

Antiinfecciosos en el embarazo

*Autores: María Eugenia Lucas Huguet **

Resumen

Durante el embarazo la mayoría de las madres reciben por lo menos un medicamento y dentro de estos los antiinfecciosos ocupan un importante lugar teniendo en cuenta que las infecciones, especialmente la urinaria, ocurren frecuentemente en esa situación biológica.

Las penicilinas, cefalosporinas y macrólidos son los fármacos de mayor perfil de seguridad. En el otro extremo las tetraciclinas, sulfamidas, quinina, cloroquina y antivirales están contraindicados en la gestación.

En el embarazo ocurren cambios fisiológicos que pueden modificar la farmacocinética de muchas drogas y hay que revisar para cada caso la necesidad individual de ajuste posológico.

El objetivo del presente artículo es analizar los factores de Absorción, Distribución, Metabolización y Eliminación (ADME) para los principales antiinfecciosos, su repercusión farmacocinética y las características de seguridad para la mayoría de ellos.

Palabras claves: embarazo, medicamentos, infecciones, antibióticos, farmacocinética

Abstract

During pregnancy, most mothers receive at least one drug. As Infections, especially urinary, are a common health problem during this biological situation, antiinfectives are widely use.

Penicillins, cephalosporins and macrolides are the drugs of greater safety profile. On the other hand, tetracyclines, sulfonamides, quinine, chloroquine and antiviral drugs are contraindicated in pregnancy.

During pregnancy many physiological changes take place and may modify the pharmacokinetics of many drugs, so it is recommended to review each case for the individual needs for dose adjustment.

The aim of this paper is to analyze the Absorption, Distribution, Metabolism and Elimination (ADME) for the main anti-infectives, and its impact pharmacokinetics and safety profile.

Key words: pregnancy, drug, infection, antibiotic, pharmacokinetic

Fecha de recibido: 01.12.2011

Fecha de aceptado: 01.04.2012

Correspondencia: María Eugenia Lucas Huguet | •eugenialucas@gmail.com

1. Introducción

Durante el embarazo la mayoría de las madres deben tomar algún medicamento y el médico debe en forma simultánea manejar dos pacientes: madre y feto. En las últimas décadas, diversos estudios informan que un alto porcentaje de las embarazadas toman uno o más fármacos y suplementos durante su embarazo^{1,2}.

Estos medicamentos son utilizados para la prevención y/o el tratamiento de enfermedades crónicas pre-existentes, enfermedades nuevas que aparecen durante la gestación, anomalías de la gestación, enfermedad fetal y cirugía de la madre o el feto.

Los antiinfecciosos son fármacos usualmente utilizados en el embarazo, ya que las infecciones, especialmente la infección urinaria, ocurren muy frecuentemente en esa situación biológica^{3,4}.

Durante el embarazo hay grandes cambios en la fisiología materna que modifican la farmacocinética y la farmacodinamia de muchos medicamentos, haciendo necesario realizar ajustes en

la posología ante la nueva situación clínica para lograr que el fármaco pueda ser eficaz^{3, 4,5,6}

Por otra parte los medicamentos pueden afectar la salud del embrión o feto por diversos mecanismos: un efecto letal, tóxico o teratogénico; constricción de los vasos placentarios, afectando el intercambio de gases y nutrientes entre el feto y la madre; causando hipertonia uterina severa con la consecuente lesión anóxica o indirectamente al producir alteración del medio interno de la madre.

Teniendo en cuenta esta realidad, se hace imprescindible profundizar más sobre el uso durante la gestación de medicamentos en general y antiinfecciosos en particular, para lograr prevenir y/o controlar la infección de la madre y/ feto, minimizando los riesgos para ambos.

El objetivo del presente artículo es analizar los factores de Absorción, Distribución, Metabolización y Eliminación (ADME) para los principales antiinfecciosos, su repercusión farmacocinética y

las características de seguridad para la mayoría de ellos.

2. Factores que modifican el ADME durante el embarazo

En el embarazo ocurren cambios fisiológicos que modifican la farmacocinética de los fármacos. Hay factores que dependen de la madre y otros independientes de ella como son los derivados de la existencia de la placenta, del feto y el propio medicamento³.

2.1 Factores dependientes de la madre que modifican la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos

Durante el embarazo se producen cambios en el organismo de la mujer que alteran los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos, modificando su eficacia y su toxicidad tanto para la madre como para el feto y pueden obligar a un ajuste en la dosificación³.

* Químico Farmacéutico, Alumno de la Maestría en Farmacología Clínica UM

Absorción

Con respecto a la absorción de fármacos por vía oral hay en forma general un enlentecimiento de la motilidad gastrointestinal aumentando el tiempo de contacto del medicamento con la mucosa digestiva. La secreción ácida disminuye un 40% y aumenta la secreción de moco, incrementándose el pH gástrico, lo que determina que los medicamentos ácidos están más ionizados y se absorben menos. La absorción por vía intramuscular aumenta por vasodilatación y aumento del gasto cardíaco. Del mismo modo la absorción pulmonar también se ve incrementada por el estado de hiperventilación y por un mayor flujo sanguíneo pulmonar³.

Distribución

En el embarazo disminuyen la concentración de las proteínas plasmáticas y cambian las proporciones de la albúmina y alfa-1-glicoproteína ácida (AAG), siendo éstas menores en comparación a la no embarazada. Los niveles de albúmina sérica materna disminuyen de 20% a 63% en el momento del parto. Hay que tener en cuenta que estados patológico como infecciones e inflamación pueden incrementar los niveles de AAG.

El agua corporal aumenta por acción de la aldosterona reteniéndose aproximadamente 2 litros y conjuntamente 290 mEq de sodio y 155 mEq de potasio. Por este motivo el volumen de distribución de los fármacos es mayor y existe una menor con-

centración de estos por unidad de volumen^{3,4,5,6}.

Metabolismo

La producción hepática de ciertas proteínas y esteroides se encuentra alterada por los cambios hormonales durante el embarazo, especialmente la actividad de CYP1A2. Por otro lado el metabolismo hepático se modifica por efecto de la progesterona. Los niveles de colesterol y otros lípidos séricos están elevados incrementándose la liposolubilidad o el transporte del fármaco a través de las membranas tisulares. La colestasis subclínica observada durante la gestación puede tener un efecto depresor sobre el metabolismo de los fármacos^{3,4,5,6}.

Excreción

Hay un aumento del flujo sanguíneo renal, de la depuración de la creatinina, y del Índice de filtración glomerular, por lo que la eliminación de los fármacos por esta vía se incrementa. La tasa de filtración glomerular (TFG) se incrementan en un 50% - 60%, la reabsorción de agua y electrolitos también están elevados, consecuentemente el balance hídrico y electrolitos se mantienen normales³.

2.2 Factores no dependientes de la madre: placenta, medicamento y farmacocinética del feto³.

La sangre materna está separada de la fetal por una compleja membrana celular transitoria denominada placenta. Para que un medicamento alcance

al feto debe atravesar la misma. Existen algunos elementos de la placenta que condicionan el pasaje de fármacos: el espesor (el grosor es mayor al comienzo del embarazo, afinándose al final), la superficie (aumenta a medida que avanza el embarazo, modificándose también el flujo sanguíneo y su integridad) y la presencia de proteínas de transporte (se expresan proteínas que expulsan xenobióticos en general y antiinfecciosos en particular).

Casi todos los fármacos son transferidos a través de barrera placentaria. La difusión de cualquier fármaco hacia los tejidos fetales depende de factores intrínsecos al fármaco como la liposolubilidad (a mayor liposolubilidad, mayor pasaje por placenta), el peso molecular (los medicamentos con pesos moleculares inferiores a 500 D atraviesan la placenta muy fácilmente), el grado de ionización (solamente atraviesan la placenta los medicamentos no ionizados) y la tasa de unión a proteínas (solo atraviesa la placenta la fracción libre de fármaco).

La concentración máxima de los fármacos en el plasma de los fetos de término en general se produce dentro de 0,5 a 2 horas después de la inyección materna por medio de un bolo intravenoso. Una única dosis de un fármaco en bolo rápido I/V puede tener poco o ningún efecto farmacológico sobre el feto, ya que las concentraciones efectivas que se alcanzan en el mismo son muy bajas. En

tratamientos crónicos y en estado estacionario es probable que la relación entre la concentración fetal y la materna del fármaco libre se aproxime a 1. Para que esto suceda el pasaje transplacentario del fármaco debe ser por difusión pasiva y la velocidad de difusión más rápida que la eliminación del mismo.

Es importante tener en cuenta que los medicamentos que se administren a la madre previo al parto, se depurarán mucho más lentamente en el neonato, como consecuencia de la inmadurez del metabolismo hepático y la excreción urinaria.

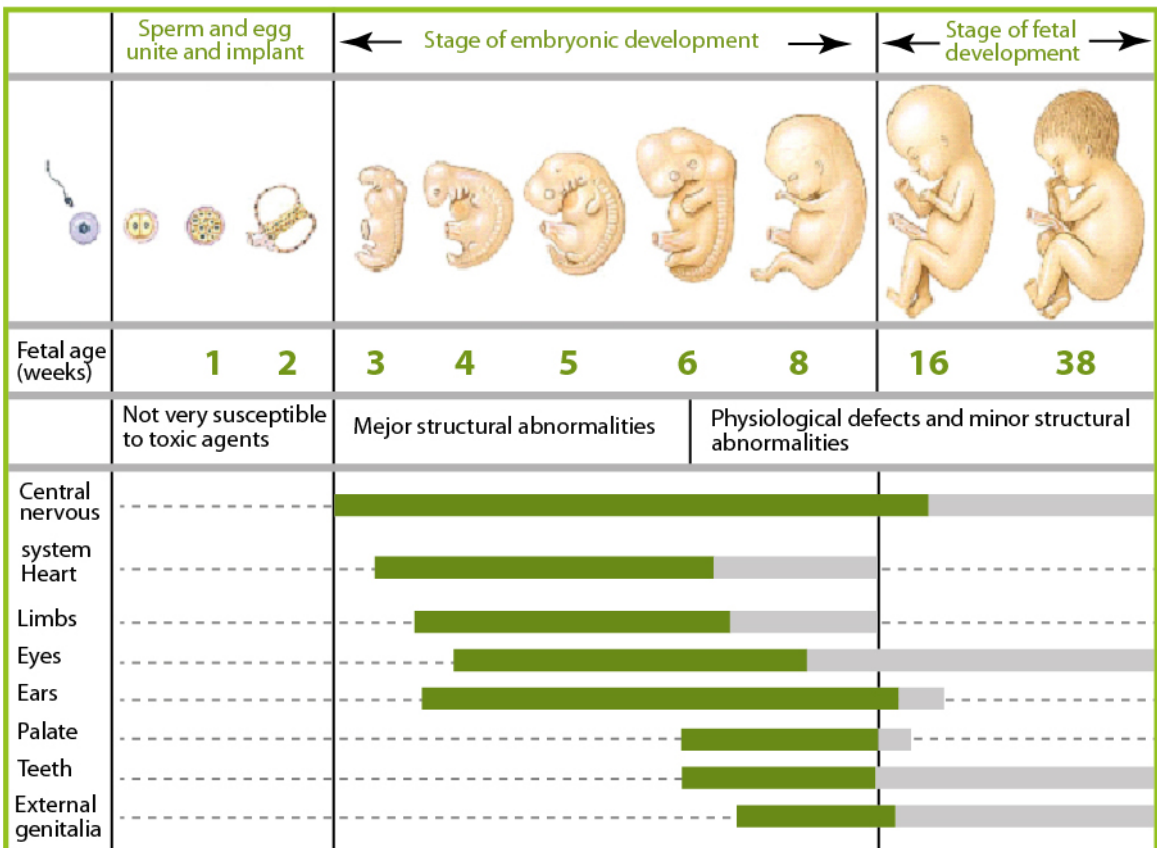
El feto tiene menos proteínas que la madre (durante el primer y segundo trimestre), por lo tanto hay una mayor concentración de fármaco libre en el mismo. Las proteínas fetales tienen menor afinidad por los medicamentos, por lo que también contribuye a aumentar la concentración libre de fármaco en el feto.

3. Acción de los medicamentos en las distintas fases del desarrollo embrionario y fetal⁴

Es importante tener en cuenta el momento de la gestación en

la que se administra un medicamento.

En el período comprendido desde la fecundación hasta la implantación, aproximadamente dos semanas, no existe circulación madre – feto. Durante el mismo el embrión es poco accesible a los fármacos. Sin embargo esto no excluye que la vitalidad del embrión se afecte por alteraciones en la conducción por la trompa de Falopio, por efecto de fármacos. En esta etapa se dice que rige la “ley de todo o nada”, se puede producir la muerte del embrión pero no causaría malformaciones.



continúa...

Durante el primer trimestre que comprende desde la 2^a-3^a semana a la 9^a-10^a semana, se forman la mayoría de los órganos y el riesgo de que un medicamento produzca malformaciones estructurales es mayor. Para que esto suceda el fármaco no solo debe administrarse en una dosis

suficiente, sino que debe actuar sobre un embrión genéticamente susceptible y en un momento muy preciso de su desarrollo.

En la etapa comprendida entre el segundo y tercer trimestre del embarazo, desde la 10^a semana hasta el parto, los medicamentos

pueden afectar al crecimiento y desarrollo funcional del feto, originando alteraciones de menor gravedad y/o complicaciones en el parto. Hay que tener en cuenta que la afinidad por órganos y tejidos es diferente para cada grupo de antibióticos.

Medicamento	Órgano y tejidos susceptibles
Tetraciclinas	Dientes
Aminoglucósidos	Oído medio
Quinina	Retina

3.1. Teratogénesis

La teratogénesis^{6,7} puede definirse como aquella alteración morfológica, bioquímica o funcional, inducida durante el embarazo, que es detectada durante la gestación, en el nacimiento o con posterioridad. Cualquier fármaco capaz de causar anomalías en el desarrollo del feto o del embrión se considera teratogéno. Hay que tener en cuenta que los distintos órganos y sistemas tienen distinta sensibilidad a sufrir alteraciones.

Hay pocos fármacos teratogénos para los que se haya demostrado una relación causa-efecto concluyente, ya que por razones éticas no se pueden realizar estudios clínicos en embarazadas.

3.2. Clasificación FDA de medicamentos en función del riesgo de teratogénesis

La Food and Drug Administration (FDA)^{3,6} clasifica los medicamentos en las siguientes categorías, en función de los riesgos potenciales de teratogénesis:

- **Categoría A:** exentos de riesgo para el feto, según estudios controlados.
- **Categoría B:** Dentro de este grupo se distinguen aquellos fármacos que estudiados en animales no mostraron riesgo, pero que no fueron estudiados en mujeres gestantes y por otro lado o aquellos que demostraron ser riesgosos en animales, pero que dicho riesgo no se confirmó en mujeres gestantes.
- **Categoría C:** evidencia de teratogenicidad u otros efectos adversos en animales, no habiendo sido realizados estudios controlados en mujeres gestantes o se desconoce la existencia de los mismos.

• **Categoría D:** evidencia de teratogenicidad sobre el feto humano, pero en ocasiones el beneficio obtenido puede superar el riesgo esperado.

• **Categoría X:** evidencia de teratogenicidad sobre el feto humano y los riesgos de su administración, superan con creces el posible beneficio a obtener.

4. Normas generales para la prescripción de fármacos en la embarazada

- El médico debe indicar sólo lo absolutamente necesario.
- Restringir la prescripción aún más en el primer trimestre.
- Informar sobre los peligros de la automedicación.
- Evitar fármacos de reciente aparición.
- Utilizar la menor dosis eficaz durante el menor tiempo posible.

- Evitar la poli terapia y/o la polifarmacia.
- Revalorar los posibles tratamientos cuando se conozca un nuevo embarazo.
- Considerar a toda mujer en edad de procrear una gestante potencial.

5. Principales antiinfecciosos y su uso en el embarazo.

5.1. Penicilinas.

Grupo de fármacos con un amplio margen de seguridad en el embarazo, tanto para la madre como para el feto. El riesgo mayor viene dado por la posible existencia de alergia materna y/o fetal.

La farmacocinética de las penicilinas ha sido estudiada principalmente al final del embarazo, debido al uso de estas drogas en la profilaxis de la infección por estreptococo Beta hemolítico. En un estudio reciente, se describe la farmacocinética de la amoxicilina durante la gestación con un modelo de 5 compartimientos que establecen equilibrio rápidamente⁷. Los resultados muestran que la amoxicilina en la posología habitual de uso alcanza niveles mayores a la concentración mínima inhibitoria (MIC).

Con respecto a la seguridad un estudio poblacional de más de 10.000 mujeres primíparas indicó que el uso de amoxicilina no aumentaba el riesgo de bajo peso al nacer, parto prematuro, malformaciones fetales, muerte perinatal o aborto⁸.

Por otra parte los datos derivados del National Birth Defects Prevention Study ha ratificado la seguridad de las penicilinas en un estudio sobre 13155 casos⁵.

5.2. Cefalosporinas.

Grupo de fármacos con un margen de seguridad similar al de las penicilinas y alcanzan concentraciones fetales significativas.

Durante el embarazo el aclaramiento de la cefazolina es de 7,44 L / h, lo que representa el doble que en adultos jóvenes sanos 3,6 L / h y similares a los 7.3 L / h estimada por Philipson⁹ en un estudio con 6 mujeres gestantes. Existe evidencia de un aumento del volumen de distribución de cefazolina (12.04 L), en comparación con adultas no embarazadas (6,94 L). La relación de concentraciones entre el plasma de la madre y el líquido fetal amniótico se modifica con la edad gestacional. Estas observaciones tienen una relevancia tanto para la profilaxis quirúrgica como para el tratamiento de las infecciones como las corioamnionitis, que son causa frecuente de partos prematuros y abortos. El mayor volumen de distribución se traducirá en una Cmax menor y las posologías deben adaptarse a este cambio farmacocinético⁹, teniendo en cuenta que las cefalosporinas para ser efectivas deben mantener su concentración por encima de la MIC. La ceftriaxona que pertenece a este grupo, mantiene durante el embarazo sus principales parámetros farmacocinéticos, demostrando

efectividad y seguridad en el tercer trimestre¹⁰.

5.3. Carbapenémicos

El imipenem que pertenece a este grupo, es seguro, pero requiere de ajustes posológicos por los cambios farmacocinéticos vinculados a la gestación¹¹.

5.4. Macrólidos.

Se consideran relativamente seguros durante el embarazo, pese a su difusión placentaria. Hay mayor hepatotoxicidad con estolato de eritromicina en la madre, por lo que debe evitarse su uso bajo esta forma. Los datos de azitromicina y claritromicina son todavía limitados. La primera ha demostrado ser efectiva y segura en el tratamiento preventivo intermitente de la malaria en mujeres embarazadas¹².

5.5. Metronidazol

Se considera un fármaco seguro incluso administrado en el primer trimestre. De acuerdo a los estudios farmacocinéticos en mujeres embarazadas con vaginosis bacteriana, no se observaron modificaciones relevantes en los parámetros farmacocinéticos que ameriten ajustes posológicos¹³.

Con respecto a la seguridad, un estudio israelí con 228 mujeres embarazadas expuestas a metronidazol, fundamentalmente en el primer trimestre, no arrojó datos de mayor probabilidad de malformaciones¹⁴.

5.6. Lincosamidas

Se considera que tienen un margen de seguridad aceptable aunque algunos autores recomiendan restringir su uso exclusivamente para procesos graves, debido al riesgo materno de colitis pseudomembranosa. La farmacocinética de la clindamicina se altera y deben realizarse ajustes posológicos para lograr concentraciones efectivas¹⁵.

5.7. Isoniacida-Etambutol

La tuberculosis (TB) fue declarada por la OMS en el año 2005 una emergencia de salud pública¹⁶. La prevalencia de esta enfermedad es igual en embarazadas que en la población general.

El diagnóstico de la tuberculosis en el embarazo puede ser un reto, ya que los síntomas pueden ser inicialmente atribuidos al embarazo y el aumento normal de peso durante el embarazo puede enmascarar la pérdida de peso¹⁶.

Las complicaciones obstétricas de la tuberculosis incluyen el aborto espontáneo, útero pequeño para la edad gestacional, trabajo de parto prematuro, bajo peso al nacer y aumento de la mortalidad neonatal. La TB congénita, aunque rara, se asocia con alta mortalidad perinatal¹⁶.

La mujer embarazada con diagnóstico de tuberculosis debe ser tratada. Isoniazida (INH) y etambutol son los fármacos de primera línea, aunque actual-

mente el uso de Pirazinamida está ganando popularidad¹⁶.

La terapia preventiva con INH es una recomendación de la OMS destinada a reducir la infección en mujeres embarazadas VIH positivas. Los bebés que nacen de estas madres deben comenzar la profilaxis de INH durante seis meses, luego de la inmunización con BCG si la prueba de la tuberculina es negativa¹⁶.

La asociación INH + etambutol está considerada como de primera elección en el tratamiento de la tuberculosis en embarazadas¹⁶.

La RIFAMPICINA esta clasificada como C por la FDA al comprobarse su actividad teratogénica en roedores. Sólo está justificada como agente antituberculoso en caso de resistencia a INH + etambutol¹⁶.

5.8. Nitrofurantoína

La nitrofurantoína es un anti-séptico urinario, clasificado como B por la FDA por no tener actividad mutagénica demostrada en modelos animales.

Si bien esta clasificación la sitúa como un fármaco seguro, debemos realizar algunas consideraciones. En primer lugar la nitrofurantoína y otros compuestos químicamente relacionados pueden interferir con la actividad de la glutatión reductasa. Los neonatos tienen un sistema enzimático inmaduro y la nitrofurantoína puede ocasionar un

déficit de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) pudiendo provocar anemia hemolítica en el recién nacido. Dado este hecho se desaconseja su uso durante el tercer trimestre¹⁷.

Por otra parte los datos sobre seguridad relativa a teratogénesis no son concluyentes. En un meta-análisis donde se evaluaron 22 estudios que utilizaron nitrofurantoína en mujeres gestantes, los 4 (18%) que cumplieron estrictamente los criterios de inclusión establecidos en el diseño del estudio, no evidencian una relación estadísticamente significativa para establecer una relación entre el uso de este fármaco en fases iniciales del embarazo y la presencia de malformaciones congénitas (OR: 1,29; IC 95%: 0,25-6,57)¹⁸.

En un estudio caso-control realizado en 22.865 neonatos con malformaciones congénitas y controlado con 38.151 mujeres cuyos hijos nacieron sin malformaciones, no se pudo demostrar el riesgo de la nitrofurantoína asociado a teratogénesis¹⁵.

Por otra parte en un estudio poblacional, caso control sobre malformaciones neonatales efectuado en EE.UU. que incluyó a niños que presentaron al nacer, como mínimo, 1 de las 30 categorías de alteraciones consideradas como mayores en el National Birth Defects Prevention Study mostró resultados discordantes con el estudio mencionado anteriormente. La nitrofurantoína se asoció a

4 malformaciones consideradas como mayores. Concretamente y de acuerdo a este estudio el uso de nitrofurantoína aumenta el riesgo de anoftalmia (OR ajustado: 3,7; IC 95%: 1,1–12,2, síndrome del corazón izquierdo hipoplásico (OR ajustado: 4,2; IC 95%: 1,9–9,1), comunicación interauricular (OR ajustado: 1,9; IC 95%: 1,1–3,4), fisura labial y palatina (OR ajustado: 2,1; IC 95%)¹⁹

Dado este nivel de evidencia es deseable un uso prudente y restringido al segundo trimestre.

6. La categoría C

Los aminoglucosidos son fármacos que se acumulan en el feto, con mayor riesgo de oto y nefrotoxicidad sobre todo para

estreptomicina y en tratamientos largos (uso poco frecuente). Amikacina y gentamicina, que son usualmente utilizados, tienen menor riesgo, aunque a altas dosis pueden producir ototoxicidad^{3,6}.

El cloranfenicol (uso poco frecuente) difunde bien a través de la placenta. Se debe evitar al final del embarazo, por el riesgo de “síndrome de niño gris” que se presenta en el recién nacido como consecuencia de la intoxicación por este fármaco.

Las fluorquinolonas se desaconsejan porque su uso está asociado a la aparición de artropatías en animales.

La griseofulvina y el trimetoprim están contraindicados en

embarazo por su acción embriogénica y el ketoconazol hay que utilizarlo con precaución^{3,6}.

7. La categoría D

En esta categoría están las tetraciclinas contraindicadas durante el embarazo porque determinan retraso de crecimiento óseo e hipoplasia de extremidades. Las sulfamidas están contraindicadas en el tercer trimestre debido al riesgo de kernicterus en el neonato^{3,6}.

8. La categoría X

Se encuentran en esta categoría la quinina, cloroquina y los antivirales ribavirina y amantadina, contraindicados en forma absoluta durante el embarazo^{3,6}.

Conclusiones

Los antiinfecciosos son fármacos utilizados con frecuencia durante el embarazo y son pocos los que podemos considerar seguros dentro de esta categoría terapéutica, debiendo administrarse cuando son estrictamente necesarios, a las mínimas dosis efectivas y durante el menor tiempo posible.

Las penicilinas son los fármacos que tiene mayor perfil de seguridad. La nitrofurantoína es un antiséptico históricamente catalogado como seguro e indexado como categoría B, que a la luz de los últimos estudios debería manejarse con mayor precaución.

Los cambios durante el embarazo afectan la farmacocinética de algunos antiinfecciosos y eso determina necesarios ajustes posológicos para lograr dosis efectivas. ■

Bibliografía

1. IRL C, HASFORD J. The Pegasus project: a prospective cohort study for the investigation of drug use in pregnancy. *Intern J Clin Pharmacol Ther* 1997; 35: 572-576. Disponible solo Abstract en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9455716?dopt=Abstract>

2. Estudio multicéntrico sobre el uso de medicamentos durante el embarazo en España (III). Los fármacos utilizados durante el primer trimestre de la gestación. *Med Clin (Barc)* 1991;96:52-7 Disponible en : <http://scielo.sld.cu/scieloOrg/php/reflinks.php?refpid=S0864-212520000060000100008&lng=es&pid=S0864-2125200000600001> (Revisado, diciembre 2011)

3. HERRERA CARRANZA J (2003) *Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica*. Elsevier, Madrid.

4. DELGADO SILVEIRA E, HIDALGO FJ, GARCIA MARCO D, DE JUANA P, BERMEJO T. Embarazo y Lactancia-Uso de medicamentos. Material del Hospital Severo Ochoa Servicio de Farmacia. *Farm Hosp* 1995; 19 (5): 283-288. Disponible en : http://www.sefh.es/revistas/vol19/n5/283_288.PDF (Revisado, diciembre 2011)

5. PANNONE R, CABRERA S, SOSA L. Fármacos en el embarazo. Disponible en : <http://www.sitiomedico.org/artnac/2002/06/32.htm> (Revisado, diciembre 2011)

6. BRIGGS G, FREEMAN R, YAFFE S (2008) *Drugs in pregnancy an lactation*. 8ª Ed. Lippincott. Williams&Wilkins. Philadelphia.

7. MULLERANOUK E, OOSTVOGEL M, DEJONGH J, MOUTON J, STEEGERS E DÖRR J, DANHO M, VOSKUY R. Pharmacokinetics of Amoxicillin in Maternal, Umbilical Cord, and Neonatal Sera. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53 (4): 1574-1580 Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2663065/> (Revisado, diciembre 2011)

8. JEPSEN P, SKRIVER M, FLOYD A, LIPWORTH L, SCHØNHEYDER H, SØRENSEN H. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. *J Clin Pharmacol* 2003; 55: 216-221 Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1894737/?tool=pubmed> (Revisado, diciembre 2011)

9. ALLEGAERT K, VAN MIEGHEM T, VERBESSELT R, DE HOON J, RAYYAN M, DEVLIEGER R, DEPREST J, ANDERSON B. Cefazolin pharmacokinetics in maternal plasma and amniotic fluid during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2009; 8:70-71 Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937808010363> (Revisado, diciembre 2011)

10. BOURGET P, FERNANDEZ H, QUINQUIS V, DELOUIS C. Pharmacokinetics and Protein Binding of Ceftriaxone during Pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1993, 37 (1): 54-59. Disponible en : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC187604/pdf/aac00023-0100.pdf> (Revisado, diciembre 2011)

11. HEIKKILA A, VEIKKO RENKONEN O, ERKKOLA A. Pharmacokinetics and Transplacental Passage of Imipenem during Pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36 (12): 2652-2655. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC245522/pdf/aac00045-0102.pdf> (Revisado, diciembre 2011)
12. SALMAN S, ROGERSON S, KOSE K, GRIFFIN S, GOMORAI S, BAIWOG F, WINMAI J, KANDAI J, KARUNAJEEWA H, O'HALLORAN S, SIBA P, ILETT K, MUELLER I, DAVIS T. Pharmacokinetic Properties of Azithromycin in Pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54 (1): 360-366. Disponible en: <http://aac.asm.org/content/54/1/360.full> (Revisado, diciembre 2011)
13. WANG X, NANOVSKAYA T, ZHAN Y, ABDEL-RAHMAN SM, JASEK M, HANKINS G, AHMED M. Pharmacokinetics of metronidazole in pregnant patients with bacterial vaginosis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011 Mar; 24(3):444-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3033962/?tool=pubmed> (Revisado diciembre, 2011)
14. DIAV-CITRIN O, SHECHTMAN S, GOTTEINER T, ARNON J, ORNOY A. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology*. 2001 May;63(5):186-92. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11320529> (Revisado, diciembre 2011)
15. CRIDER K, CLEVES M, REEFHUIS J, BERRY R, HOBBS C, HU D. Antibacterial Medication Use During pregnancy and Risk of Birth Defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163 (11): 978-985. Disponible en : <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/reprint/163/11/978.pdf> (Revisado, diciembre 2011)
16. LOTO OM, AWOWOLE I. Tuberculosis in pregnancy: a review 2011. *J Pregnancy*. 2012, Volume 2012, Article ID 379271, 7 pages doi:10.1155/2012/379271. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/jp/2012/379271/cta/> (evisado, marzo 2012)
17. CZEIZEL AE. Nitrofurantoin and congenital abnormalities. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 95(1): 119-126.
18. BEN D, EINARSON T, NULMAN I, PASTUSZAK A, KOREN G. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol*. 1995; 9:503-7. Disponible : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8617414> (Revisado, marzo 2012)
19. URBINA O, FERRÁNDEZ O, SALAS E, GRAU S. Seguridad de nitrofurantoína en el embarazo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28(6):400-403. Disponible em : http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7064&ip=173.175.152.235&articuloid=13152325&revistaid=28 (Revisado, marzo 2012)