

Farmacología pediátrica

Farmacología pediátrica

María Asunción Peiré García

Licenciada y Doctora en Medicina y Cirugía *Cum laude*.

Licenciada en Farmacia.

Licenciada en Derecho.

Consultora en Farmacología pediátrica (ámbitos ético, médico, farmacéutico y jurídico).

Profesora universitaria (Universidad de Barcelona, Máster de Monitorización de ensayos clínicos)

Vicedirectora Médica de la Clínica Omega Zeta.

Médica del Servicio Público de Salud de Barcelona, Instituto Catalán de la Salud, Centro de Atención Primaria Marco Aurelio.

Barcelona, España.

Peiré García, María Asunción
Farmacología pediátrica / María Asunción Peiré García.
1.a ed.- Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Journal, 2019.
274 p.; 24 cm x 17 cm.

ISBN 978-987-4922-23-6

1. Farmacología. 2. Pediatría. I. Título.
CDD 615.542

Producción editorial: Ediciones Journal S.A.
Diagramación: Flavio Maddalena
Diseño de tapa: Le Voyer

© Ediciones Journal, 2019
Viamonte 2146 1 "A" (C1056ABH) CABA, Argentina
ediciones@journal.com.ar | www.edicionesjournal.com

IMPORTANTE: se ha puesto especial cuidado en confirmar la exactitud de la información brindada y en describir las prácticas aceptadas por la mayoría de la comunidad médica. No obstante, los autores, traductores, correctores y editores no son responsables por errores u omisiones ni por las consecuencias que puedan derivar de poner en práctica la información contenida en esta obra y, por lo tanto, no garantizan de ningún modo, ni expresa ni tácitamente, que ésta sea vigente, íntegra o exacta. La puesta en práctica de dicha información en situaciones particulares queda bajo la responsabilidad profesional de cada médico.

Los autores, traductores, correctores y editores han hecho todo lo que está a su alcance para asegurarse de que los fármacos recomendados en esta obra, al igual que la pauta posológica de cada uno de ellos, coinciden con las recomendaciones y prácticas vigentes al momento de publicación. Sin embargo, puesto que la investigación sigue en constante avance, las normas gubernamentales cambian y hay un constante flujo de información respecto de tratamientos farmacológicos y reacciones adversas, se insta al lector a verificar el prospecto que acompaña a cada fármaco a fin de verificar cambios en las indicaciones y la pauta posológica y nuevas advertencias y precauciones. Esta precaución es particularmente importante en los casos de fármacos que se utilizan con muy poca frecuencia o de aquéllos de reciente lanzamiento al mercado.

Quedan reservados todos los derechos. No se permite la reproducción parcial o total, el almacenamiento, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito de Ediciones Journal S.A. Su infracción está penada por las leyes 11.723 y 25.446.

Libro de edición argentina
Impreso en India – Printed in India, 05/2019.
Replika Press Pvt Ltd, Haryana, 131028

Queda hecho el depósito que establece la Ley 11.723
Se imprimieron 1500 ejemplares

*Dedicado a todos los profesionales implicados en el cuidado
y promoción de la salud infantil.*

*Agradezco a la Real Academia Nacional de Medicina de España y a su presidente,
el Prof. Joaquín Poch Broto, por su aval a este libro, que fue presentado como candidato
en la edición 2017 de Los Premios de la RANM en la categoría Premio Real de la Academia.*

María Asunción Peiré García

Prólogo	XI
Prefacio	XIII

Sección 1 • Bases de la farmacología del desarrollo

1. Farmacocinética básica: diferencias en pediatría	3
Procesos farmacocinéticos (LADME)	3
Parámetros farmacocinéticos.....	8
Metabolismo de los medicamentos: ontogenia de las enzimas biotransformadoras	17
2. Mecanismo de acción de los medicamentos: farmacodinamia	23
Ontogenia de los receptores y señales de transducción en el niño	23
Factores que condicionan la respuesta farmacodinámica	26
3. Vías de administración de medicamentos	29
Vía enteral.....	30
Vía parenteral.....	33
Vías locales.....	37
Otras vías características en pediatría	39
4. Formas farmacéuticas pediátricas	41
Formas galénicas clásicas: sólidas, semisólidas y líquidas	41
Excipientes autorizados en pediatría	52
Formulación magistral en pediatría	62
5. Farmacovigilancia pediátrica: peculiaridades	67
Causas del incremento de reacciones adversas en pediatría	68
Factores a considerar en la aparición de reacciones adversas a medicamentos.....	69
Evaluación de la tolerancia a los medicamentos en los niños	71
Ficha farmacológica de recogida de datos	72
Relación de causalidad.....	73
6. Interacciones farmacológicas	75
Conceptos fundamentales.....	75
Tipos de interacciones.....	76
Principales interacciones en pediatría.....	79
Interacciones de los medicamentos con las plantas medicinales	84
Reducción de la incidencia de las interacciones farmacológicas.....	86
7. Interacciones de los medicamentos con los alimentos	87
Influencia de los alimentos sobre los medicamentos.....	88
Mecanismo de las interacciones alimento-medicamento	89
Principales interacciones en pediatría.....	91
Alteración del estado nutricional.....	93
Nutrigenómica.....	94

8. Interferencia de los medicamentos con los métodos analíticos y con la clínica	97
Alteraciones hematológicas	97
Alteraciones bioquímicas.....	98
Alteraciones de los perfiles hepático, renal, lipídico y tiroideo.....	99
Síntomas clínicos producidos por medicamentos.....	100
9. Cronofarmacología	103
Conceptos fundamentales.....	103
Implicaciones de los ritmos circadianos.....	104
Respuesta farmacológica	105
10. Monitorización de fármacos en pediatría	109
Conceptos fundamentales.....	109
Fármacos que deben monitorizarse.....	110
Margen terapéutico.....	113
Consideraciones en pediatría.....	113
Alternativas: otros fluidos biológicos.....	115

Sección 2 • Principios de la terapéutica en pediatría

11. Dosificación de medicamentos en pediatría	121
Fundamentos.....	121
Tipos de modelos matemáticos de estimación de dosis.....	123
Diseño y optimización de los regímenes de dosificación	125
Métodos de dosificación en pediatría.....	126
12. El niño enfermo	131
Factores patológicos que afectan a la respuesta terapéutica de los medicamentos	131
Patologías pediátricas con repercusión farmacológica	134
13. Factores que modifican la respuesta a los fármacos	143
Obesidad en la infancia	143
Efecto placebo.....	146
Factores ambientales.....	147
14. Farmacogenética	149
Conceptos fundamentales.....	149
Polimorfismos	152
Implicaciones terapéuticas.....	154
15. El feto: particularidades de la terapia fetal	157
Aspectos legales y regulatorios	157
Riesgos teratogénicos.....	158
Farmacocinética de la terapia fetal	159
16. Paso de fármacos a través de la leche materna	165
Fisiología de la lactancia	165
Cantidad de medicamento excretado a través de la leche materna.....	167
Categorías de riesgo de medicamentos en la lactancia	170
Recomendaciones prácticas.....	170
17. Enfermedades raras y medicamentos huérfanos	173
Introducción.....	173
Desarrollo farmacológico en enfermedades raras.....	174
Medicamentos huérfanos.....	178

Sección 3 • Aspectos éticos y legislativos en investigación pediátrica

18. Ensayos clínicos con medicamentos en pediatría: cómo, cuándo y por qué	185
Justificación.....	185
Concepto de ensayo clínico	186
Metodología del ensayo clínico pediátrico	187
Problemas prácticos.....	189

19. Peculiaridades del consentimiento informado en menores de edad	193
Concepto jurídico de consentimiento informado.....	193
Regulación legal.....	195
Papel de los padres al otorgar el consentimiento informado.....	196
Papel de los comités éticos de investigación clínica.....	197
20. Aspectos legales en investigación pediátrica	201
Fuentes jurídicas.....	202
Principales normas estatales en investigación pediátrica.....	205
Regulación europea.....	208
21. Medicamentos <i>off-label</i> y <i>unlicensed drugs</i>	219
Introducción.....	219
Regulación legal: el Real Decreto [España] 1015/2009.....	221
Responsabilidad por prescripción fuera de la ficha técnica.....	222
22. Medicamentos biológicos y medicamentos biosimilares	225
Medicamentos biológicos.....	225
Medicamentos biosimilares.....	228
23. Estudios preclínicos	231
Propiedades fisicoquímicas del fármaco.....	231
Forma galénica apropiada en pediatría.....	232
Estudios de seguridad.....	234
Farmacología del animal joven.....	234
24. Ensayos clínicos especiales	239
Ensayos en oncología pediátrica.....	239
Ensayos clínicos en sida pediátrico.....	249
Ensayos clínicos durante el embarazo.....	256
Ensayos clínicos durante la lactancia.....	262
Ensayos clínicos en enfermedades raras.....	265
Epílogo	271
Índice de términos	273

Farmacología pediátrica es una obra más, y espléndida, de las publicadas por la doctora en Medicina, licenciada en Farmacia y licenciada en Derecho, Dra. María Asunción Peiré García.

Como no podía ser de otro modo, tratándose de un libro escrito por una autora polifacética, su contenido es de una gran amplitud, pues abarca infinidad de problemas clínicos, en los que sus aspectos terapéuticos y farmacéuticos ocupan un lugar preeminente, si bien su texto no queda limitado a estas cuestiones. Como era de esperar, los problemas legales que derivan de la producción medicamentosa, de su toxicidad y de los ensayos clínicos realizados con una nueva sustancia son atendidos y analizados con el mayor rigor profesional.

En su conjunto, la obra tiene algunas características dignas de ser puestas de manifiesto. La primera es la referente a los muchos medicamentos actuales analizados, algunos de ellos de muy reciente aplicación. Por otra parte, no menos importantes son los métodos utilizados para el suministro, ya sea terapéutico o preventivo, de productos muy variados. Tales podrían ser, por ejemplo, los tratamientos embrionarios y fetales suministrados por vía placentaria a través de la madre; su utilización está evidenciando resultados de gran interés en diversas patologías. Como ejemplo, entre otros que podrían citarse, destaca la prevención de las malformaciones en un embrión femenino afecto de hiperplasia suprarrenal congénita.

En su conjunto, este es un libro de una gran utilidad práctica. Comprende los medicamentos, sus indicaciones y riesgos, y sus formas de administración. Ocupa un vacío existente en la bibliografía pediátrica escrita en español.

Sería deseable, por necesario, que este libro ocupase un lugar muy importante en la biblioteca de todo pediatra. Una gran parte de su contenido solamente podrá ser conocido por el atento lector a través del estudio de sus páginas. En resumen, se trata de una obra indispensable para todo médico pediatra.

Dr. Enrique Casado de Frías

Catedrático de Pediatría
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Medicina
Madrid, España

Prefacio

La farmacología pediátrica comprende el estudio de la farmacología de la edad del desarrollo; esto es, desde la concepción del ser humano hasta alcanzar la madurez de un adulto. Se trata, por lo tanto, de una disciplina compleja que implica adaptar los conocimientos farmacológicos generales a las circunstancias fisiológicas y patológicas de un ser en constantes desarrollo y maduración.

Con objeto de sistematizar el estudio de esta disciplina (intermedia entre la farmacología y la pediatría), se ha dividido el libro en tres secciones diferenciadas, aunque íntimamente relacionadas entre sí.

La Sección 1 considera las bases de la farmacología del desarrollo. Como pilar básico, se hace especial mención a la farmacocinética (PK), que incide en la oncogenia de las enzimas metabolizadoras, y a la farmacodinamia (PD). Como se sabe, la respuesta normal o inesperada a los medicamentos en los niños está condicionada por este pilar básico. El estudio de las vías de administración y formas farmacéuticas se apoya en los datos anteriores, sin olvidar el importante papel de los peligros de los excipientes inadecuados para los niños. Como consecuencia de ello, se valora la peculiar farmacovigilancia en pediatría. El capítulo de interacciones farmacológicas hace una referencia especial a las interacciones con las plantas medicinales, una auténtica fuente de efectos adversos por el desconocimiento de las propiedades terapéuticas de los preparados naturales. Asimismo, se ha considerado oportuno incluir un capítulo sobre las interacciones de los medicamentos con los alimentos, que comprende además un apartado novedoso sobre nutrigenómica.

Las interacciones con los métodos analíticos también merecen una atención especial, al igual que el desconocido campo de la cronofarmacología y sus implicaciones en oncología pediátrica. Esta sección concluye con un capítulo sobre la necesidad de monitorización de algunos fármacos en la edad infantil.

En la Sección 2 se analizan los principios de la terapéutica en pediatría. Se inicia con dos importantes capítulos sobre la dosificación de medicamentos pediátricos y sobre el estudio del niño enfermo. Los medicamentos se administran precisamente en niños enfermos y existen muy pocos datos de PK y PD sobre la respuesta de los medicamentos en situaciones patológicas. La obesidad, una auténtica epidemia del siglo xxi que no respeta la edad infantil, se incluye en el capítulo sobre factores que modifican la respuesta a los fármacos. En el capítulo dedicado a la farmacogenética, se estudia la ontogenia de las enzimas y las proteínas implicadas en la respuesta terapéutica de los medicamentos. El estudio del feto y el paso de fármacos a través de la leche materna se exponen en dos capítulos característicos de la terapéutica

pediátrica. Mención especial merece el estudio de las enfermedades raras y medicamentos huérfanos que cierra esta sección.

En la Sección 3 se consideran los aspectos éticos y legislativos en investigación pediátrica. El pilar básico lo constituye el diseño ético y científico del ensayo clínico pediátrico, en el capítulo que inicia la sección, y se completa con la correcta obtención del consentimiento informado en el capítulo siguiente. Las consideraciones éticas encuentran su correlato legal en las disposiciones normativas que se analizan a continuación. La ley también se encarga de regular el uso de medicamentos empleados fuera de lo autorizado en sus fichas técnicas (medicamentos off-label y unlicensed drugs), por lo que se dedica un capítulo a este controvertido tema. Los niños tienen, asimismo, derecho a recibir medicamentos biológicos, por lo que se exponen brevemente sus principales características diferenciadoras y su comparación con los medicamentos biosimilares.

Antes de abordar el estudio de los ensayos clínicos especiales, se ha creído oportuno incluir un capítulo sobre estudios preclínicos para facilitar el diseño de cualquier ensayo clínico pediátrico. Finalmente, se incluye un capítulo sobre las peculiaridades de los ensayos clínicos especiales por la singularidad de su diseño, realización e interpretación (ensayos en oncología, sida, embarazo, lactancia y en enfermedades raras).

El conocimiento y el estudio de la breve farmacología pediátrica que se exponen a continuación no solo incrementan la dignidad intelectual del profesional, sino que también conllevan —y en esto coincidimos con el Prof. P. Laín Entralgo— una mayor libertad personal e intelectual, de modo que, quien conoce, puede elegir con tranquilidad y mayor acierto.

Dra. María Asunción Peiré García

Las aplicaciones que tiene este parámetro suponen, por una parte, el conocer una medida relativa de la absorción de fármaco, ya que representa la fracción de fármaco inalterada en el plasma. Además también permite determinar el aclaramiento plasmático, mediante la siguiente expresión:

$$Cl = \frac{\text{Dosis}}{AUC_0} \text{ por vía IV}$$

En el caso de la vía oral resultará:

$$\frac{Cl}{F} = \frac{\text{Dosis}}{AUC_0}$$

También sirve para calcular el volumen de distribución aparente mediante la siguiente expresión:

$$Vd = \frac{\text{Dosis}}{AUC \times k_e}$$

De este modo, resulta la expresión que el área bajo la curva se define por:

$$AUC = \frac{F \times D}{Cl}$$

Concentración en estado de equilibrio

El paciente debe tener unos niveles terapéuticos durante el período de tratamiento; esto es, debe mantener unas concentraciones plasmáticas entre unas concentraciones mínimas y máximas. Así, cada dosis sucesiva será administrada antes de que el nivel de fármaco en el organismo (a nivel de receptor) se encuentre por debajo del nivel eficaz. Para llegar a este equilibrio (*steady state*), hay dos parámetros que se modifican en un régimen de administración continuado: la dosis (D) y el intervalo (ζ). Si se conoce la relación matemática existente entre la cantidad de fármaco en el organismo, la dosis, y la frecuencia o intervalo de administración (ζ), se puede estimar la pauta de dosificación. Así pues, en la concentración de estado de equilibrio, la velocidad de entrada debe ser igual a la velocidad de salida del fármaco. La expresión matemática que lo define es la siguiente:

$$CEE = \frac{\text{Dosis de mantenimiento}}{Cl \times \zeta}$$

Siendo ζ el intervalo de dosificación y CEE = concentración en estado de equilibrio.

Dado que:

$$Cl = 0,693 \times \frac{Vd}{t^{1/2}}$$

Se deduce la siguiente expresión:

$$CEE = \frac{1,44 \times F \times Dm \times t^{1/2}}{Vd \times \zeta}$$

► **Tabla 7.1** Principales interacciones fármacos-alimentos en pediatría

Medicamento		Influencia alimentos	Advertencias-soluciones
Tetraciclinas	Primera generación	No influye para la doxiciclina ni para la minociclina.	Fuera de las comidas. No calcio u otros iones divalentes o trivalentes (riesgo de quelación).
	Segunda generación	Menos influencia	Tomar con las comidas. Tomar gran volumen de agua (evitar úlceras esofágicas).
Macrólidos	Variable		La comida mejora la tolerancia. Para josamicina y roxitromicina deben tomarse antes de las comidas.
Antituberculosos	Isoniazida	↓ biodisponibilidad	Deben tomarse por la mañana entre el desayuno y la comida.
	Rifampicina	↓ biodisponibilidad	Deben tomarse por la mañana entre el desayuno y la comida.
Antiparasitarios	Poca influencia		Mejora la tolerancia de la comida.
Antiepilépticos	Fenitoína	Las grasas ↑ absorción. (por sales biliares)	Deben tomarse con las comidas (↑ absorción, ↑ tolerancia).
	Carbamazepina	Las grasas ↑ absorción (por sales biliares)	Deben tomarse con las comidas (↑ absorción, ↑ tolerancia).
	Valproato sódico	No varía o ↓ absorción	Depende de los ritmos biológicos. La comida mejora la tolerancia.
Antipiréticos	Ácido acetilsalicílico	↓ velocidad absorción	Acción rápida fuera de las comidas
	Paracetamol	↓ velocidad absorción Alimentos ricos en hidratos de carbono y pectinas	Acción rápida fuera de las comidas Disminuyen su absorción.
Teofilina	Formas simples	La leche retrasa el pico plasmático. En general, importante ↑ proteínas: ↑ absorción pero ↑ metabolismo ↑ hidratos de carbono: ↓ la absorción y ↓ metabolismo (puede ↑ $t^{1/2}$).	No influencia la compota de manzana. Mejor tomarla a distancia de las comidas.
	Liberación prolongada	Depende de la forma galénica comercializada (sobre todo comprimidos matriciales).	Tomar el comprimido siempre en el mismo momento del día.
Vitaminas	Liposolubles	↑ absorción	Debido concurso sales biliares (es poco importante en el recién nacido). La leche es buen vehículo de administración (sobre todo, vitamina E).
	Grupo B	Tolerancia	
Oligoelementos	Hierro	Formación complejos insolubles con calcio, magnesio, fitatos, fosfatos. Almidón, huevos, fibra.	Absorción máxima fuera de las comidas. El pan integral impide su absorción. Debido a su mala tolerancia, es preferible tomarlo con las comidas. Posible ennegrecimiento de los dientes con las formas líquidas. Disminuye la absorción.



obesos para la mayoría de medicamentos, si bien este depende de las características fisicoquímicas del medicamento. Así, como regla general, para medicamentos:

- **Lipofílicos:** debe basarse en el peso total (pues se distribuyen en la masa grasa).
- **Hidrofílicos:** debe estimarse en el peso de la masa grasa. Con todo, el estimador más fiable es el peso ajustado. La dosis se ajusta de la siguiente forma:

Sin embargo, hay excepciones a esta regla general. Por ejemplo, la vancomicina es un medicamento hidrófilo pero su posología se calcula en función del peso total.

Otra consideración a tener en cuenta es la duración del tratamiento:

- **Tratamientos agudos:** debe basarse en el volumen de distribución (Vd).
- **Tratamientos crónicos:** lo importante es considerar el aclaramiento (Cl).

Por último, debe ajustarse la dosis en función del tipo de dosis:

- **Dosis de carga:** se basa en el Vd. Para ello se basa según el tipo de medicamento:
 - **Medicamentos distribuidos en tejidos magros:** peso corporal ideal.
 - **Medicamentos que se distribuyen en la masa magra y poco en la masa grasa:** se basa en el peso corporal ideal + % peso corporal ideal.
 - **Medicamentos que se distribuyen igual en la masa grasa que magra:** peso corporal total.
- **Dosis de mantenimiento:** se basa en el Cl:
 - **Si el Cl es similar o normal en obesos:** usar el peso corporal ideal.
 - **Para medicamentos de eliminación hepática:** utilizar la masa corporal total.
 - **Medicamentos lipofílicos:** recordar que no siempre se almacenan en la grasa debido a la “unión competitiva” (cada medicamento se comporta de forma distinta).

No hay que olvidar que existen importantes excepciones a estas reglas, ya que cada medicamento presenta su propia idiosincrasia. A modo de ejemplo podemos mencionar los siguientes:

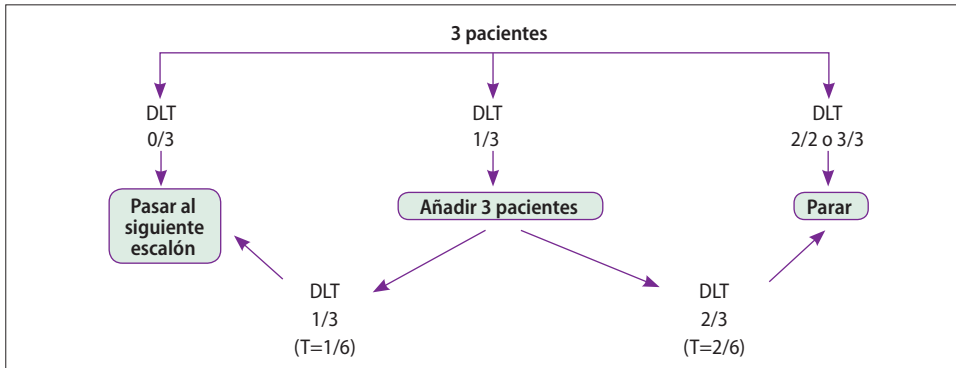
- **Pantoprazol:** debido a diferencias farmacogenéticas descritas en los aleros del CYP2C19, se ha evidenciado un aumento AUC, una disminución del Vd y una disminución del Cl.
- **Antibióticos:** a muchos de ellos, al ser fármacos polares, debe disminuirse la dosis diaria en niños.
- **Fenitoína:** aumenta la vida media beta y el volumen de distribución. Su dosis de carga se estima como la suma del peso corporal ideal + 1,33 exceso de peso corporal ideal.
- **Carbamazepina:** debido a la disminución Vd/F y a la disminución de la vida media beta, su dosis diaria debe basarse en el peso corporal ideal (y no en el peso corporal total).
- **Anestésicos locales:** hay que administrar dosis menores en los espacios aracnoideo y subaracnoidal para conseguir el mismo grado de bloqueo (ya que poseen un menor volumen de fluido cerebroespinal).

Efecto placebo

Conceptualmente, un placebo es una sustancia inerte sin efectos farmacológicos, pero que en ciertos enfermos actúa como un verdadero medicamento. En experimentación, se trata, por lo tanto, de una sustancia de apariencia idéntica al medicamento activo salvo en su composición (carece de principio activo).

Por otra parte, el “efecto placebo” consiste en una respuesta positiva similar a la administración de un medicamento. Existe también el efecto “nocebo”, esto es, la aparición de un efecto indeseable o adverso tras la administración de una sustancia inerte:

- ♦ Lo primero que cabe plantearse, antes de considerar la administración de un placebo a un niño sometido a un ensayo clínico, es si **el “efecto placebo” también existe en**

Gráfico 24.1 Árbol de decisión del plan de tratamiento.

Dosis máxima tolerada

Escalón de dosis dependiente en el que dos pacientes de una cohorte de 3-6 pacientes hayan presentado una toxicidad dosis-limitante.

Criterios secundarios

- Farmacocinética pediátrica.
- Respuesta histológica.

Aspectos éticos

- Información a los padres o tutores legales.
- Consentimiento aclarado y escrito.
- Respeto de los tres principios: beneficencia, autonomía y justicia.

Ensayos de fase II

Una vez se ha definido la DMT, el protocolo sigue con los criterios de inclusión, tratamiento y evaluación.

Criterios de inclusión

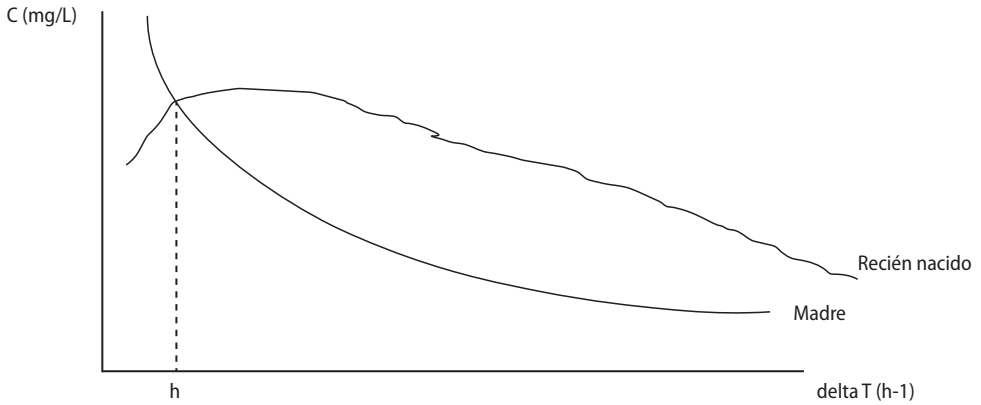
Paciente

- Edad menor de 21 años (limitados por tramos según el tipo de tumor).
- Ausencia de toxicidad.
- Estado general (grados de 0 a 4).
- Esperanza de vida (6-8 semanas tras su inclusión).
- Seguimiento (según cada protocolo).
- Consentimiento informado: el tratamiento previo falló, la autorización de ensayar un tratamiento nuevo, con resultados inciertos. Puede abandonar el estudio en cualquier momento.

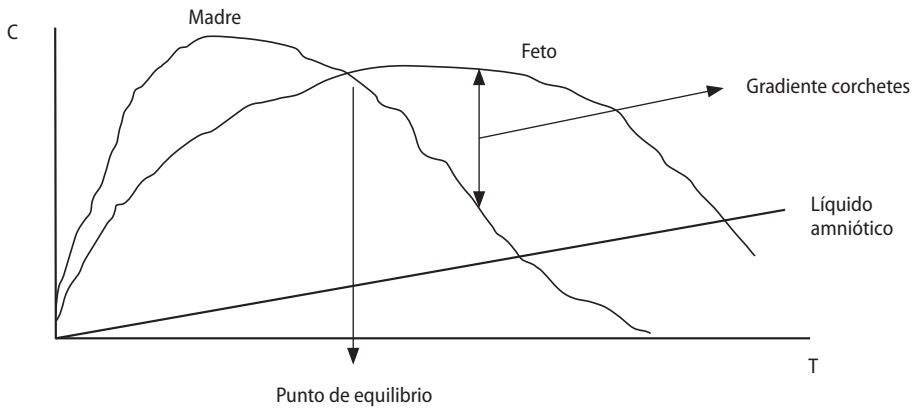
La siguiente es la clasificación del *performance status* según las recomendaciones de la OMS para niños menores de 12 años:

Grado 0	Capaz de llevar una actividad normal sin restricción.
Grado 1	Actividad física fuerte limitada, aunque no la deambulación. Capaz de realizar trabajo ligero.

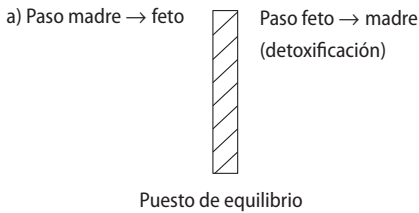
Gráfico 24.2 Curva F/M y tiempo de cruce.



Varias parejas de valores pero una sola pareja para 1 madre - hijo:



- a) Punto de equilibrio \rightarrow relación F/M = 1
- b) Gradiente C después \rightarrow relación F/M < 1



- b) Gradiente C \uparrow \Rightarrow El medicamento pasa rápido del feto a la madre
- \downarrow \Rightarrow El medicamento pasa lento del feto a la madre

