




FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia



FARMACOCINÉTICA EN EL EMBARAZO

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2024

Autor: Natalia García Irles

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Alejandro Ruiz Picazo, Marta González Álvarez (cotutora)

Índice

1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. PROCESOS LADME.....	4
1.2. EMBARAZO	5
1.2.1. FISIOLOGÍA	5
1.2.2. ENFERMEDADES EN EL EMBARAZO	6
1.2.3. TRATAMIENTOS DURANTE EL EMBARAZO	9
1.3. FARMACOCINÉTICA EN EL EMBARAZO	11
2. OBJETIVOS	13
3. MATERIALES Y MÉTODOS	13
3.1. DISEÑO	13
3.2. TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....	13
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	15
5. CONCLUSIONES	35
6. BIBLIOGRAFÍA	36

RESUMEN

El embarazo representa una etapa fundamental en la vida de una mujer, durante la cual se producen numerosos cambios fisiológicos que pueden influir en la farmacocinética de diversos fármacos, afectando así a los procesos LADME, que es la ruta que siguen los fármacos en el organismo (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción).

Entre estos cambios se incluyen el enlentecimiento del vaciado gástrico, la disminución de la motilidad gastrointestinal, el aumento del volumen de agua corporal total, la reducción de las proteínas plasmáticas (como la albúmina) y su capacidad de unión, el aumento del metabolismo hepático de algunas enzimas, como es la CYP3A4, y el aumento del filtrado glomerular, entre otros.

Estas modificaciones pueden llevar a un fracaso terapéutico o, por el contrario, a toxicidad, debido a que las concentraciones plasmáticas de los medicamentos administrados en mujeres gestantes pueden variar, y esto se puede observar mediante los parámetros farmacocinéticos AUC, Cmax, aclaramiento y volumen de distribución.

Es crucial considerar todos estos cambios en conjunto para asegurar que las concentraciones plasmáticas de los fármacos se mantengan dentro del rango terapéutico adecuado en todo momento.

La recomendación para el ajuste de dosis en pacientes embarazadas será, por lo general aumentar la dosis siempre que sea necesario para el efecto deseado, llegar a concentraciones plasmáticas óptimas. En la mayoría de casos estudiados, no fue necesario un aumento de dosis.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. PROCESOS LADME

La farmacocinética es el estudio y caracterización de la evolución temporal de los fármacos y sus metabolitos en el organismo, a través del análisis de las curvas concentración/tiempo o cantidad/tiempo, obtenidas a partir de fluidos orgánicos. La farmacocinética estudia “lo que el organismo le hace al fármaco” y esta incluye a los procesos LADME¹ (**figura 1**).

La ruta que siguen los fármacos en el organismo se conoce como LADME, que es la abreviatura de: Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción. A continuación, se explican en más detalle los siguientes:

Liberación: es el primer paso de la ruta LADME. El principio activo presente en una forma farmacéutica se disuelve y se libera para su próxima absorción. Es importante recalcar que sólo el fármaco disuelto está disponible para ser absorbido. Por el contrario, los medicamentos formulados como solución oral no sufren este paso, sino que ya están disponibles para ser absorbidos.

Absorción: es el paso del principio activo hacia la circulación sistémica. La velocidad de absorción dependerá de la vía de administración (por vía intravenosa no se da la absorción, si no que directamente el principio activo se distribuye por el organismo), la dosis y la rapidez del inicio de acción.

Distribución: proceso de transferencia del fármaco desde la sangre a los distintos espacios extravasculares corporales. El fármaco se distribuye por el organismo de forma libre, unido a proteínas plasmáticas (como la albúmina) o en el interior de las células (dentro de los eritrocitos, por ejemplo). Solo la fracción libre de fármaco es la farmacológicamente activa.

Metabolismo: proceso que comprende un conjunto de reacciones bioquímicas que producen modificaciones en la estructura química del fármaco, de manera que se convierte en metabolito/s más fácilmente eliminables por el organismo.

Excreción: es la última etapa del proceso LADME. En esta fase, el fármaco es expulsado del organismo. Puede realizarse por diferentes vías (renal, biliar, glandular, etc), aunque la vía renal es la principal vía de excreción.

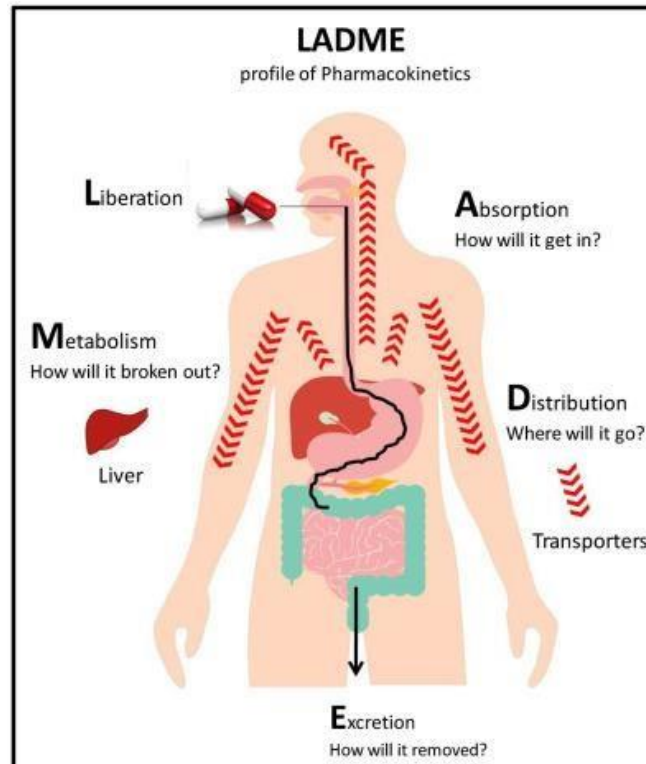


Figura 1. Procesos LADME. Extraída de Somvanshi SB, et al²

Estos procesos determinan el progreso temporal de las concentraciones plasmáticas de fármaco en el organismo. Cualquier factor que altere alguno de estos procesos puede derivar en concentraciones plasmáticas no deseadas.

Estas alteraciones pueden venir de la interacción con otros fármacos, con la dieta, como consecuencia de patologías como la insuficiencia renal o hepática dependiendo del grado o progreso de la enfermedad. Además, hay algunas situaciones fisiológicas, como el embarazo, que también pueden afectar a los procesos LADME.

1.2. EMBARAZO

1.2.1. FISIOLOGÍA

El embarazo es un proceso biológico en el cual se lleva a cabo el desarrollo y crecimiento de uno o más descendientes dentro del útero de una mujer. Ocurre cuando un óvulo fertilizado se implanta en el revestimiento del útero y comienza a desarrollarse. El embarazo típicamente dura alrededor de 40 semanas desde el primer día del último período menstrual de la mujer hasta el parto, y se divide en tres trimestres, cada uno con una duración aproximada de tres meses.

En el **primer trimestre** (de la semana 1 a la semana 12) se empieza a formar el saco amniótico (en la semana 3) y el tubo neural³ (en la semana 5), que es la zona que se convertirá en el cerebro y en la médula espinal. La mayoría de los órganos completan su formación aproximadamente a las 12 semanas de embarazo. Sin embargo, el encéfalo y la médula espinal continúan desarrollándose y madurando a lo largo de todo el período gestacional.

En el **segundo trimestre** (de la semana 13 a la semana 28), el feto exhibe la capacidad de agarrar con sus dedos, y sus movimientos se vuelven más enérgicos, lo que la madre puede notar. Se observa el crecimiento de pelo en la cabeza y de vello en la piel, así como el desarrollo de cejas y pestañas.

En el **tercer y último trimestre**, el esqueleto del feto se fortalece progresivamente. Durante esta etapa, la cabeza del feto experimenta un cambio de posición en preparación para el parto. Al final del embarazo es común que las mujeres experimenten contracciones fuertes, conocidas como contracciones de *Braxton Hicks*⁴, las cuales son diferentes de las contracciones de parto y sirven como preparación para este. Estas contracciones no son dolorosas (aunque pueden resultar molestas), son irregulares y no aumentan en frecuencia e intensidad, lo que las diferencia de las contracciones verdaderas del parto

El embarazo representa una fase particularmente significativa desde una perspectiva terapéutica, ya que se producen cambios fisiológicos y farmacocinéticos que pueden influir en la eficacia y la seguridad de los tratamientos médicos.

1.2.2. ENFERMEDADES EN EL EMBARAZO

Los medicamentos utilizados para controlar o tratar enfermedades en el embarazo pueden generar efectos secundarios, en ocasiones significativos, en el feto. Sin embargo, es importante tener en cuenta que en algunos casos el uso de medicamentos puede ser necesario e incluso imprescindible para asegurar el desarrollo adecuado del embarazo.

Existen diversas enfermedades o condiciones que suelen presentarse comúnmente durante el embarazo. A continuación, se detallan algunas de estas.

Una condición común durante el embarazo es la **hipertensión arterial**, que puede manifestarse alrededor de las 20 semanas de gestación. A esta enfermedad se le conoce como preeclampsia. Las mujeres con presión arterial elevada previa embarazo también pueden desarrollar preeclampsia.

Es importante distinguir entre la preeclampsia y la hipertensión gestacional durante el embarazo. Cuando la presión arterial aumenta después de la semana 20 de gestación, pero no hay presencia de proteínas en la orina, se considera hipertensión gestacional o hipertensión inducida por el embarazo⁶. Sin embargo, si más tarde se detectan proteínas en la orina, el diagnóstico cambia a preeclampsia. Las mujeres inicialmente diagnosticadas con hipertensión gestacional pueden posteriormente desarrollar preeclampsia.

Por lo general, la presión arterial vuelve a valores normales después del parto. No obstante, si persiste después del nacimiento, puede deberse a una enfermedad hipertensiva preexistente no diagnosticada.

Otra enfermedad que puede surgir durante el embarazo es la **diabetes gestacional**, que se caracteriza por cualquier tipo de intolerancia a los carbohidratos durante el período de gestación. Se diagnostica mediante el Test de O'sullivan entre las 24-28 semanas de gestación.

Durante el transcurso del embarazo, se observa un incremento progresivo en la resistencia a la insulina, que suele comenzar en la segunda mitad del embarazo y alcanza su punto máximo durante el tercer trimestre. Este fenómeno puede atribuirse a la acción de diversas hormonas y adipocinas liberadas por la placenta. Además, el aumento en los niveles de estrógeno, progesterona y cortisol durante la gestación contribuye a alterar el equilibrio entre la glucosa y la insulina en el cuerpo de la mujer⁷. Como respuesta a esta resistencia periférica a la insulina, el páncreas incrementa la secreción de insulina. La diabetes gestacional se desarrolla cuando el páncreas de la mujer no logra segregar suficiente insulina para contrarrestar el estrés metabólico generado por la resistencia a la insulina. Es hacia la mitad de la gestación cuando la sensibilidad a la insulina comienza a declinar gradualmente, empeorando aún más hacia el final del tercer trimestre. Es por ello que la diabetes gestacional tiende a

manifestarse típicamente hacia el final del segundo trimestre y suele remitir inmediatamente después del parto.

La **anemia ferropénica** también constituye una condición de salud de suma importancia que requiere atención especial durante el embarazo. Según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la anemia en mujeres embarazadas se caracteriza por una concentración de hemoglobina inferior a 11 g/dl⁸. Esta condición se relaciona estrechamente con un incremento en el riesgo de parto prematuro y de bebés con bajo peso al nacer. Las mujeres embarazadas pueden experimentar esta deficiencia dado que el organismo materno demanda una mayor cantidad de hierro para producir una cantidad adicional de sangre, necesaria para transportar oxígeno al feto en desarrollo.

Los síntomas de la anemia durante el embarazo abarcan desde debilidad, fatiga y mareos hasta dolores de cabeza, piel pálida y dificultades respiratorias, entre otros⁹. En casos más severos, pueden presentarse complicaciones como hipotensión, arritmias cardíacas e incapacidad para concentrarse.

Por otro lado, otra enfermedad que no es tan frecuente como las anteriores, pero que también es relevante, y que necesita ser abordada durante el embarazo, es el **trastorno de depresión mayor**. Durante el transcurso de un episodio depresivo, es posible que muchas mujeres queden embarazadas, o bien, pueden desarrollar depresión durante el embarazo. Se ha demostrado que los niños nacidos de madres con depresión muestran carencias en su desarrollo, tanto social como cognitivo. Existe evidencia de que la depresión durante el embarazo está subdiagnosticada y subtratada, lo cual puede atribuirse a varios factores: los síntomas depresivos pueden asemejarse a algunos síntomas del embarazo, como las fluctuaciones del estado de ánimo, cambios emocionales, llanto, irritabilidad, así como alteraciones del sueño y del apetito; el estigma asociado a la depresión materna puede dificultar la identificación y búsqueda de ayuda por parte de las mujeres embarazadas; en algunos casos, los síntomas depresivos pueden ser atribuidos erróneamente a patologías médicas, como la anemia o problemas de tiroides, lo que puede retrasar el diagnóstico y tratamiento adecuado⁵.

1.2.3. TRATAMIENTOS DURANTE EL EMBARAZO

Por otra parte, es de vital importancia tener en cuenta los riesgos potenciales de algunos fármacos en las mujeres embarazadas. Aunque la proporción de casos en los que la toma de medicamentos está directamente relacionada con malformaciones es relativamente baja, esta asociación sigue siendo significativa, ya que en muchos de estos casos la causa es evitable. Las posibles repercusiones teratogénicas variarán según el momento específico del embarazo en el que se administre el medicamento. Entre la segunda y la décima semana de gestación se presenta el período de mayor vulnerabilidad, ya que la exposición a agentes teratogénicos durante este lapso puede provocar anomalías estructurales significativas que pueden resultar en malformaciones fetales graves, algunas de las cuales pueden ser incompatibles con la viabilidad fetal y dar lugar a abortos espontáneos o a malformaciones fetales incompatibles con la vida después del parto¹⁰.

Con el propósito de guiar al médico en la selección de tratamientos adecuados, todas las fichas técnicas de los fármacos comercializados incorporan una sección específica que recoge las directrices establecidas por las agencias reguladoras de medicamentos (en el caso de España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS). Aunque nos regimos principalmente por las directrices europeas en nuestro caso, es importante destacar que las pautas de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) también son ampliamente reconocidas. Las directrices del sistema europeo se centran en detallar los procedimientos de integración de datos, tanto clínicos como no clínicos. Sin embargo, la FDA emplea una categorización creada en 1979 como reacción a la tragedia ocasionada por el uso de talidomida en mujeres embarazadas. Esta clasificación es la más ampliamente reconocida y utilizada a nivel global.

La clasificación está estructurada en cinco categorías distintas (**figura 2**): la categoría A se refiere a estudios controlados que no han evidenciado riesgo alguno. Hay un riesgo mínimo de daño fetal; en la categoría B, no se han descrito riesgos en humanos. Se considera seguro su uso durante el embarazo; la categoría C establece que no se puede descartar el riesgo para el feto. Se debe

utilizar considerando la relación entre beneficios y riesgos; la categoría D señala la presencia de indicios de riesgo para el feto. Se recomienda su utilización solamente cuando no existan alternativas disponibles; por último, los medicamentos clasificados en la categoría X están contraindicados durante el embarazo.

Tabla III. Seguridad farmacos en embarazo. Clasificación de la Food and Drug Administration (FDA).		
CATEGORIA	SEGURIDAD	DESCRIPCION
A	Estudios controlados no han demostrado riesgo. Riesgo remoto de daño fetal	Estudios en embarazadas no han evidenciado riesgo para el feto durante el primer trimestre de gestación ni existen evidencias durante el resto del embarazo
B	No hay descritos riesgos en humanos. Se acepta su uso durante el embarazo	Estudios en animales no han evidenciado riesgo pero no existen estudios adecuados en embarazadas, o existen estudios en animales en los que se detectan efectos adversos pero estos no han sido confirmados en embarazadas
C	No puede descartarse riesgo fetal. Su utilización debe realizarse valorando beneficio/riesgo	Estudios en animales han demostrado efectos adversos pero no existen estudios en embarazadas, o no se dispone de estudios ni en embarazadas ni en animales
D	Existen indicios de riesgo fetal. Usarse solo en casos de no existencia de alternativas	Estudios en embarazadas han demostrado el riesgo de efectos adversos, pero existen ocasiones en las que los beneficios pueden superar estos riesgos
X	Contraindicados en el embarazo	Estudios en embarazadas y en animales han demostrado que los riesgos potenciales superan claramente a los posibles beneficios

Figura 2. Clasificación de la FDA de categorías de riesgo en el embarazo. Extraída de Orueta Sánchez R, et al. ¹⁰

No obstante, el uso de estas categorías resulta limitado en la práctica clínica para orientar las recomendaciones sobre el uso de medicamentos en mujeres embarazadas, ya que cada letra abarca una variedad amplia de situaciones. Así pues, en 2008, la FDA sugirió cambiar las categorías de letras existentes por descripciones más exhaustivas que aborden específicamente el embarazo y la lactancia, siguiendo un modelo similar al adoptado por la Unión Europea.

1.3. FARMACOCINÉTICA EN EL EMBARAZO

Como se ha mencionado previamente, el embarazo es una etapa especialmente relevante, dado que implica cambios fisiológicos que pueden alterar la farmacocinética de un fármaco, afectando al proceso LADME.

La absorción de medicamentos se refiere al proceso en el cual el fármaco se traslada desde el sitio de administración hasta la circulación sanguínea, donde se distribuye por todo el organismo. En cuanto a este proceso, durante el embarazo se produce un enlentecimiento del vaciado gástrico y una disminución de la motilidad gastrointestinal. Esto es debido al incremento de la progesterona¹¹, lo que conlleva cambios en los parámetros de biodisponibilidad, como la concentración máxima (C_{max}) y el tiempo necesario para alcanzarla (T_{max}). Estos efectos pueden ser más marcados durante el tercer trimestre del embarazo, cuando los niveles de progesterona alcanzan su punto máximo.

Estos cambios fisiológicos conllevan a un efecto farmacocinético, que es una mayor tasa de absorción del fármaco, debido a que va a existir un contacto durante más tiempo entre el medicamento y la mucosa gastrointestinal. Además, durante al principio de la etapa de gestación, los episodios de náuseas y vómitos pueden reducir la cantidad de medicamento que se absorbe después de tomarlo por vía oral. Por esta razón, es recomendable administrar medicamentos orales cuando las náuseas son menos intensas¹².

Además, durante el embarazo, la producción de ácido gástrico tiende a disminuir, al mismo tiempo que aumenta la secreción de moco, lo que resulta en un aumento del pH en el estómago.

Por otro lado, encontramos el proceso de distribución, proceso que se produce después de la absorción del fármaco. Durante el embarazo, se observa un incremento en el peso total del cuerpo. Esta variación se atribuye en gran medida a un aumento de 6 a 8 litros en el volumen de agua presente tanto en los compartimentos intravascular (plasma) como extravascular (las mamas, el feto, la placenta y el líquido amniótico). Este aumento en el contenido de agua en el organismo genera un incremento en el volumen de distribución (V_d).

El volumen de distribución¹³ es una medida teórica que representa el espacio que un fármaco ocuparía si estuviera distribuido de manera uniforme en el cuerpo.

En el caso de algunos fármacos, un Vd mayor puede implicar la necesidad de administrar dosis más elevadas para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas adecuadas. Con el progreso del embarazo, se observa una reducción progresiva de las proteínas en el plasma y un aumento en el contenido total de agua en el cuerpo.

La forma en que los medicamentos se distribuyen en el cuerpo de una mujer embarazada se ve influenciada por dos factores que tienen efectos opuestos: el aumento del Vd implica que la concentración de fármaco por unidad de volumen será menor después de administrar una dosis de medicamento. Por el contrario, la reducción de proteínas plasmáticas, como la albúmina, provoca un aumento de la fracción libre de los medicamentos, dato importante, ya que la fracción de fármaco libre es la que tiene actividad farmacológica y toxicológica.

El proceso de metabolismo también se ve influenciado por acción de la progesterona. Esta hormona actúa como un inductor enzimático, lo que aumenta la tasa y la velocidad del metabolismo de ciertos fármacos, especialmente aquellos con un alto índice de metabolismo hepático. Esto lleva a una reducción en su vida media y, por ende, en su efecto terapéutico.

Por último, en relación a la excreción, durante el embarazo, se incrementa tanto el flujo plasmático renal como la filtración glomerular, lo que resulta en una mayor eliminación de fármacos.

Todos estos cambios se tienen que tener en cuenta en su conjunto para asegurarnos que las concentraciones plasmáticas de los activos están dentro del rango terapéutico en todo momento.

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este estudio es determinar la necesidad de ajuste de dosis en pacientes embarazadas debido a sus parámetros farmacocinéticos.

Como objetivos específicos tenemos los siguientes:

- Evaluar el efecto del embarazo en el proceso de absorción.
- Evaluar el efecto del embarazo en el proceso de distribución.
- Evaluar el efecto del embarazo en el metabolismo.
- Evaluar el efecto del embarazo en el proceso de excreción.
- Evaluar el efecto del embarazo en los principales parámetros de biodisponibilidad.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO

Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática.

3.2. TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN

Los datos se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de las ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed¹⁴), Embase¹⁵, Science Direct¹⁶ y Web of Science¹⁷.

Antes de proceder con la búsqueda, se emplearon los Descriptores en Ciencias de la Salud¹⁸ (Decs) para realizar la búsqueda bibliográfica en las diversas bases de datos.

La exploración bibliográfica se efectuó filtrando la búsqueda por "ensayos clínicos" y restringiendo la búsqueda a los últimos 5 años en términos temporales. Además, se seleccionaron investigaciones que involucraran a poblaciones humanas y cuyo texto estuviera disponible en su totalidad de manera gratuita.

Por lo tanto, los criterios de inclusión son los siguientes:

- Artículos con una antigüedad de hasta 5 años.
- Artículos publicados en inglés o español.
- Artículos que traten sobre ensayos clínicos.

- Ensayos clínicos realizados en mujeres embarazadas.

Por otro parte, los criterios de exclusión son:

- Referencias a las que no se pudo acceder.
- Publicaciones no disponibles en su totalidad.
- Ensayos clínicos realizados en animales.

En la **figura 3** se muestra el diagrama de flujo de la selección de artículos.

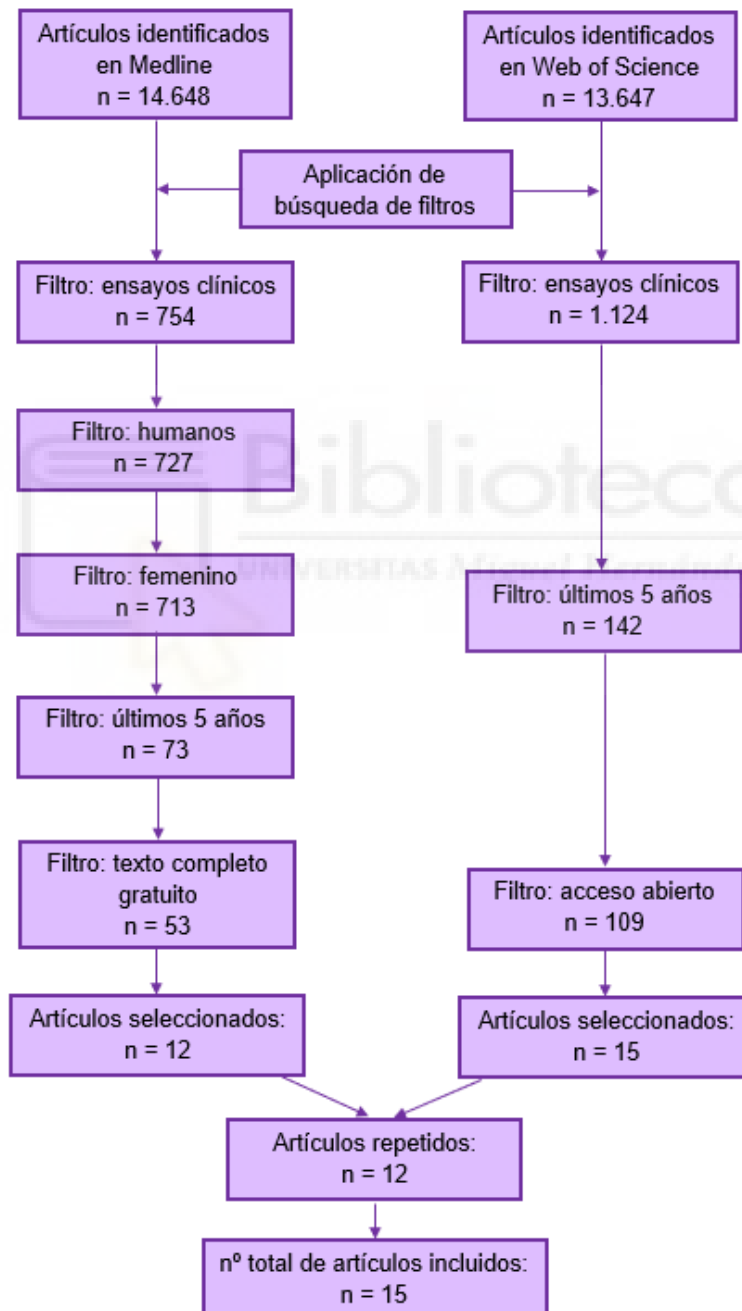


Figura 3. Diagrama de flujo para la selección de artículos para esta revisión.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la **tabla 1** se muestran los resultados de los 15 artículos finalmente incluidos en esta revisión bibliográfica.

Tabla 1. Artículos seleccionados para la revisión bibliográfica.

Artículo	Autores	Año	Resultados
"Fosamprenavir with Ritonavir Pharmacokinetics during Pregnancy"	Ahizechukwu C Eke, et al.	2020	Durante el embarazo, la exposición al fosamprenavir potenciado por ritonavir disminuye. A pesar de esta menor exposición, la mayoría de los participantes lograron mantener una carga viral por debajo de 75 copias/ml, lo que indica una supresión viral efectiva, a pesar de la reducción en la exposición a los antirretrovirales.
"Pharmacokinetics and Safety of 3 Months of Weekly Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention in Pregnant Women"	Jyoti S Mathad, et al.	2022	El tratamiento de 3 meses de isoniazida y rifapentina (3HP) no requiere ajuste de dosis durante el embarazo. Aunque el aclaramiento de rifapentina es más alto en mujeres con VIH, todas lograron exposiciones adecuadas a rifapentina e isoniazida, asegurando una prevención efectiva de la tuberculosis.
"A Randomized Controlled Trial of Three- versus Five-Day Artemether-Lumefantrine Regimens for Treatment of Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria in Pregnancy in Africa"	Marie A Onyamboko, et al.	2020	Se evalúa la eficacia, tolerabilidad y farmacocinética de un régimen de 5 días de arteméter-lumefantrina en comparación con el tratamiento estándar de 3 días en mujeres embarazadas y no embarazadas con malaria falciparum. Las mujeres embarazadas tuvieron exposiciones más bajas tanto al arteméter como al DHA que las mujeres no embarazadas.

<p>“A pharmacokinetic assessment of optimal dosing, preparation, and chrono-therapy of aspirin in pregnancy”</p>	<p>Renuka Shanmugalingam, et al.</p>	<p>2019</p>	<p>Durante el embarazo, se observa una disminución en la concentración total de metabolitos de la aspirina, lo que sugiere la necesidad de ajustar la dosis en mujeres embarazadas.</p>
<p>“A study of the pharmacokinetics, safety, and efficacy of bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed pregnant women with HIV”</p>	<p>Haeyoung Zhang, et al.</p>	<p>2024</p>	<p>Durante el embarazo, las exposiciones a bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida fueron inferiores en comparación con el período posparto. A pesar de esto, las concentraciones mínimas promedio permanecieron dentro de los niveles considerados efectivos para la exposición.</p>
<p>“Pharmacokinetics of vaginal versus buccal misoprostol for labor induction at term”</p>	<p>Yana Vorontsova, et al.</p>	<p>2022</p>	<p>Se observaron diferencias entre los perfiles de concentración plasmática y tiempo de misoprostol después de la dosificación vaginal y bucal, lo que se tradujo en una biodisponibilidad y un AUC más altos tras la administración vaginal. El estudio IMPROVE reveló una reducción en el tiempo hasta el parto en mujeres que recibieron misoprostol vía vaginal en comparación con aquellas que lo recibieron vía bucal.</p>
<p>“Effects of Pregnancy on the Pharmacokinetics of Metformin”</p>	<p>Michael Z Liao, et al.</p>	<p>2020</p>	<p>El embarazo aumenta significativamente la F, CL y V_{β} de metformina. Con dosis más bajas, el embarazo también aumenta el CL/F de metformina, lo que sugiere que podrían ser necesarias dosis iniciales más altas en mujeres embarazadas.</p>

<p>“Pharmacokinetics of Increased Nelfinavir Plasma Concentrations in Women During Pregnancy and Postpartum”</p>	<p>Ahizechukwu C Eke, et al.</p>	<p>2019</p>	<p>El AUC de nelfinavir durante el tercer trimestre del embarazo y 2 a 3 semanas después del parto disminuye, probablemente debido a una disminución de la actividad de CYP2C19 durante el embarazo.</p>
<p>“Sertraline concentrations in pregnant women are steady and the drug transfer to their infants is low”</p>	<p>E Heinonen, et al.</p>	<p>2021</p>	<p>Se produce una disminución de las concentraciones plasmáticas de sertralina en el período de gestación, comparado con el posparto. La sertralina se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la AAP. Durante el embarazo, los niveles de esta proteína disminuye, lo cual puede influir en las concentraciones plasmáticas de sertralina.</p>
<p>“Population Pharmacokinetics of Praziquantel in Pregnant and Lactating Filipino Women Infected with Schistosoma japonicum”</p>	<p>Amaya L Bustinduy, et al.</p>	<p>2020</p>	<p>Las mujeres al principio del embarazo tuvieron un AUC de praziquantel significativamente más bajo que las mujeres al final del embarazo y las mujeres lactantes en el posparto. La explicación más probable se relaciona con los aumentos inducidos por el embarazo en la actividad de las enzimas hepáticas relacionados con los cambios hormonales asociados con el embarazo.</p>
<p>“Lithium Pharmacokinetics in the Perinatal Patient With Bipolar Disorder”</p>	<p>Crystal T Clark, et al.</p>	<p>2022</p>	<p>Durante el embarazo, el aclaramiento de litio aumenta en respuesta a cambios fisiológicos profundos y al aumento de la excreción renal que dan como resultado una reducción de las concentraciones séricas de litio.</p>
<p>“Pharmacokinetics of darunavir and cobicistat in pregnant and postpartum women with HIV”</p>	<p>Jeremiah D Momper, et al.</p>	<p>2021</p>	<p>En mujeres embarazadas con VIH que recibieron darunavir en combinación con cobicistat, la exposición a darunavir fue significativamente menor durante el embarazo en comparación con el posparto.</p>
<p>“Pregnancy-Induced Increases in the Nicotine Metabolite</p>	<p>Christopher A Arger, et al.</p>	<p>2019</p>	<p>Los resultados indican que las proporciones 3HC total/COT libre y 3HC libre/COT libre medidas en orina fueron significativamente elevadas durante el embarazo</p>

Ratio: Examining Changes During Antepartum and Postpartum”			temprano y tardío en comparación con el posparto, por lo que hay un aumento en la eliminación de los metabolitos de la nicotina durante el embarazo.
“Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacokinetic study”	Catherine A Chappell, et al.	2020	No se identificaron diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas en ledipasvir o sofosbuvir en mujeres embarazadas en comparación con el grupo de no embarazadas, ni se identificaron diferencias en las concentraciones del fármaco según la edad gestacional.
“Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: A randomised trial (DoIPHIN-1 study)”	Catriona Waitt, et al.	2019	Durante el tercer trimestre y el posparto, las exposiciones al dolutegravir fueron inferiores a las reportadas previamente en participantes no embarazadas. A pesar de estas exposiciones plasmáticas más bajas, el dolutegravir muestra potencial para disminuir el riesgo de transmisión vertical en madres que comienzan el tratamiento en etapas avanzadas del embarazo.

El uso de medicamentos durante la gestación es una circunstancia común. Durante este período, el cuerpo de la mujer experimenta una serie de ajustes fisiológicos significativos. Estos incluyen la reducción en la unión a proteínas, el aumento del filtrado glomerular y el aumento del volumen plasmático¹⁰. Estos cambios producen, a su vez, un cambio en la farmacocinética de los fármacos.

La mayoría de los ensayos clínicos revisados en este trabajo muestran que, con el mismo tratamiento, las mujeres embarazadas presentan concentraciones plasmáticas inferiores a las mujeres no embarazadas, debido a cambios en el aclaramiento y volumen de distribución en este grupo especial y también por un aumento del metabolismo hepático de algunas enzimas, como es la CYP3A4. Esto puede observarse en diferentes parámetros farmacocinéticos como son el AUC, Cmax y Tmax, entre otros. Lo siguiente se explica en detalle en cada uno de los artículos analizados.

En el ensayo clínico de **Ahizechukwu C. Eke et al.**¹⁸ sobre el tratamiento con ritonavir potenciado con fosemprenavir en mujeres con VIH, se administró una dosis 700/100 mg de fosemprenavir/ritonavir. El fosemprenavir es un profármaco de amprenavir, por lo que los resultados obtenidos se refieren a las concentraciones de dicho fármaco.

Los resultados de este estudio muestran que el AUC₀₋₁₂ de amprenavir (APV) y de ritonavir (RTV), es menor en el segundo y tercer trimestre del embarazo que en el posparto. Amprenavir es el metabolito activo del fosemprenavir. Asimismo, la Cmax de APV y RTV, y la concentración sérica mínima a las 12 horas (C₁₂) y la Cmin son más bajas durante el tercer trimestre en comparación con el posparto. También se produce un aumento del aclaramiento, tanto de APV como de RTV. Los resultados de este estudio se muestran en las **tablas 2 y 3**.

PK parameter	Median value for group (IQR)		
	2T (n = 8)	3T (n = 28)	PP (n = 22)
APV AUC ₀₋₁₂ (μg · h/ml)	43.50 (38.50, 50.40)	32.15 (21.45, 39.70)	51.60 (45.20, 59.60)
APV CL/F (liters/h)	13.79 (11.91, 15.58)	18.66 (15.11, 28.23)	11.63 (10.07, 13.27)
APV T _{1/2} (h)	8.67 (5.90, 13.57)	12.98 (8.50, 31.62)	14.26 (8.22, 28.25)
APV C _{min} (μg/ml)	1.91 (0.34, 2.39)	1.48 (0.86, 1.80)	2.42 (1.36, 3.08)
APV C _{last} (μg/ml)	2.05 (1.56, 2.65)	1.67 (1.13, 2.24)	2.80 (1.93, 3.82)
APV C _{max} (μg/ml)	5.61 (4.47, 6.64)	5.12 (3.60, 6.26)	6.75 (4.31, 9.24)
APV C ₀ (μg/ml)	2.19 (1.05, 3.13)	1.70 (1.34, 2.28)	3.14 (1.56, 4.94)
APV C ₁₂ (μg/ml)	2.12 (1.39, 2.67)	1.64 (1.16, 2.21)	2.87 (2.34, 3.41)

Tabla 2. Comparación de la farmacocinética de APV en el segundo trimestre versus posparto y en el tercer trimestre versus posparto. Extraída de **Ahizechukwu C. Eke et al.**¹⁸

PK parameter	Median value for group (IQR)		
	2T (n = 8)	3T (n = 28)	PP (n = 22)
RTV AUC ₀₋₁₂ (µg · h/ml)	2.52 (1.35, 4.10)	3.68 (2.76, 5.64)	4.86 (2.73, 6.60)
RTV CL/F (liters/h)	47.16 (24.61, 74.15)	27.20 (17.74, 36.22)	20.63 (15.15, 36.72)
RTV T _{1/2} (h)	3.71 (3.06, 10.92)	4.08 (3.47, 6.65)	4.92 (3.03, 6.64)
RTV C _{min} (µg/ml)	0.07 (0.05, 0.12)	0.12 (0.05, 0.15)	0.10 (0.05, 0.20)
RTV C _{last} (µg/ml)	0.09 (0.06, 0.16)	0.13 (0.06, 0.24)	0.18 (0.08, 0.26)
RTV C _{max} (µg/ml)	0.41 (0.25, 0.73)	0.64 (0.51, 1.07)	0.77 (0.51, 1.08)
RTV C ₀ (µg/ml)	0.13 (0.06, 0.24)	0.16 (0.11, 0.31)	0.19 (0.09, 0.41)
RTV C ₁₂ (µg/ml)	0.12 (0.05, 0.29)	0.16 (0.05, 0.20)	0.19 (0.08, 0.26)

Tabla 3. Comparación de la farmacocinética de RTV en el segundo trimestre versus posparto y en el tercer trimestre versus posparto. Extraída de **Ahizechukwu C. Eke et al.**¹⁸

Tanto el amprenavir como el ritonavir se metabolizan principalmente en el hígado a través de la enzima CYP3A4, cuya actividad se incrementa durante el embarazo. Por lo tanto, el mayor volumen de distribución, el aumento del aclaramiento y la mayor actividad de la CYP3A4 durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, probablemente contribuyan a una menor exposición al fármaco y a un mayor aclaramiento del amprenavir en el plasma materno.

Aunque la exposición fue menor durante el embarazo, la mayoría de las participantes lograron mantener una carga viral de <75 copias/ml, lo que indica una supresión viral adecuada a pesar de la menor exposición a los antirretrovirales. La concentración mínima objetivo de amprenavir para el virus de tipo salvaje, que es de 0,4 µg/ml, fue superada por el 87,5 % (7 de 8) de las participantes en el segundo trimestre y por el 96,4 % (27 de 28) en el tercer trimestre.

Por otro lado, en el ensayo clínico de **Marie A Onyamboko, et al.**¹⁹ sobre el tratamiento antipalúdico de arteméter-lumefantrina en el embarazo, se evaluó la farmacocinética de un régimen de 5 días de arteméter-lumefantrina en comparación con el tratamiento estándar de 3 días en mujeres embarazadas y no embarazadas con malaria falciparum. En este ensayo, se administró una dosis de 20/120 mg de arteméter-lumefantrina durante una pauta de 3 días a 24 mujeres embarazadas y a

24 mujeres no embarazadas. Del mismo modo, se administraron esa dosis, pero con una pauta de 5 días de tratamiento, también a 48 mujeres (24 embarazadas y 24 no embarazadas). En el estudio se midieron los parámetros farmacocinéticos que se muestran en las **tablas 4 y 5**.

Se observó que las mujeres embarazadas tuvieron niveles plasmáticos más bajos al arteméter y la dihidroartemisinina (metabolito activo de arteméter) que las mujeres no embarazadas tanto en el régimen de 3 días como en el de 5 días, como se muestra en los parámetros de AUC₀₋₆₀ y C_{max} de la **tabla 4**.

Drug and secondary parameter	Median value (range) for group			
	3 days		5 days	
	Nonpregnant	Pregnant	Nonpregnant	Pregnant
Artemether				
T _{max} (h)	0.93 (0.71-2.41)	0.890 (0.540-1.83)	0.880 (0.710-1.71)	0.880 (0.530-1.63)
C _{max} (ng/ml)	67.6 (30.1-136)	42.5 (25.3-86.8)	63.3 (35.1-137)	42.5 (29.0-67.7)
AUC ₀₋₆₀ (h · ng/ml)	1,710 (617-3,870)	948 (511-2,530)	2,120 (1,210-4,110)	1,610 (929-2,370)
Half-life (h)	2.67 (2.09-4.71)	2.53 (1.73-4.05)	2.39 (1.59-2.98)	2.45 (1.73-3.78)
Dihydroartemisinin				
T _{max} (h)	1.38 (1.06-2.71)	1.35 (1.10-2.16)	1.35 (1.15-2.23)	1.35 (1.05-1.96)
C _{max} (ng/ml)	57.3 (24.7-114)	42.5 (25.3-86.8)	59.8 (28.1-137)	38.0 (21.8-65.6)
AUC ₀₋₆₀ (h · ng/ml)	1,600 (558-2,700)	948 (511-2,530)	2,350 (1,260-4,740)	1,500 (932-2,380)
Half-life (h)	0.210 (0.140-0.300)	0.210 (0.130-0.300)	0.220 (0.180-0.290)	0.210 (0.170-0.270)

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos de arteméter y dihidroartemisinina en embarazadas y no embarazadas. Extraída de **Marie A Onyamboko, et al.**¹⁹

Sin embargo, aunque fueron menores las concentraciones de arteméter y dihidroartemisinina, la exposición general (valores de AUC₀₋₆₀) a arteméter-lumefantrina mejoró sustancialmente en el régimen de 5 días, que fue mayor que con el régimen de 3 días y, por lo tanto, representa una opción prometedora para tratar la malaria durante el embarazo. Esto se observa en el parámetro AUC₀₋₆₀ de las **tablas 4 y 5**, que se refiere a la exposición total desde la primera dosis hasta el día 60.

Drug and secondary parameter	Median value (range) for group			
	3 days		5 days	
	Nonpregnant	Pregnant	Nonpregnant	Pregnant
Lumefantrine				
T _{max} (h)	7.95 (4.81-15.2)	7.86 (4.47-16.7)	7.72 (5.54-11.7)	8.66 (4.76-14.0)
C _{max} (ng/ml)	6,170 (2,790-14,400)	6,290 (4,140-10,900)	7,320 (3,010-16,000)	6,600 (2,890-12,300)
AUC ₀₋₆₀ (h · μg/ml)	531 (267-1,250)	586 (321-887)	933 (374-2,030)	853 (381-1,650)
Half-life (days)	3.41 (3.22-3.69)	3.52 (3.22-3.87)	3.45 (3.24-3.92)	3.57 (3.33-3.97)
Day 7 concn (ng/ml)	541 (333-1,360)	665 (353-818)	1,900 (576-2,870)	1,280 (596-2,770)
T _{c>280} (days)	9.83 (7.63-14.5)	10.6 (6.98-12.5)	14.1 (9.03-17.8)	13.5 (9.63-17.3)
Desbutyl-lumefantrine				
T _{max} (h)	16.7 (9.0-29.9)	19.8 (10.1-32.1)	13.9 (7.39-29.6)	14.6 (8.11-24.9)
C _{max} (ng/ml)	42.7 (15.3-74.6)	51.4 (22.3-104)	56.2 (27.0-150)	75.5 (26.8-127)
AUC ₀₋₆₀ (h · μg/ml)	8.26 (3.09-15.9)	12.9 (6.41-24.5)	14.4 (5.98-41.8)	20.4 (10.4-35.5)
Half-life (days)	8.93 (7.41-10.9)	11.2 (8.15-16.0)	9.37 (7.75-12.1)	11.2 (9.39-13.7)

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos de lumefantrina y desbutil-lumefantrina en embarazadas y no embarazadas. Extraída de **Marie A Onyamboko, et al.**¹⁹

Asimismo, el estudio de **Renuka Shanmugalingam, et al.**²⁰ sobre la administración de aspirina en mujeres gestantes que padecen preeclampsia, reveló una disminución constante en la concentración total de metabolitos de la aspirina durante el embarazo.

Se administraron 100 mg de aspirina a 3 mujeres embarazadas y a 3 mujeres no embarazadas; también se administraron 150 mg de aspirina a 3 mujeres embarazadas y a 3 mujeres no embarazadas, y se midieron los parámetros farmacocinéticos que se observan en la **tabla 6**.

Se registró una reducción del 40% AUC_{t-24} y un 29 % en la C_{máx}, junto con un aumento del 44 % en el CL en comparación con mujeres no embarazadas con la administración 100 mg y 150 mg de aspirina.

	100 mg Non-EC aspirin		Pvalue ^a	150 mg Non-EC aspirin		Pvalue ^a	Pvalue ^b
	Pregnant women (n=3)	Nonpregnant women (n=3)		Pregnant women (n=3)	Nonpregnant women (n=3)		
AUC _(t-24) (ng/mL*h)	12187.3 ± 100	21096.6 ± 532	<.01	19993.3 ± 240	29288.3 ± 430	<.01	.01
T _{max} (h)	2	2	NS	2	2	NS	NS
C _{max} (ng/mL)	2417.2 ± 71	3214.7 ± 98	<.01	3289.3 ± 117	4797.5 ± 182	<.01	.02
t _{1/2} (h)	2.5 ± 0.3	2.7 ± 0.2	NS	2.6 ± 0.2	2.6 ± 0.4	NS	NS
V _d mg/(ng/mL)	0.08 ± 0.005	0.06 ± 0.005	NS	0.09 ± 0.002	0.07 ± 0.003	NS	NS
CL mg/(ng/mL)/h	0.006 ± 0.001	0.003 ± 0.001	<.01	0.009 ± 0.001	0.005 ± 0.001	<.01	NS

Tabla 6. Comparación de valores farmacocinéticos entre mujeres embarazadas y no embarazadas con ambas dosis de aspirina. Extraída de **Renuka Shanmugalingam, et al.**²⁰

Sin embargo, la reducción del AUC_{t-24} con el uso de 100 mg de aspirina se mitigó al administrar 150 mg en mujeres embarazadas, como se puede observar en la tabla 5. La dosis de 150 mg en mujeres embarazadas logró una concentración total de metabolitos del fármaco comparable a la alcanzada con 100 mg en mujeres no embarazadas. Esto sugiere que los cambios fisiológicos, como el aumento del aclaramiento (CL), podrían justificar un ajuste en la dosis de aspirina durante el embarazo.

En el ensayo clínico llevado a cabo por **Haeyoung Zhang, et al**²¹, en el cual se evaluaron la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de la combinación de bictegravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida (BIC/FTC/TAF) administrada una vez al día durante el embarazo, también se observó que las concentraciones de estos

fueron menores durante el embarazo en comparación con el posparto. Esto se muestra en la **figura 3**.

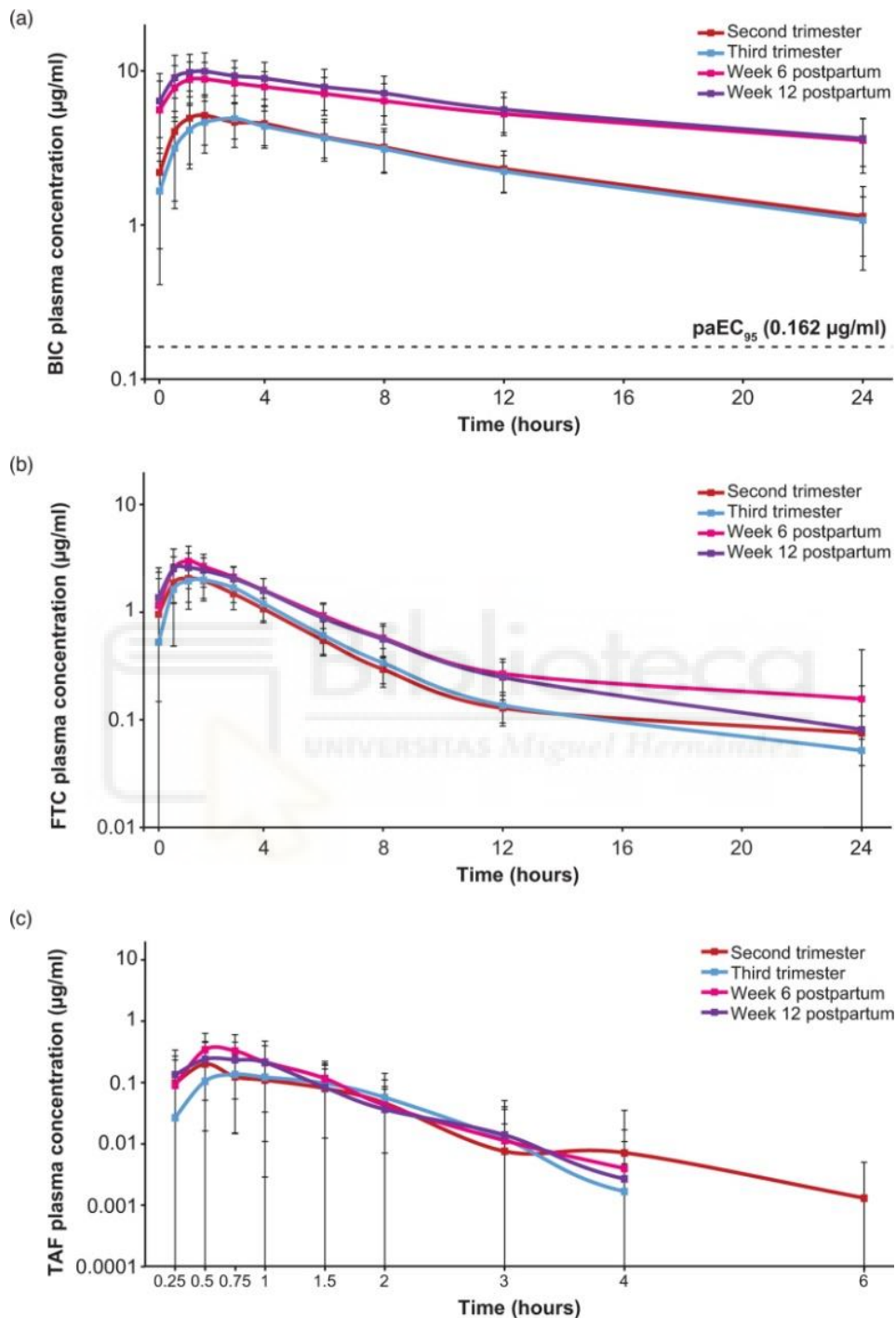


Figura 3. Concentración plasmática después de la administración de BIC/FTC/TAF para (a) BIC, (b) FTC y (c) TAF. Extraída de **Haeyoung Zhang, et al.**²¹

Se observa también un mayor aclaramiento de estos fármacos (se muestra en la **tabla 7**), ya que BIC es metabolizado por la uridina difosfato glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) y CYP3A4, dos enzimas que presentan una actividad incrementada durante el embarazo. Los valores de AUC_{τ} (área bajo la curva de la concentración en el tiempo durante un intervalo de administración) fueron menores durante el embarazo.

	Second trimester (n =21)	Third trimester (n= 30)	Week 6 postpartum (n =31)	Week 12 postpartum (n =32)
$AUC_{\tau_{au}}$ (h·µg/ml) [mean (%CV)]	62.8 (32.2)	60.2 (29.1)	135 (26.9)	148 (28.5)
Unbound $AUC_{\tau_{au}}$ (h·µg/ml [mean (%CV)] ^b	0.224 (42.0)	0.219 (33.9)	0.354 (34.2)	0.374 (32.2)
C_{max} (µg/ml) [mean (%CV)]	5.82 (30.1)	5.37 (25.9)	9.77 (23.3)	11.0 (24.9)
C_{trough} (µg/ml) [mean (%CV)]	1.05 (45.2)	1.07 (41.7)	3.53 (38.4)	3.64 (34.1)
CL_{ss}/F (ml/h) [mean (%CV)]	912 (47.5)	902 (31.8)	399 (28.4)	362 (26.5)
V_z/F (ml) [mean (%CV)]	11,900 (37.1)	13,400 (32.4)	10,300 (35.9)	8690 (27.6)
T_{max} (h) [median (Q1, Q3)]	2.00 (1.50, 3.00)	2.00 (1.50, 3.00)	1.50 (1.00, 3.00)	1.50 (1.00, 2.00)
$t_{1/2}$ (h) [median (Q1, Q3)]	9.09 (8.24, 11.5)	9.91 (9.10, 11.4)	18.2 (14.4, 21.5)	17.4 (14.3, 19.4)

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos de bictegravir. Extraída de **Haeyoung Zhang, et al.**²¹

A pesar de que las exposiciones a BIC, FTC y TAF fueron menores durante el embarazo, la supresión virológica (ARN del VIH-1 <50 copias/ml) se mantuvo en el 100% de las participantes a lo largo del embarazo.

Por otro parte, es importante señalar que las modificaciones en la mucosa y el epitelio vaginal, incluyendo las alteraciones del pH, el espesor y el flujo sanguíneo de la mujer gestante, pueden afectar la absorción de medicamentos administrados por vía vaginal, como por ejemplo el misoprostol.

En el ensayo IMPROVE de **Yana Vorontsova, et al.**²², se compara la farmacocinética del misoprostol por vía vaginal y bucal. El misoprostol se emplea en la práctica obstétrica para inducir el parto a término y gestionar abortos incompletos, fallidos o electivos en el primer trimestre, entre otros. El misoprostol se administró a una dosis de 25 µg a un grupo de mujeres embarazadas por vía vaginal y a otro grupo, vía bucal. También se administraron dosis posteriores de 50 µg de misoprostol cada 4 h, si estaba clínicamente indicado.

En este ensayo se encontró que la biodisponibilidad y el AUC eran mayores tras la administración vaginal, lo que se puede observar en la **figura 4**. Además, se observó una reducción en el tiempo hasta el parto en mujeres que recibieron misoprostol por vía vaginal en comparación con aquellas que lo recibieron por vía bucal.

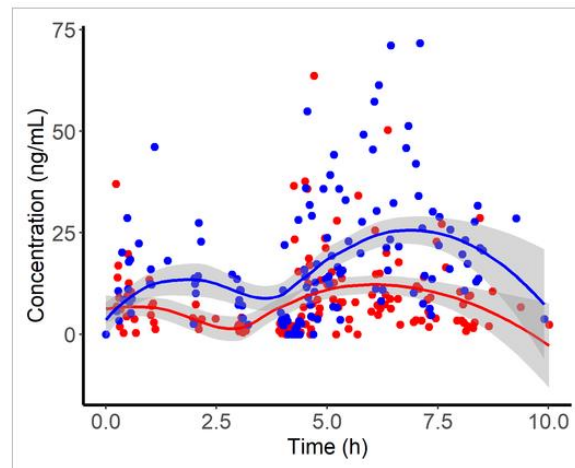


Figura 4. Perfiles de concentración plasmática de misoprostol versus tiempo después de la administración vaginal (azul) o bucal (rojo) de misoprostol (25 μg seguido de 50 μg a las 4 h). Extraída de **Yana Vorontsova, et al.**²²

Aunque la absorción por vía bucal es más rápida, el grado de absorción por vía vaginal es mayor, posiblemente debido a que una parte de la dosis por vía bucal esté sujeta al metabolismo de primer paso hepático, lo que podría explicar los resultados clínicos favorables del misoprostol vaginal en el ensayo IMPROVE.

Otro estudio en el que está implicada la enzima CYP3A4, y que la hace responsable de la disminución de la concentración plasmática de fármacos sujetos a su metabolismo, es el ensayo clínico de **Ahizechukwu C. Eke, et al.**²³. Este estudio tiene como objetivo evaluar la seguridad, aceptabilidad y farmacocinética de nelfinavir durante el tercer trimestre de embarazo, que es un antirretroviral. Los datos del estudio (**figura 5** y **tabla 8**) muestran que, durante el embarazo, el AUC del metabolito activo de nelfinavir, el M8 (hidroxil-terc-butilamida) disminuye, probablemente debido al aumento de la actividad CYP3A4, enzima que es la encargada de metabolizar a este antirretroviral. Además, se confirma que la dosis de nelfinavir debe aumentarse durante la última etapa del embarazo.

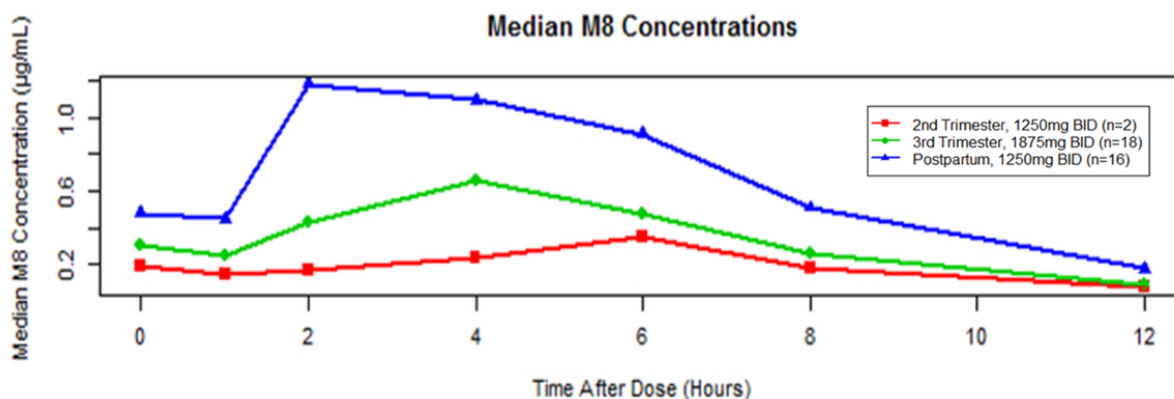


Figura 5. Concentración plasmática de M8 en el segundo y tercer trimestre y posparto. Extraída de **Ahizechukwu C. Eke, et al.**²³

Parameter	3rd trimester: median (IQR) (n = 18) 1875mg BID	Postpartum: median (IQR) (n=16) 1250mg BID
M8 AUC ₀₋₁₂ µg-h/mL [µM-h]	3.9 (2.7-7.4) [6.7 (4.7-12.6)]	8.6 (6.5-11.6) [14.8 (11.2-19.8)]
M8 C _{min} (µg/mL)	0.11 (0.05-0.15)	0.14 (0.04-0.21)
M8 C _{max} (µg/mL)	0.66 (0.48-1.12)	1.20 (1.07-1.71)

Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos de M8 en el tercer trimestre y posparto. Extraída de **Ahizechukwu C. Eke, et al.**²³

Un estudio de **E Heinonen, et al.**²⁴ sobre el tratamiento de sertralina en el embarazo, también muestra la disminución de las concentraciones plasmáticas de esta en el período de gestación, comparado con el posparto, como se puede observar en la **tabla 9**. La sertralina es un antidepresivo de los más utilizados durante el embarazo. Su mecanismo de acción es inhibir selectivamente la recaptación de serotonina.

La sertralina se une a proteínas plasmáticas en más del 98%, asociándose tanto con la albúmina como con la alfa 1-glicoproteína ácida (AAP), aunque es probable que se una principalmente a la AAP. Durante el embarazo, los niveles de estas proteínas disminuyen, lo cual puede influir en las concentraciones plasmáticas de sertralina.

	N	Dose (mg)	Measured concentration (ng/mL)		Dose-adjusted concentration (ng/mL)/(mg/day)	
			Median (range)	Median (Q1-Q3)	Range	Median (Q1-Q3)
Sertraline						
2nd trimester	7	50 (50-50)	7.65 (5.81-12.09)	3.98-17.14	0.15 (0.12-0.24)	0.08-0.34
3rd trimester	9	50 (50-75)	9.49 (7.34-17.14)	1.53-20.81	0.19 (0.12-0.23)	0.03-0.38
At delivery	8	75 (50-100)	14.38 (7.65-18.67)	3.64-24.17	0.19 (0.15-0.25)	0.07-0.32
Postpartum	8	75 (50-75)	17.9 (8.87-19.35)	6.12-52.02	0.25 (0.17-0.29)	0.12-0.69
Desmethylsertraline						
2nd trimester	7	50 (50-50)	24.25 (22.65-32.29)	15.78-10.52	0.49 (0.45-0.65)	0.32-0.88
3rd trimester	9	50 (50-75)	35.06 (28.05-55.52)	10.52-61.36	0.70 (0.47-0.74)	0.21-1.11
At delivery	8	75 (50-100)	33.60 (22.95-46.75)	7.01-61.36	0.46 (0.37-0.62)	0.14-0.82
Postpartum	6	75 (50-75)	45.29 (28.56-78.89)	16.95-87.66	0.69 (0.43-1.05)	0.34-1.17

Tabla 9. Concentraciones plasmáticas de sertralina y desmetilsertralina (su metabolito activo). Extraída de **E Heinonen, et al.**²⁴

Los resultados no concuerdan con lo esperado si nos centramos en la unión a proteínas por parte de la sertralina. Se esperaría que las concentraciones plasmáticas fueran más bajas dado que al haber menos proteínas plasmáticas, habría más fármaco libre. Esto se explica debido al efecto del metabolismo, que se ve aumentado de forma notable lo que hace que el balance final de como resultado concentraciones más bajas en las pacientes embarazadas que en las pacientes en postparto.

Las diferencias en el aclaramiento y el aumento inducidos en la actividad de las enzimas hepáticas relacionados con los cambios hormonales asociados con el embarazo también se observan en el estudio de **Amaya L Bustinduy, et al**²⁵. En este ensayo clínico se evalúa la farmacocinética de praziquantel (PZQ) en el embarazo y posparto. Este es el primer estudio que describe la farmacocinética de PZQ en mujeres embarazadas y lactantes infectadas con *Schistosoma japonicum*. PZQ es un antihelmíntico antiparasitario de amplio contra numerosas especies de cestodos y trematodos²⁶.

En este estudio, se administró una dosis de 60 mg/kg repartido en 2 dosis con 3 h de diferencia (es decir, dos dosis divididas de 30 mg/kg) a 30 mujeres embarazadas y a 15 mujeres que estaban en el periodo posparto. Las mujeres que estaban de 12 a 16 semanas de gestación presentaron valores de AUC₀₋₂₄ significativamente menores en comparación con las que estaban de 30 a 36 semanas de gestación y el grupo posparto. El AUC₀₋₂₄ más bajo al inicio del embarazo puede deberse a un aclaramiento

más rápido observado en las mujeres gestantes o a una menor biodisponibilidad oral, como se puede observar en la **figura 6**.

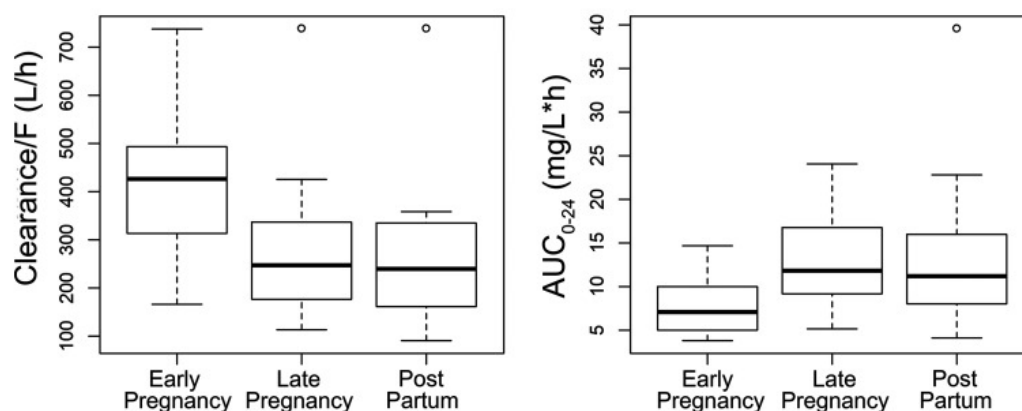


Figura 6. Diagramas de caja que muestran la relación entre las distintas etapas del embarazo y el aclaramiento/F y el AUC_{0-24} . Extraída de **Amaya L Bustinduy, et al.**²⁵

Por otro lado, durante el embarazo la tasa de filtración glomerular (TFG) aumenta debido a un aumento del gasto cardíaco. Esto puede verse reflejado en tratamientos farmacológicos como el litio en mujeres con trastorno bipolar. En el ensayo clínico de **Crystal T. Clark, et al**²⁷, se observó que, durante el embarazo, el aclaramiento de litio aumenta en respuesta a cambios fisiológicos y al aumento de la excreción renal. Este aumento da como resultado una reducción de las concentraciones séricas de litio. Se observan los datos de aclaramiento en la **tabla 10**.

		Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Media (DE)
Aclaramiento de eliminación de litio, ml/min	Trimestre 1	...	53.4
	Trimestre 2	35.3	39.2	23,5	32,7 (8,2)
	Trimestre 3	36.4	41.1	28.4	35,3 (6,4)
	Posparto 1 (4-9 semanas)	26.2	25.0	18.7	23,3 (4,0)
	Posparto 2 (>12 semanas)	21.3	24,6a	18.6	21,5 (3,0)

Tabla 10. Aclaramiento de litio en el embarazo y posparto. Extraída de **Crystal T. Clark, et al**²⁷

El litio se excreta principalmente a través de los riñones. Su estrecho margen terapéutico incrementa el riesgo de fracaso en la terapia y toxicidad si se altera su aclaramiento renal.

El litio tiene un rango terapéutico estrecho, que oscila entre 0,4 y 1,0 mEq/L. Concentraciones menores a 0,4 mEq/L no generan una respuesta terapéutica, mientras que concentraciones superiores a 1,0 mEq/L pueden llegar a ser tóxicas. Aunque durante el embarazo se produzcan estos cambios en el aclaramiento y excreción renal del litio, en el ensayo las concentraciones séricas basales de litio oscilaron entre 0,52 y 0,71 mEq/l, por lo que estuvieron dentro del rango terapéutico óptimo para el tratamiento del trastorno bipolar.

Existe otro ensayo clínico, de **Jeremiah D Momper, et al.**²⁸, que muestra una reducción de las concentraciones plasmáticas de una terapia antirretroviral utilizada en el embarazo y posparto. Se trata de darunavir y cobicistat. Darunavir es un inhibidor de la proteasa que se metaboliza por CYP3A4 y cobicistat es un inhibidor de la CYP3A, que se emplea como potenciador farmacocinético para aumentar la exposición sistémica a darunavir. En este ensayo clínico, se administraron 800 mg de darunavir y 150 mg de cobicistat en una sola dosis diaria a 29 mujeres embarazadas en diferentes estados de gestación. El cobicistat se administra como refuerzo con el objetivo de neutralizar el metabolismo del darunavir. Se observaron concentraciones plasmáticas menores de estos dos fármacos durante el embarazo, lo que puede aumentar el riesgo de falla virológica y transmisión perinatal del virus. Esto se demuestra con los datos farmacocinéticos obtenidos. Por ejemplo, el AUC_{0-24} de darunavir fue un 53% menor en el segundo trimestre y un 56% menor en el tercer trimestre. Estos datos pueden observarse en la **figura 7** y en las **tablas 11 y 12**.

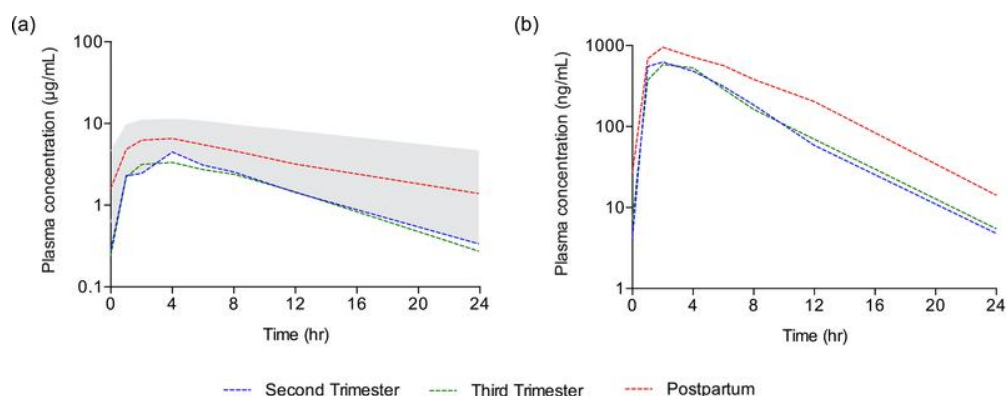


Figura 7. Concentraciones plasmáticas de darunavir (a) y cobicistat (b) en el segundo y tercer trimestre y posparto. Extraída de **Jeremiah D Momper, et al.**²⁸

Parameter	Second Trimester n = 16	Third Trimester n = 26	Postpartum n = 19
AUC ₀₋₂₄ (µg ^h /mL)	50.00 (27.032, 58.90)	42.05 (26.83, 50.50)	95.55 (67.20, 118.95)
C ₀ (µg/mL)	0.28 (0.045, 0.60)	0.25 (0.045, 1.13)	1.62 (0.045, 3.44)
C _{max} (µg/mL)	4.59 (2.38, 6.12)	3.67 (3.29, 4.65)	7.04 (5.70, 10.75)
T _{max} (hr)	3 (2, 4)	2 (2, 4)	2 (2, 4)
C ₂₄ (µg/mL)	0.33 (0.045, 0.47)	0.27 (0.045, 0.63)	1.43 (0.73, 1.86)
C _{min} (µg/mL)	0.33 (0.045, 0.47)	0.25 (0.045, 0.45)	1.34 (0.56, 1.86)
CL/F (L/hr)	16.00 (13.64, 29.74)	19.04 (15.84, 29.82)	8.37 (6.73, 11.91)
T _{1/2} (hr)	4.80 (3.91, 6.07)	5.18 (3.76, 6.61)	8.11 (6.19, 10.55)

Tabla 11. Parámetros farmacocinéticos de darunavir. Extraída de **Jeremiah D Momper, et al.**²⁸

Parameter	Second Trimester n = 16	Third Trimester n = 26	Postpartum n = 19
AUC ₀₋₂₄ (µg ^h /mL)	4.46 (3.21, 5.69)	3.91 (3.15, 6.24)	8.52 (6.28, 11.39)
C ₀ (ng/mL)	4.1 (2.5, 10.8)	7.2 (2.5, 26.3)	28.5 (2.5, 171.0)
C _{max} (ng/mL)	713.5 (525.0, 1050.5)	662.5 (497.0, 969.0)	1190.0 (838.0, 1300.0)
T _{max} (hr)	2 (1, 3)	2 (1, 4)	2 (1, 4)
C ₂₄ (ng/mL)	4.4 (2.45, 8.9)	5.5 (2.45, 8.8)	16.5 (7.2, 50.1)
C _{min} (ng/mL)	3.3 (2.45, 7.7)	5.5 (2.45, 8.8)	12.0 (7.2, 30.9)
CL/F (L/hr)	33.67 (26.39, 46.68)	38.38 (24.05, 47.60)	17.61 (13.17, 23.88)
T _{1/2} (hr)	2.87 (2.28, 3.43)	2.81 (2.27, 3.31)	3.43 (2.99, 4.53)

Tabla 12. Parámetros farmacocinéticos de cobicistat. Extraída de **Jeremiah D Momper, et al.**²⁸

Los resultados de este estudio, son consistentes con resultados de otros ensayos clínicos anteriores y respaldan la recomendación de que la dosis estándar de cobicistat para adultos no es un refuerzo farmacocinético adecuado durante el embarazo para medicamentos antirretrovirales que se metabolizan principalmente por enzimas del citocromo P450 como CYP3A.

Existe otro estudio, de **Christopher A Arger, et al.**²⁹, en el que se analizaron las concentraciones de metabolitos de nicotina en la orina de mujeres embarazadas que fuman, tanto antes del parto como después del parto, ya que un factor que puede influir en que las mujeres continúen fumando antes del parto es el aumento en el metabolismo de la nicotina provocado por el embarazo.

El estudio reveló que, durante el embarazo, la eliminación de nicotina fue mayor que en el posparto, probablemente debido al aumento de la actividad enzimática de CYP2A6, la cual cambia durante el embarazo. En la **figura 8** se muestra este aumento en la eliminación de la nicotina mediante los parámetros medido, que fueron las proporciones 3HC total/COT libre y 3HC libre/COT libre. Inicialmente la oxidación de la nicotina da origen a la cotinina (COT) y posteriormente esta es hidrolizada y se convierte en trans-3-hidroxi-cotinina (3HC)³⁰.

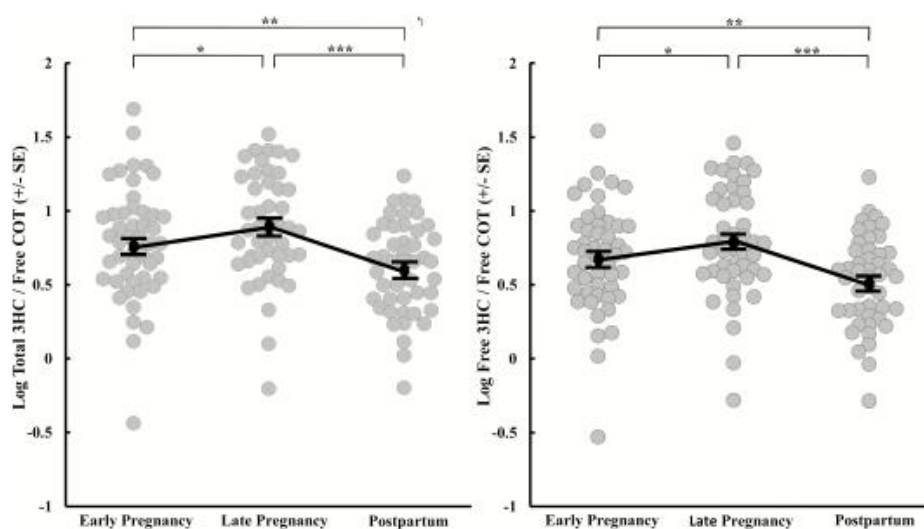


Figura 8. Valores de trans -3'-hidroxicotina (3HC)/cotina libre (COT) (izquierda), 3HC libre/COT libre (derecha) durante embarazo temprano y tardío y posparto. Extraída de **Christopher A Arger, et al.**²⁹

También en el estudio DolPHIN-1 de **Catriona Waitt, et al.**³¹ en el que se estudió la farmacocinética de dolutegravir en el tercer trimestre de embarazo y en el posparto, se observó que el AUC₀₋₂₄ y la C_{max} de este antirretroviral se redujo durante el embarazo en comparación con el posparto, como se observa en la **figura 9**. Las mujeres embarazadas infectadas por el VIH fueron aleatorizadas 1:1 para recibir 50 mg de DTG una vez al día o el tratamiento estándar, que es el fármaco efavirenz.

En el estudio se observó que, en mujeres no gestantes, el dolutegravir (DTG) reduce la carga viral del VIH a menos de 50 copias/ml (por encima de este valor no hay supresión virológica) en una media de 28 días, mientras que el efavirenz (EFV), el tratamiento estándar actual, lo logra en 84 días. El estudio DolPHIN-1 mostró que DTG produjo una supresión virológica superior en comparación con efavirenz entre las mujeres que comenzaron la terapia antirretroviral al final del embarazo.

	T3 (GM, range) (n = 28)	Postpartum [±] (GM, range) (n = 17)
C _{max} ng/mL	2534 (1462-3986)	2899 (1397-4224)
C ₂₄ ng/mL	642 (188-3088)	777 (348-1210)
AUC ₀₋₂₄ ng.h/mL	35322 (19196-67922)	40127 (22795-59633)

Figura 9. Parámetros farmacocinéticos de DTG en el tercer trimestre y posparto. Extraída de **Catriona Waitt, et al.**³¹

A pesar de ser más baja la exposición de DTG en el embarazo, la supresión del ARN del VIH (<50 copias/mL) fue más rápida con DTG en comparación con EFV.

En la presente revisión bibliográfica hay tres artículos que son una excepción, ya que las concentraciones de los fármacos estudiados no disminuyen en el embarazo. Un ejemplo es la metformina, estudiada en el ensayo clínico de **Michael Z. Liao, et al.**³². Se encontró que la biodisponibilidad de la metformina (**tabla 13**) era considerablemente mayor en mujeres embarazadas con diabetes gestacional en comparación con mujeres no embarazadas con diabetes tipo 2, y esto es debido al

incremento de progesterona durante el embarazo, que alarga el tiempo de tránsito en el intestino delgado, lo que puede aumentar la absorción de metformina.

	500 mg Pregnant (n = 39)	500 mg Nonpregnant (n = 9)	P Value	1000 mg Pregnant (n = 15)	1000 mg Nonpregnant (n = 14)	P Value
Metformin						
F	0.64 ± 0.2	0.49 ± 0.08	<0.01	0.53 ± 0.11	0.37 ± 0.14	<0.01
Half-life (h)	4.2 ± 1.1	4.0 ± 0.8	0.4	4.3 ± 0.7	3.7 ± 0.6	0.2
Tmax (h)	2.6 ± 1.3	2.1 ± 0.5	<0.01	2.4 ± 1.1	2.2 ± 1.3	0.7

Tabla 13. Parámetros farmacocinéticos de metformina en embarazadas y no embarazadas. Extraída de **Michael Z. Liao, et al.**³²

Hay otra excepción, y es en el ensayo de **Catherine A Chappell et al.**³³, un estudio de fase 1 de mujeres embarazadas con infección el virus de la hepatitis C, donde la farmacocinética de ledipasvir-sofosbuvir es similar en mujeres embarazadas y no embarazadas. No se observaron cambios clínicamente significativos en los parámetros farmacocinéticos de sofosbuvir o ledipasvir entre el embarazo y el grupo de referencia (**tabla 14**).

	HCV-infected pregnant women (n=8) [±]	HCV-infected non-pregnant women (n=43) [±]
Sofosbuvir		
AUC _{tau} , h × ng/mL	1801 (15.2%)	1977 (49.9%)
C _{max} , ng/mL	1193 (30.1%)	1388 (47.8%)
Ledipasvir		
AUC _{tau} , h × ng/mL	9800 (34.5%)	11 000 (46.0%)
C _{max} , ng/mL	541 (36.5%)	593 (41.9%)
C _{tau} , ng/mL	315 (37.3%)	377 (54.9%)

Tabla 14. Parámetros farmacocinéticos de sofosbuvir y ledipasvir. Extraída de **Catherine A Chappell et al.**³³

Se utilizó un grupo de referencia de mujeres que habían participado en ensayos farmacocinéticos de ledipasvir-sofosbuvir de fase 2 y 3.

Finalmente, la última excepción observada, fue en el caso del ensayo clínico IMPAACT 2001 de **Jyoti S Mathad, et al.**³⁴, que investigó la farmacocinética y la seguridad del régimen isoniazida y rifapentina (3HP) en mujeres embarazadas que necesitaban tratamiento preventivo para la tuberculosis en Haití, Kenia, Malawi, Tailandia y Zimbabue, que estuvieran en tratamiento con efavirenz (en caso de ser VIH positivas).

Lo que se vio es que en las mujeres embarazadas con VIH no hubo cambios significativos en la eliminación de 3HP entre los períodos de anteparto y posparto. Una posible explicación es que EFV ya había inducido a las enzimas responsables del metabolismo de rifapentina cuando se inició 3HP, dejando menos posibilidad para la inducción del propio metabolismo de rifapentina. Estos datos se observan en la **tabla 15**.

Rifapentine Parameter	IMPAACT 2001 (n = 50)
CL/F, L/hour (RSE)	
Antepartum ^a	
HIV-positive	1.56 (7%)
HIV-negative	1.20 (6%)
Postpartum	
HIV-positive	1.60 (11%)
HIV-negative	1.53 (8%)
Nonpregnant (HIV-negative)	...
CL _{met} /F (RSE)	2.75 (7%)
Median AUC _{SS} (5th-95th percentile), mg × hour/L	
Antepartum ^a	
HIV-positive	522 (359-803)
HIV-negative	786 (549-1171)
Postpartum	
HIV-positive	554 (434-751)
HIV-negative	673 (471-847)

Tabla 15. Parámetros farmacocinéticos de rifapentina en anteparto y posparto. Extraída de **Jyoti S Mathad, et al.**³⁴

5. CONCLUSIONES

Las conclusiones de este trabajo son las siguientes.

En las mujeres embarazadas:

- Se produce un descenso de la motilidad intestinal lo que aumenta el tiempo de tránsito y a su vez aumenta la ventana de absorción.
- Se produce un incremento volumen de distribución en la mujer gestante.
- Aumenta la actividad de enzimas hepáticas, como la CYP3A4 y la CYP2A6, lo que implica un aumento del metabolismo hepático de algunos fármacos.
- Se produce un aumento a su vez del aclaramiento renal debido a un aumento de la filtración glomerular.
- Los parámetros farmacocinéticos AUC y Cmax disminuyen en el embarazo en comparación con el periodo posparto, y en comparación también con mujeres no gestantes.

Los tratamientos farmacológicos de mujeres embarazadas deben ajustarse a sus condiciones farmacocinéticas derivadas de su condición. Se debe valorar un ajuste de dosis para mantener los niveles plasmáticos en el rango terapéutico.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. García MM. Todo lo que necesitas saber de la farmacocinética y los efectos del organismo [Internet]. MEDAC. 2018 [citado el 14 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://medac.es/blogs/sanidad/farmacocinetica>
2. Somvanshi SB, Kharat PB, Jadhav KM, Thorat ND, Townley H. Nanomaterials and pharmacokinetics. En: Nano-Pharmacokinetics and Theranostics. Elsevier; 2021. p. 1–14.
3. Etapas del embarazo [Internet]. 2023 [citado 6 mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/multimedia/table/etapas-delembarazo>
4. Bravo SJ. Embarazo mes a mes: desarrollo del feto y cambios en la madre [Internet]. Reproducción Asistida ORG. 2023 [citado el 6 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.reproduccionasistida.org/embarazo-mes-a-mes/>
5. Krauskopf V, Valenzuela P. Depresión perinatal: detección, diagnóstico y estrategias de tratamiento. Rev médica Clín Las Condes. 2020;31(2):139–49.
6. Samuel. 10 enfermedades comunes durante el embarazo [Internet]. VIVOLABS. 2023 [citado el 14 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://vivolabs.es/10-enfermedades-comunes-durante-el-embarazo/>
7. Alfadhli EM. Gestational diabetes mellitus. Saudi Med J. 2015 Apr;36(4):399-406. DOI: 10.15537/smj.2015.4.10307
8. Stephen G, Mgongo M, Hussein Hashim T, Katanga J, Stray-Pedersen B, Msuya SE. Anaemia in Pregnancy: Prevalence, Risk Factors, and Adverse Perinatal Outcomes in Northern Tanzania. Anemia. 2018 May 2;2018:1846280. DOI: 10.1155/2018/1846280
9. Anemia por deficiencia de hierro durante el embarazo: consejos de prevención [Internet]. Mayo Clinic. 2022 [citado el 15 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/healthy-lifestyle/pregnancy-week-by-week/in-depth/anemia-during-pregnancy/art-20114455>
10. Sánchez O, de Salud “Sillería” RM de FC. Manejo de fármacos durante el embarazo [Internet]. Gob.es. [citado el 6 de mayo de 2024]. Disponible en:

https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/EmbarazoVol35n4.pdf

11. Anger GJ, Piquette-Miller M. Pharmacokinetics in pregnancy. En: Reproductive and Developmental Toxicology. Elsevier; 2017. p. 39–49.
12. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. Semin Perinatol [Internet]. 2015;39(7):512–9.
13. Nih.gov. [citado el 15 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
14. Embase [Internet]. Embase.com. [citado el 15 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.embase.com/search/quick>
15. Sciencedirect.com. [citado el 15 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/>
16. Disponible en: <https://www.webofscience.com/wos/alldb/basic-search>
17. Alves B/. O/. DeCS – Descritores em Ciências da Saúde [Internet]. Bvsalud.org. [citado el 15 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/>
18. Eke AC, Wang J, Amin K, Shapiro DE, Stek A, Smith E, Chakhtoura N, Basar M, George K, Knapp KM, João EC, Rungruengthanakit K, Capparelli E, Burchett S, Mirochnick M, Best BM; P1026s Protocol Team. Fosamprenavir with Ritonavir Pharmacokinetics during Pregnancy. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Mar 24;64(4):e02260-19. DOI: 10.1128/AAC.02260-19
19. Onyamboko MA, Hoglund RM, Lee SJ, Kabedi C, Kayembe D, Badjanga BB, Turner GDH, Jackson NV, Tarning J, McGready R, Nosten F, White NJ, Day NPJ, Fanello C. A Randomized Controlled Trial of Three- versus Five-Day Artemether-Lumefantrine Regimens for Treatment of Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria in Pregnancy in Africa. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Feb 21;64(3):e01140-19. DOI: 10.1128/AAC.01140-19
20. Shanmugalingam R, Wang X, Münch G, Fulcher I, Lee G, Chau K, et al. Una evaluación farmacocinética de la dosis, preparación y cronoterapia óptimas de la

aspirina durante el embarazo. 2019;221(3):255.e1-255.e9. DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.04.027>

21. Zhang H, Hindman JT, Lin L, Davis M, Shang J, Xiao D, Avihingsanon A, Arora P, Palaparthi R, Girish S, Marathe DD. A study of the pharmacokinetics, safety, and efficacy of bicitgravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide in virologically suppressed pregnant women with HIV. *AIDS*. 2024 Jan 1;38(1):F1-F9. DOI: 10.1097/QAD.0000000000003783
22. Vorontsova Y, Haas DM, Flannery K, Masters AR, Silva LL, Pierson RC, Yeley B, Hogg G, Guise D, Heathman M, Quinney SK. Pharmacokinetics of vaginal versus buccal misoprostol for labor induction at term. *Clin Transl Sci*. 2022 Aug;15(8):1937-1945. DOI: 10.1111/cts
23. Eke AC, McCormack SA, Best BM, Stek AM, Wang J, Kreitchmann R, Shapiro D, Smith E, Mofenson LM, Capparelli EV, Mirochnick M; IMPAACT P1026s Protocol Team. Pharmacokinetics of Increased Nelfinavir Plasma Concentrations in Women During Pregnancy and Postpartum. *J Clin Pharmacol*. 2019 Mar;59(3):386-393. DOI: 10.1002/jcph.1331
24. Heinonen E, Blennow M, Blomdahl-Wetterholm M, Hovstadius M, Nasiell J, Pohanka A, Gustafsson LL, Wide K. Sertraline concentrations in pregnant women are steady and the drug transfer to their infants is low. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021 Sep;77(9):1323-1331. doi: 10.1007/s00228-021-03122-z
25. Bustinduy AL, Kolamunnage-Dona R, Mirochnick MH, Capparelli EV, Tallo V, Acosta LP, Olveda RM, Friedman JF, Hope WW. Population Pharmacokinetics of Praziquantel in Pregnant and Lactating Filipino Women Infected with *Schistosoma japonicum*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020 Aug 20;64(9):e00566-20. DOI: 10.1128/AAC.00566-20
26. España VV. Praziquantel [Internet]. *Vademécum.es*. Vidal Vademécum; 2018 [citado el 20 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-praziquantel-p02ba01-us>

27. Clark CT, Newmark RL, Wisner KL, Stika C, Avram MJ. Farmacocinética del litio en el paciente perinatal con trastorno bipolar. 2022;62(11):1385–92. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcph.2089>
28. Momper JD, Wang J, Stek A, Shapiro DE, Scott GB, Paul ME, Febo IL, Burchett S, Smith E, Chakhtoura N, Denson K, Rungruengthanakit K, George K, Yang DZ, Capparelli EV, Mirochnick M, Best BM; IMPAACT P1026s Protocol Team. Pharmacokinetics of darunavir and cobicistat in pregnant and postpartum women with HIV. AIDS. 2021 Jul 1;35(8):1191-1199. DOI: 10.1097/QAD.0000000000002857
29. Arger CA, Taghavi T, Heil SH, Skelly J, Tyndale RF, Higgins ST. Pregnancy-Induced Increases in the Nicotine Metabolite Ratio: Examining Changes During Antepartum and Postpartum. Nicotine Tob Res. 2019 Nov 19;21(12):1706-1710. DOI: 10.1093/ntr/nty172
30. El tabaquismo se puede estimar con el análisis de las aguas residuales [Internet]. Redacción Médica. [citado el 20 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/neumologia/el-tabaquismo-se-puede-estimar-con-el-analisis-de-las-aguas-residuales-5154>
31. Waitt C, Orrell C, Walimbwa S, Singh Y, Kintu K, Simmons B, Kaboggoza J, Sihlangu M, Coombs JA, Malaba T, Byamugisha J, Amara A, Gini J, Else L, Heiburg C, Hodel EM, Reynolds H, Mehta U, Byakika-Kibwika P, Hill A, Myer L, Lamorde M, Khoo S. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant mothers with HIV infection and their neonates: A randomised trial (DoIPHIN-1 study). PLoS Med. 2019 Sep 20;16(9):e1002895. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002895
32. Liao MZ, Flood Nichols SK, Ahmed M, Clark S, Hankins GD, Caritis S, Venkataramanan R, Haas D, Quinney SK, Haneline LS, Tita AT, Manuck T, Wang J, Thummel KE, Brown LM, Ren Z, Easterling TR, Hebert MF. Effects of Pregnancy on the Pharmacokinetics of Metformin. Drug Metab Dispos. 2020 Apr;48(4):264-271. DOI: 10.1124/dmd.119.088435
33. happell CA, Scarsi KK, Kirby BJ, Suri V, Gaggar A, Bogen DL, Macio IS, Meyn LA, Bunge KE, Krans EE, Hillier SL. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with

hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacokinetic study. *Lancet Microbe*. 2020 Sep;1(5):e200-e208. DOI: 10.1016/S2666-5247(20)30062-8

34. Mathad JS, Savic R, Britto P, Jayachandran P, Wiesner L, Montepiedra G, Norman J, Zhang N, Townley E, Chakhtoura N, Bradford S, Patil S, Popson S, Chipato T, Rouzier V, Langat D, Chalermchockcharoentkit A, Kamthunzi P, Gupta A, Dooley KE. Pharmacokinetics and Safety of 3 Months of Weekly Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention in Pregnant Women. *Clin Infect Dis*. 2022 May 3;74(9):1604-1613. DOI: 10.1093/cid/ciab665

