple un rol importante, minimizando la exposición fetal a drogas tomadas por la madre, así como otros químicos que pudieran estar en el ambiente materno; este rol de protección como barrera lo es también en la remoción de productos finales del metabolismo, ya que el hígado fetal y su sistema renal son inmaduros desde el punto de vista metabólico y de ca-

pacidad excretoria. El pasaje de medicamentos y drogas puede ocurrir por difusión simple, difusión facilitada, transporte activo y pinocitosis.

Los mecanismos específicos de transporte que ayudan en esta función están localizados en el ápice de la cara materna (con borde en cepillo) y en la membrana plasmática de la cara fetal del sincitiotrofoblasto. Entre la familia de proteínas que tienen ligandos para esta función están la glicoproteína P, las proteínas multidroga-resistentes 1-3 y las proteínas resistentes al cáncer de mama. Estas pueden expulsar drogas, medicamentos y metabolitos tóxicos desde el compartimiento feto-placentario hacia la circulación materna. Otros transportadores son los de aniones orgánicos, de serotonina), de norepinefrina y varios transportadores de cationes orgánicos.

En los últimos años se observa un aumento gradual en el uso de medicamentos en el embarazo; por ello, la comunidad científica y público en general ahora están prestando mayor atención al efecto teratogénico potencial de dichos productos y hay un mayor interés sobre la exposición fetal a medicamentos y químicos en general ⁽³⁶⁻⁴⁶⁾

Un mayor conocimiento acerca de la transferencia placentaria de medicamentos, drogas y químicos y sus procesos metabólicos es prerequisite para su uso durante el embarazo. Unas estructuras importantes que están siendo estudiadas al respecto son los microsomas placentarios, pequeñas vesículas derivadas del retículo endoplasmático liso; estos contienen los citocromos P450, enzimas que intervienen en el metabolismo oxidativo placentario. Por esta razón, se



considera que la placenta tiene una extensa actividad enzimática relativa, debido al contenido alto de enzimas de la superfamilia de los citocromos P450 en las mitocondrias y en el retículo endoplasmático de las células trofoblásticas⁽³⁸⁻⁴⁰⁾.

La presencia de citocromo P-450 en las células trofoblásticas así como de las otras enzimas mencionadas desde el primer trimestre da como resultado las reacciones de biotransformación de fase I y fase II. Las reacciones de fase I (no sintética) consisten en la biotransformación enzimática del medicamento o químico sin conjugaciones; son reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis; con frecuencia introducen un grupo funcional (por ej. un grupo OH), que sirve como centro activo para su posterior conjugación, mediante una reacción de fase II^(45, 46).

Las reacciones de fase II (sintéticas) comprenden las reacciones de conjugación que consisten en la combinación catalizada por enzimas de un medicamento orgánico (o su metabolito) con una sustancia endógena. Las reacciones de fase II necesitan un grupo funcional (un centro activo) donde realizar la conjugación con la sustancia endógena; estas reacciones necesitan energía de manera indirecta, para la síntesis de transportadores activados, es decir, la forma de la sustancia endógena utilizada en la reacción de la conjugación.

Las enzimas catalizadoras de la reacción de fase I son: el citocromo P-450, las deshidrogenasas de alcohol y aldehídos; las desaminasas, las esterasas, aminosas y las epóxido hidrolasas; las enzimas catalizadoras de las reacciones de fase II son la glucuroniltransfe-

rasa, sulfotransferasa, las transacilasas, acetilasas, etilasas, metilasas y la glutatión transferasa.

En la reacción global, el medicamento, químico o droga es oxidada y el oxígeno reducido a agua, aumentando su polaridad y facilitando su eliminación^(36, 37). Los reductores equivalentes son proporcionados por el dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (NADPH), y la generación de este cofactor está acoplado con el citocromo P-450 reductasa.

La reacción de la fase II catalizada por la glucuroniltransferasa, es la única que puede ser inducida por medicamentos o fármacos.

Con relación al metabolismo esteroideogénico, se conoce que en las mitocondrias de las células del sincitiotrofoblasto se sintetiza la pregnenolona, a partir del colesterol, interviniendo también el citocromo P-450, que rompe la cadena lateral del colesterol.

La pregnenolona se transforma rápidamente en progesterona dentro de la mitocondria, por el complejo enzimático de la 3 β -OH esteroide-deshidrogenasa – D5-6 isomerasa.

Respecto al metabolismo energético de la placenta, se comunica que esta se mantiene en hipoxia constante, razón por la cual presenta un metabolismo glucolítico, en donde 70% del total de glucosa incorporada es utilizada para producir ATP a través de la glicólisis anaerobia.

Las células trofoblásticas consumen gran parte del ATP en la síntesis de macromoléculas como proteínas, para funciones hormonales, estructurales y

de secreción. La síntesis de progesterona consume cantidades importantes de NADPH+ H⁺, que es otra forma de energía. También, se consume una gran cantidad de ATP en todos los sistemas de transporte, tanto de nutrientes que pasan de la madre al feto, como de aquellas sustancias que necesitan ser eliminadas, provenientes del feto y del propio metabolismo placentario⁽³¹⁻³³⁾.

8.6. El feto:

Los medicamentos, fármacos o químicos que atraviesan la barrera placentaria llegan al feto a través de la sangre venosa umbilical y 50% de ella ingresa a la circulación hepática; el resto atraviesa el ducto venoso. Entonces, la mitad del medicamento es metabolizado en el hígado fetal y la otra mitad ingresa a la circulación directamente. Esta distribución del medicamento en el feto constituye un factor de trascendencia en la magnitud de la exposición fetal, es en gran medida regulada por el pH y por la unión a proteínas^(46, 47).

Al inicio del embarazo, el pH intracelular del feto es mayor al pH materno, lo cual induce al secuestro de ácidos débiles y al depósito de medicamentos, fármacos, químicos ácidos en tejidos fetales, como ocurre con el ácido valproico^(41, 42). Este pH, conforme avanza la gestación, se vuelve más ácido con el atrapamiento de bases débiles, como el verapamil^(46, 47). Durante el embarazo ocurren variaciones en la unión a proteínas^(46, 47). La concentración de glicoproteína ácida alfa 1, que une medicamentos lipofílicos ácidos, disminuye en el feto en comparación con la madre, a lo largo del embarazo, siendo mínima a las dieciséis semanas de la gestación y correspondiendo a un tercio de la concentración materna



al momento del parto. La albúmina que se une a medicamentos ácidos lipofílicos aparece en las semanas 12 a 15 del embarazo, pero siempre la concentración materna es 3 a 4 veces mayor a la fetal.

Conforme avanza el embarazo, las concentraciones fetales de albúmina se incrementan en comparación con

Tabla 6. Consideraciones sobre los efectos nocivos de los medicamentos para el feto.

- Casi todos los medicamentos que entran en la circulación materna pasarán por la barrera placentaria.
- En el primer trimestre de preferencia no administrar medicamentos, a menos que se tenga la certeza que el beneficio es mayor que el riesgo.
- Administrar la dosis mínima eficaz.
- Al no poder determinar un posible embarazo, es preferible no administrar medicamentos con potencial teratogéno durante la fase lútea, en la mujer en edad fértil con vida sexual activa.
- Los efectos de un medicamento pueden presentarse en la descendencia de la mujer, como en el caso del dietilestilbestrol.
- Un medicamento puede producir diferentes malformaciones y diferentes fármacos pueden producir la misma malformación.
- Los datos derivados de estudios en animales pueden ser irrelevantes al feto humano. Si un medicamento es teratogéno para varias especies animales a dosis bajas en relación a las tóxicas, la sospecha de teratogenicidad humana es alta; pero, la ausencia de efectos no constituye garantía para los humanos, como fue el caso de la talidomida.
- Aún después del primer trimestre, la exposición a algunos agentes farmacológicos puede provocar alteraciones fisiológicas y restricción del crecimiento, como es el caso del alcohol.
- Un medicamento puede producir efectos embriotóxicos dentro de un rango de dosis que no sea tóxico para la madre.
- El efecto de un medicamento sobre el feto dependerá de su concentración, la edad gestacional, las propiedades físicas del agente, la variabilidad genética y las influencias ambientales.

la materna y a término son aproximadamente 20% mayores que en la madre ^(46, 47).

En lo referente a sistemas enzimáticos fetales que realizan la biotransformación, se los detecta desde la semana 5 a 8 de gestación, aumentando su actividad hasta la semana 12 a 14, cuando alcanzan un tercio (30%) de la actividad del adulto; solo al cumplir el año de vida posnatal, el sistema enzimático es equivalente al sistema del adulto ^(36, 37). El primer sistema en aparecer es el citocromo P450, cuya actividad es mayor en las glándulas suprarrenales del feto y menor en el hígado, estando presente también en el riñón fetal.

Las monooxigenasas están compuestas de un conjunto de formas inducibles; pueden ser divididas en otros grupos principales, según las sustancias que inducen su actividad: fenobarbital o hidrocarburos ^(46, 47).

La alcohol-deshidrogenasa se expresa durante las primeras semanas de gestación. Generalmente, el feto tiene muy desarrollada la actividad enzimática de conjugación, excepto la glucuronidación, que continúa baja hasta el término ^(46, 47).

ALGUNAS CONSIDERACIONES GENERALES PARA PRESCRIBIR MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO

Es conveniente tener presente que un medicamento puede tener efectos nocivos para el feto. Por ello, en la tabla 6 planteamos algunas recomendaciones ⁽³¹⁾.

Un estudio realizado por el Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano OPS/OMS de-

terminó que durante el embarazo suele ser común la administración de tres a cuatro medicamentos, en promedio, ya sea por indicación médica o por automedicación ⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. Además de los suplementos vitamínicos y minerales, los productos más utilizados fueron los analgésicos, antiácidos, antieméticos, antibióticos, tranquilizantes, hipnóticos, diuréticos y corticoides ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾.

Casi todos los medicamentos que ingresan a la circulación materna (de peso molecular menor de 600 Da) pasan la barrera placentaria hacia el feto y pueden ejercer el efecto farmacológico deseado (tratamientos intrauterinos) y efectos adversos. Para los medicamentos lipofílicos, su transferencia estará mayormente limitada por el flujo sanguíneo. Para los medicamentos hidrofílicos, la transferencia dependerá del paso restringido

Tabla 7. Recomendaciones a tener presente previamente al inicio de antibioterapia en una gestante.

- Procedencia de la paciente: Comunidad o intrahospitalario.
- Localización del foco infeccioso (sistema nervioso central, aparato respiratorio, foco obstétrico-ginecológico).
- Tipo de sepsis: por absceso, cuerpo extraño (catéter, sonda, prótesis, foco obstétrico u obstrucción -litiasis renal-).
- Factores del huésped: edad, estado inmunológico, función hepatorenal, embarazo y lactancia, alergias, entre otros.
- Germen posible: gram positivo, gram negativo, aerobio, anaerobio y otros. Aislamiento, identificación y determinación de la sensibilidad antibiótica; tinción de gram, cultivos, pruebas serológicas, electroforesis, radioinmunoensayo, PCR.
- Selección del antibiótico: espectro, difusión y otras características.
- Vía de administración: EV, IM, oral.
- Dosis e intervalos de administración.
- Duración del tratamiento antibiótico.
- Efectos adversos.
- Costo del medicamento.



Tabla 8. Normas para el uso de antibióticos en gestantes.

- No utilizar más de dos antibióticos.
- No asociar antibióticos de una misma familia.
- No emplear un bactericida y un bacteriostático simultáneamente.
- Preferir un bactericida.
- Trabajar en coordinación con el laboratorio de microbiología.
- No administrar antibióticos sin conocer los riesgos.
- No usar antibióticos de alta toxicidad en pacientes ambulatorios.
- Evaluar siempre el uso profiláctico de antibióticos.
- Recordar que el último antibiótico lanzado al mercado no necesariamente es el mejor.

a través de los canales; por tanto, depende del peso molecular y pasarían por difusión simple⁽⁴⁶⁾.

Dado que las infecciones siguen siendo una patología importante en el mundo y que se constituyen en una causa importante de mortalidad⁽⁵¹⁻⁵³⁾, en 1995, un grupo de expertos reunidos en Washington concluyeron que los factores que han favorecido el estallido infeccioso mundial son^(7-9, 51-56):

- El incremento del tráfico internacional.
- La interrupción en la continuidad de las medidas de salud pública.
- La vigilancia incompleta como factor favorecedor de la reaparición de muchas enfermedades.
- El aumento de la resistencia antimicrobiana.
- El desarrollo de la urbanización.
- Aparición de nuevos gérmenes.
- Cambio climático.

Tomando en consideración la influencia que tiene el uso indiscriminado de antibióticos en la aparición de resistencia bacteriana, presente ya en gran número de bacterias, se impone co-

nocer las recomendaciones pertinentes previas al inicio de la antibiótico-terapia, las que se muestra en la tabla 7^(6, 13-15). Y en la tabla 8 se considera las normas para el empleo de antibióticos⁽⁴⁻⁶⁾.

CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS Y DROGAS, SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DE ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS (FDA) DE LOS EE UU.

La FDA clasifica los medicamentos y drogas con respecto al embarazo en cinco categorías según su grado de toxicidad potencial sobre el feto, estas categorías son:

Categoría A

Los estudios adecuados y controlados en la mujer embarazada no han podido demostrar riesgos para el feto por la utilización de medicamentos en el primer trimestre de la gestación; tampoco en el II y III trimestres. La posibilidad de peligro para el feto es remota. Se considera en esta categoría el sulfato ferroso.

Categoría B

No hay evidencia de riesgo en humanos:

Los estudios en animales no han demostrado riesgos para el feto, aunque no existen estudios controlados en la mujer embarazada.

Los estudios de reproducción en animales han demostrado efectos adversos que no han sido confirmados en estudios controlados en la mujer, tanto en el primer como en el segundo y tercer trimestres.

Ejemplo de medicamentos que pertenecen a esta categoría son: acetami-

nofen, amilorida, atenolol, carbenicilina, cefaclor, cefazolina, cefoxitina, clindamicina, eritromicina, espectinomicina, fenobarbital, indometacina, insulina, metoclopramida, meperidina, paracetamol, piridoxina, sulfonamidas, sulfato de magnesio, trimetoprim, sulfametoxazol.

Categoría C

No se puede descartar la existencia de riesgo. No existen estudios en humanos, y los estudios en animales indican riesgo fetal o no han podido demostrar su inocuidad. Los medicamentos de esta categoría solo deben ser utilizados cuando los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos para el feto.

Ejemplo de medicamentos que pertenecen a esta categoría son: aciclovir, amikacina, aminofilina, amoxicilina, ampicilina, aspirina, betametasona, carbamazepina, cloramfenicol, dexametasona, diazepam, efedrina, gentamicina, glucocorticoides, isoniacida, metildopa, rifampicina, tetraciclinas, zidovudina.

Categoría D

Hay evidencia de riesgos. Los estudios de investigación o los informes tras la comercialización del producto han demostrado la existencia de riesgos para el feto. Los beneficios de su utilización en la mujer embarazada pueden justificar su uso a pesar del riesgo, como en situaciones que amenazan la vida de la madre o cuando existe una enfermedad grave en la que medicamentos más seguros no pueden ser utilizados o son ineficaces.

Ejemplo de medicamentos de esta categoría son: ácido etacrínico, ácido valproico, andrógenos, barbitúricos, ciclofosfamida, cloroquina, fenitoína,



litio, tamoxifeno, tobramicina, vinblastina, vincristina.

Categoría X

Están contraindicados en el embarazo. Los estudios en animales o en humanos, o los informes tras la comercialización del medicamento, han demostrado la existencia de riesgo fetal que supera con claridad cualquier posible beneficio para la madre. El medicamento está contraindicado en la mujer que está o que puede estar embarazada.

Ejemplo de medicamentos de esta categoría son: ácido retinoico, anti-conceptivos orales, danazol, dietilestilbestrol, metrotexato, misoprostol, quinina, talidomida, warfarina, clomifeno, progestágenos, yodo -131.

Significa que para la prescripción de medicamentos se debe observar algunas premisas básicas, como ^(55, 56):

- Elegir el medicamento que debe ser administrado en función del riesgo-beneficio, basado en la información que se conozca hasta el momento e informando a la madre en forma clara y precisa.
- Utilizar de preferencia aquellos medicamentos de los cuales se tenga mayor experiencia clínica, y evitar aquellos de reciente comercialización, impidiendo la presión de la madre y de su entorno.
- Prescribir siempre la dosis mínima eficaz y durante el mínimo tiempo posible, dando las indicaciones por escrito y con claridad.

Evitar los preparados con principios activos múltiples; explicar a la madre y su entorno de la inconveniencia del uso de estos productos.

Fármacos y lactancia

Las modificaciones anatómicas y fisiológicas que se producen en las glándulas mamarias tienen como finalidad su preparación para la lactancia. Es por ello que presentamos a continuación las repercusiones que podría ocasionar en el niño lactante la toma de medicamentos y drogas por la madre durante este período.

Empezaremos por exponer conceptos que consideramos básicos para una adecuada prescripción como:

- a) Inhibidores de la producción de leche: estos medicamentos actúan fundamentalmente por inhibición de la prolactina, como alcaloides del érgot (empleados en la migraña), los estrógenos y los anticolinérgicos (antiespasmódicos o antihistamínicos de primera generación), prostaglandinas.
- b) Biodisponibilidad: es el porcentaje de una sustancia que alcanza la circulación general luego de su administración, absorción y posible primera metabolización hepática. Medicamentos de aplicación tópica o inhalada, antiácidos y laxantes no alcanzan concentración en sangre por falta de absorción ^(57, 58).
- c) Índice leche/plasma: es la relación de la concentración de una sustancia en la leche respecto a la concentración en plasma. Cuanto menor es esta relación (<1), menor es la concentración de la sustancia en la leche.

Aines, betalactámicos, corticoides, antihipertensivos -como captopril, quinapril- y algunas benzodiazepinas están por debajo de 0,25 y pueden ser admi-

nistradas a la madre lactante. El índice leche/plasma depende de:

- Porcentaje de fijación de la sustancia o las proteínas plasmáticas: a mayor fijación -ejemplo sobre 80%- mayor dificultad para el paso de la sustancia a la leche; es el caso de antidepressivos inhibidores selectivos o no de la recaptación de serotonina, diclofenaco, eritromicina, fenitoina, nifedipino, quinina, verapamilo, entre otros ^(57, 58).
- Peso molecular de la sustancia: cuando este es mayor de 700 a 800 daltons, es difícil el paso a la leche por transporte intercelular y, así por ejemplo, no pasan las macromoléculas, como glicopéptidos, glicósidos, digitálicos, macrólidos, ripampicina, entre otros.
- Liposolubilidad de la sustancia, mayor pasaje a la leche.
- pH, ionización: el plasma es ligeramente más alcalino (pH 7,4) que la leche (pH 7,1). Los medicamentos ligeramente básicos, no ionizados, pasan mejor a la leche, donde se ionizan y se vuelven hidrosolubles y quedan secuestrados ^(57, 58).
- d) Persistencia en leche materna en concentración significativa, lo cual depende de:
 - Pico o tiempo máximo: tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima desde la administración. Si el medicamento puede afectar al niño, se debe evitar dar de lactar y tomar el medicamento inmediatamente después de haber lactado.
 - Vida media de eliminación ($T_{1/2}$): es el tiempo que tarda la



concentración plasmática de una sustancia en reducirse a la mitad. Cuanto más breve es (pocas horas), más rápido se elimina y será más seguro para la lactancia. Por lo tanto, durante la lactancia se debe evitar medicamentos de depósito ^(57, 58).

- e) Pasaje a sangre del lactante: los medicamentos cuya única forma de administración es parenteral suelen tener biodisponibilidad oral nula; aunque presentes en la leche materna, el intestino del lactante no lo absorbería. Ejemplo son las inmunoglobulinas, hormonas, vacunas, aminoglucósidos.

Según la capacidad de pasaje a la leche y de absorción por el lactante se ha identificado las siguientes variables:

- Dosis teórica del lactante (Dosis Te): cantidad teórica máxima (en mg/kg/día) que puede recibir un lactante del medicamento que toma su madre, estimada a partir de las concentraciones conocidas de tal medicamento en leche materna. $Dosis\ Te = (\text{medicamento})\ LM\ (mg/L) \times 0.15\ L/kg/día$.
- Dosis relativa del lactante: es el porcentaje de la dosis materna de un medicamento que llega al lactante. Se considera seguras cifras inferiores al 10%.

$$Dosis\ relativa\ (\%) = \frac{Dosis\ Te \times 100}{Dosis\ materna\ (mg/kg/día)}$$

- Porcentaje de la dosis terapéutica: es la relación entre la dosis teórica máxima que recibiría el lactante por la leche y la dosis usual del tratamiento pediátrico.

$$Dosis\ relativa\ (\%) = \frac{Dosis\ Te \times 100}{Dosis\ materna\ (mg/kg/día)}$$

- f) Sustancia tóxica para el lactante: la mayoría de los medicamentos administrados a dosis recomendadas a recién nacidos y lactantes no les causarán daños, por recibirlos a dosis subterapéuticas en la leche materna.

En la tabla 9 presentamos ejemplos de fármacos cardiovasculares, índice L/P y compatibilidad con la lactancia.

En la tabla 10, podemos observar algunas consideraciones sobre las drogas psicoactivas administradas durante la lactancia.

La nicotina puede disminuir la producción de leche por inhibición de la liberación de prolactina.

Los lactantes criados en ambientes de humo de tabaco padecen más infecciones respiratorias.

La cafeína en exceso (más de 6 tazas de café al día) puede producir irritabilidad e insomnio en el lactante, aunque algunos lactantes tienen problemas a menor consumo de café ^(57, 58).

La madre no debe consumir alcohol, ya que su consumo crónico ocasiona sedación y retraso psicomotor en el lactante ^(57, 58).

Las anfetaminas se concentran 7 veces más en la leche que en la sangre y se absorben muy bien por vía oral, provocando taquicardia e irritabilidad en el lactante ^(57, 58).

La cocaína provoca vómitos, diarrea, hiperexcitabilidad, hipertensión y taquicardia en los lactantes de las madres que la toman. La heroína se concentra

más del doble en leche que en plasma, se excreta en cantidad suficiente para crear adicción en el lactante ^(57, 58).

Como conclusión podemos decir que las modificaciones fisiológicas que se producen en la madre gestante deben ser conocidas por el médico tratante, para la administración de medicamentos tanto a la madre embarazada como a la madre lactante.

En las tablas 11 y 12 presentamos medicamentos y drogas y sus efectos sobre el lactante.

Tabla 9. Medicamentos y valores del índice leche/plasma (L/P) ⁽⁷⁾.

Droga	Relación L/P
Diazepán	0,10 – 0,58
Midazolam	0,15
Morfina	2,45
Meperidina	1,07 – 1,20
Tiopental sódico	0,4 – 0,5
Lidocaína	0,4

Tabla 10. Drogas psicoactivas de abuso y drogas 'sociales', administradas durante la lactancia.

- La nicotina puede disminuir la producción de leche por inhibición de la liberación de prolactina.
- Los lactantes criados en ambientes de humo de tabaco padecen más infecciones respiratorias.
- La cafeína en exceso (más de 6 tazas de café al día) puede producir irritabilidad e insomnio en el lactante, aunque algunos lactantes tienen problemas a menor consumo de café ^(57, 58).
- La madre no debe consumir alcohol, ya que su consumo crónico ocasiona sedación y retraso psicomotor en el lactante ^(57, 58).
- Las anfetaminas se concentran 7 veces más en la leche que en la sangre y se absorben muy bien por vía oral, provocando taquicardia e irritabilidad en el lactante ^(57, 58).
- La cocaína provoca vómitos, diarrea, hiperexcitabilidad, hipertensión y taquicardia en los lactantes de las madres que la toman. La heroína se concentra más del doble en leche que en plasma, se excreta en cantidad suficiente para crear adicción en el lactante ^(57, 58).



Tabla 11. Drogas de abuso social y efecto sobre el lactante (57,58).

Droga	Efecto encontrado
Anfetamina Cocaína Heroína	Irritabilidad, pobre patrón de sueño Irritabilidad, vómitos, diarrea, temblor, convulsiones Temblor, agitación, vómitos, anorexia.

Tabla 12. Drogas con efecto poco conocido sobre el lactante (57,58).

Droga administrada a la madre	Posible efecto en el lactante
Alprozalam	Ninguno
Diazepán	Ninguno
Amitriptilina	Ninguno
Fluxetina	Cólico, irritabilidad, anorexia, insomnio
Clorpromazina	Letargo
Cloranfenicol	Posible supresión de médula ósea
Aspirina	Acidosis metabólica
Fenobarbital	Sedación

AGRADECIMIENTOS:

Sra. Elvira Castillo Ruiz, Secretaria del Vicerrectorado Administrativo de la Universidad Nacional de Piura, por el apoyo secretarial.

ONG Medano Blanco, por su apoyo en la búsqueda bibliográfica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Williamson C. Nutrition in pregnancy. *Nutrition Bull.* 2006;31z:28-59.
- Ramírez O, Martínez M, García S. Duración del embarazo, modificaciones de los órganos genitales y de las mamas. Molestias comunes del embarazo normal. En: Cabero L (editor). *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción.* Tomo I. Madrid: Editorial Panamericana. 2003:232-48.
- Cunningham F, Leveno K, Bloom S, Hauth J, Gilstrap L, Wenstrom K. *Fisiología materna.* Vigésimo segunda edición. Buenos Aires: Editorial Mc Graw Hill. 2005:121-50.
- Gonzales del Riego M. Nutrición en embarazo y lactancia. En: Pacheco J (editor). *Ginecología y Obstetricia.* Lima: REP SAC. 2007:868-79.
- WHO. Maternal anthropometry and pregnancy outcome. A WHO collaborative study. *WHO Bulletin.* 1995;73(suppl):1-98.

- IOM. Food and Nutrition Board. Nutrition during pregnancy. Washington DC: National Academy Press. 1990.
- Tejada P, Cohen A, Font I, Bermúdez, Schulitemaker J. Modificaciones fisiológicas del embarazo e implicaciones farmacológicas: maternas, fetales y neonatales. *Rev Obstet Ginecol Venezuela.* 2007;67(4):246-67.
- Maldonado-Durand M, Saucedo-García J, Lartigue T. Cambios fisiológicos y emocionales durante el embarazo normal y la conducta del feto. *Perinatal Reprod Hum.* 2008;22:5-14.
- Gorman R, Rosen M. Anesthetic implications of maternal physiological changes during pregnancy. *Seminars in anesthesia periop.* Med Pain. 2000;19:1-9.
- Al MDM, Van Houwelingen A, Kester D, Hassart T, De Jong A, Hornstra G. Maternal essential fatty acid patterns during normal pregnancy and its relationship with the neonatal essential fatty acid status. *Brit J Nutr.* 1995;74:55-68.
- Makrides M, Gibson A. Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(1 suppl):307-11.
- Martínez de Villarreal L, Limón Benavides C, Valdez Leal R, Sánchez Peña M, Villarreal Pérez J. Efecto de la administración semanal del ácido fólico sobre los valores sanguíneos. *Salud Pública de México.* 2001;3(2):103-7.
- Czeizel A, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992;327:1832-5.
- OPS-CDE. La prevención de los defectos del tubo neural con ácido fólico. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncbddd/pub/NTDesp_OPS.pdf
- Pita Rodríguez G. Acido fólico y vitamina B12 en la nutrición humana. *Rev Cubana Aliment Nutr.* 1998;12(2):107-19.
- Martínez de Villarreal L, Arredondo P, Hernández R, Villarreal J. Weekly administration of folic and epidemiologic of neural tube defects. *Matern Child Health J.* 2006;10:397-401.
- Hamaoui E, Hamaoui M. Nutritional assessment and support during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2003;32:59-121.
- Ladipo OA. Nutrition in pregnancy: mineral and vitamin supplements. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1 suppl):280-90.
- Buttriss J. Folate and folic acid: an update for health professionals. Disponible en: <http://www.nutrition.org.uk>
- Goldberg GR. Nutrition in pregnancy: the facts and fallacies. *Nurs Stand.* 2003;17(19):39-42.
- Mc Govern E, Moss H, Taylor A, Bjornsson S, Pell J. Factors affecting the use of folic acid supplements in pregnant women in Glasgow. *Brit J Gen Pract.* 1997;47:635-7.
- Wald J. Folic acid and the prevention of neural tube defects. *New Eng J Med.* 2004;350:101-3.
- Duvekot JJ, Cheriex EC, Pieters FA, Menheere PP, Peeters LH. Early pregnancy changes in hemodynamics and volume homeostasis are consecutive adjustments triggered by a primary fall in systemic vascular tone. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(6):1382-92.
- Duvekot J, Peeters I. Maternal cardiovascular hemodynamic adaptation to pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1994;49(12 suppl):1-14.



25. Volman M, Kadzinska I, Berkhof J, Van Geijn, Heethaar M, Wries J. Haemodynamic changes in the second half of pregnancy: a longitudinal, noninvasive study with thoracic electrical bioimpedance. *BJOG*. 2007;114(5):576-81.
26. Gulmi F, Felsen D, Vaughan E. Pathophysiology of urinary tract obstruction. En: Campbell's Urology. Philadelphia: Saunders, 2002.
27. Nakai A, Sekiya I, Oya A, Koshino T, Araky T. Assessment of the hepatic arterial and portal venous blood flows during pregnancy with Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet*. 2002;266:25-9.
28. Cárdenas F, Parra E, Riveros J. Embarazo y piel. *Rev Boliviana Dermatol*. 2002;(1):49-52.
29. Guerra A. Modificaciones fisiológicas de la piel durante el embarazo. *Piel*. 2002;17:39-44.
30. Vaughanm S, Black M. Pregnancy dermatosis. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:233-41.
31. Cifuentes M, Zegpi M. Enfermedades dermatológicas y embarazo. *Rev Chilena Dermatol*. 1993; 9:184-94.
32. Wong C, Ellis N. Physiologic skin changes in pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10:929-40.
33. Dacus J. Prurito durante el embarazo. *Clín Obstét Ginecol*. 1990;4. Editorial Interamericana.
34. Mirande L, Casanova A, Di Lorenzo R, Vestfrid M. Trastornos pigmentarios del embarazo. *Arch Argent Dermat*. 1985;35(1):19-24.
35. Borrego I, Iglesias I. Dermatitis específicas del embarazo. Actualización. *Actas Dermosifiliog*. 2002;93:159-67.
36. Del Arco C, Flores J. Metabolismo de los fármacos. En: Flores J. *Farmacología Humana*. 4ª Ed. Barcelona: Masson. 2003.
37. Rosenfeld G, Loose D. Principios generales de la acción farmacológica. En: *Temas Clave Farmacología*. Barcelona: Editorial Wolters Kluwer, 2007.
38. Kovo M, Golan A. In vitro models using the human placenta to study fetal exposure to drugs. *Clin Med Reprod Health*. 2008;2:15-24.
39. Santiago C, Bandres F, Gómez-Gallego F. Polifarmacos de citocromo P-450: papel como marcador biológico. *Med Trabajo*. 2002;11(3):130-40.
40. Bonati M, Bortolus R, Marchetti F, Romero M, Tognoni G. Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological studies. *Eur J Clin Pharmacol*. 1990;38:325-8.
41. Sabo A, Stanulovic M, Jakovljevic V, Grujic Z. Collaborative study on drug use in pregnancy: the results of the follow-up 10 years after. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001;10:229-35.
42. Yan R, Nanouskaya N, Zhari Kova O, Mattison D, Hankins G, Ahmed M. Metabolism of 17 alpha-hidroxyprogesterone caproate by hepatic and placental microsomes of human and babbons. *Biochem Pharmacol*. 2008;75:1848-57.
43. Pienimaki P, Lampela E, Hakkota J, Arvela P, Raunio H, Vahakangas K. Pharmacokinetics of oxcarbazepine and carbamazepine in human placenta. *Epilepsia*. 2005;38:309-16.
44. Nanovskaya T, Nekhayeva I, Karunaratne N, Audus K, Hankins G, Ammed M. Role of P-glicoprotein in transplacental transfer of methadone. *Biochem Pharmacol*. 2005;69(12):1869-78.
45. Duran P, Cabero L. Fármacos y drogas durante el embarazo. En: Cabero L. (editor). *Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción*. Tomo I. Madrid: Editorial Panamericana. 2003:1117-29.
46. Villanueva L. El embarazo desde una perspectiva farmacológica. *Rev Hosp Dr M Gea González*. 2001;4(1-2):32-8.
47. Farrar H, Bluners J. Fetal effects of maternal drug exposure. *Am Rev Pharmacol Toxicol*. 1991; 31:525-47.
48. Belitzky R. Estudio sobre hábitos y consumo de fármacos en el Embarazo. CLAP OPS/OMP - 1984. Publicación Científica CLAP 1032.
49. Torres J, Oliva C, Del Pozo C, Fong M. Antimicrobianos. *Medisan*. 2001;5(4):76-88.
50. Anger G, Piquette-Miller M. Pharmacokinetic studies in pregnant women. *Clin Pharmacol Therapeutics*. 2008;83(1):184-7.
51. Mattison D, Zajicek A. Gaps in knowledge in treating pregnant women. *Gend Med*. 2006;3:169-82.
52. Schwartz J. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinetics*. 2003;42:107-21.
53. Vickers M, Brackley K. Drugs in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol*. 2002;(12):131-7
54. Pennel P. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology*. 2005;61:535-42.
55. Andrade SE, Gufwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, Mc Phillips H, Raebel MA, Roblin D, Smith DH, Yood MU, Morse AN, Platt R. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(2):398-407.
56. Yang T, Walker M, Krews KD, Yang Q, Nimrod C, Gamer P, Fraser W, Olatunbosun O, Wen S. Maternal characteristics associated with pregnancy exposure to FDA Category C, D and X drugs in a Canadian population. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2008;17:270-7.
57. Gomez Papí A, Paricio Talayero J. y Closa Monasterolo R. Fármacos y lactancia. Protocolos diagnóstico terapéutico de la AEP: Neonatología. Disponible en: <http://www.aeped.es/protocolos/neonatologia/6.pdf>
58. American Academy of Pediatrics, the transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001;108(3):776-83.