

Fármacos en el embarazo y la lactancia

Traducción libre al Español

Publicado por IJBCP International Journal of Basic & Clinical Pharmacology

Print ISSN: 2319-2003 | Online ISSN: 2279-0780

Autores: Ashfaque K. Shaikh*, Madhuri D. Kulkarni

RESUMEN

El consumo de fármacos durante el embarazo y la lactancia es un hecho casi inevitable. Algunos de los fármacos pueden tener efectos adversos en el bebé al ser expuestos. Por lo tanto, es necesario que el médico conozca los cambios en la farmacocinética y la farmacodinámica durante el embarazo. El conocimiento de los teratógenos conocidos y de los fármacos seguros durante el embarazo es esencial por parte del médico prescriptor. Hay muchos factores que afectan al paso del fármaco a la leche y, por tanto, al niño en algunos casos. También hay algunos fármacos que afectan a la lactancia. Todos estos datos deben ser estudiados cuidadosamente por el médico.

INTRODUCCIÓN

Es probable que los fármacos sean autoadministrados o prescritos por el médico durante el embarazo. El uso inteligente de los fármacos durante el embarazo requiere que el médico entienda la interacción entre los fármacos y el embarazo para evitar el uso indiscriminado de fármacos con consecuencias desastrosas como la tragedia de la talidomida. Al mismo tiempo, la timidez excesiva del médico convierte a la madre embarazada en una huérfana terapéutica. Por lo tanto, hay que recordar que los fármacos administrados durante el embarazo deben redundar en beneficio de la madre sin producir complicaciones indeseadas.¹

FARMACOCINÉTICA EN EL EMBARAZO

Materna

Absorción: Los altos niveles circulantes de progesterona ralentizan el vaciado gástrico aumentando el tiempo de tránsito intestinal. Sin embargo, no se produce una absorción lenta del fármaco, excepto a término, cuando se prefiere la administración de fármacos por vía parenteral para obtener una respuesta rápida. Se observa un aumento de la emesis debido a las náuseas matutinas.

Distribución: El embarazo se acompaña de un aumento del agua corporal total de hasta 8 litros y un aumento del 30% del volumen plasmático, con la consiguiente disminución de la albúmina plasmática debido a la hemodilución. Esto puede alterar el Vd y la concentración plasmática de los fármacos administrados.

Metabolismo: Las enzimas hepáticas que metabolizan los fármacos son inducidas durante el embarazo, probablemente por los altos niveles de progesterona circulante. Esto conduce a una rápida degradación metabólica, especialmente de los fármacos liposolubles.

Excreción: Durante el embarazo, el flujo plasmático renal aumenta en un 100% y la TFG en un 70%. Los fármacos que dependen para su eliminación principalmente de la función renal se eliminan más rápidamente que en el estado no embarazado.¹

Feto

Los factores críticos que afectan a la transferencia placentaria de fármacos y a los efectos de los mismos en el feto son

1. Propiedades fisicoquímicas del fármaco

a) **Solubilidad de los lípidos:** los fármacos lipofílicos tienden a difundirse fácilmente a través de la placenta, mientras que los fármacos altamente ionizados atraviesan la placenta lentamente y alcanzan concentraciones muy bajas en el feto. Si se alcanzan gradientes de concentración materno-fetal suficientemente altos, los compuestos polares atraviesan la placenta en cantidades medibles.

b) **Tamaño molecular:** los fármacos de bajo peso molecular atraviesan la placenta con facilidad.

2. La velocidad con la que el fármaco atraviesa la placenta y la cantidad de fármaco que llega al feto

a) **Transportadores placentarios:** estos transportadores bombean el fármaco desde la sangre fetal hacia la sangre materna, por ejemplo: P-gp, BCRP, MRP3.

b) **Fijación de proteínas:** también puede afectar a la velocidad y la cantidad de transferencia.

c) **Metabolismo placentario:** puede convertir los fármacos tóxicos en metabolitos no tóxicos o viceversa.

3. Duración de la exposición al fármaco

Metabolismo fetal del fármaco: por parte del hígado fetal puede reducir la cantidad de fármaco en la sangre del feto.

4. Características de la distribución en los diferentes tejidos fetales

5. Etapa de desarrollo placentario y fetal en el momento de la exposición al fármaco

6. Efectos de los fármacos utilizados en combinación

FARMACODINÁMICA EN EL EMBARAZO

Acciones farmacológicas maternas: los efectos de los fármacos en los tejidos reproductivos (mama, útero, etc.) pueden verse alterados en ocasiones; sin embargo, los efectos en otros tejidos maternos (corazón, pulmones, riñones, SNC, etc.) no se modifican de forma significativa con el embarazo, aunque el contexto fisiológico puede verse alterado.

Acciones terapéuticas de los fármacos en el feto: el feto puede ser el objetivo del fármaco. Por ejemplo, los esteroides utilizados para estimular la maduración de los pulmones del feto cuando se espera un parto prematuro o el fenobarbital administrado a la madre cerca del término para inducir las enzimas hepáticas del feto para causar la glucuronidación de la bilirrubina y así reducir la incidencia de ictericia en el recién nacido.

Acciones tóxicas previsibles de los fármacos en el feto: el uso de IECAs durante el embarazo puede causar daños renales irreversibles en el feto debido a la hipotensión fetal.

Acciones farmacológicas teratogénicas: los fármacos pueden interferir con el paso de O₂ o nutrientes a través de la placenta y, por tanto, tener efectos en los tejidos de metabolización más rápida del feto. Por ejemplo, la talidomida, los análogos de la vitamina A o la carencia de folatos.²

TERATOGENO

En 1959, James Wilson propuso 6 principios básicos de teratología. Cincuenta años después, estos principios siguen siendo importantes en el campo de la teratología. Estos principios son los siguientes

1. La susceptibilidad a la teratogénesis depende del genotipo del conceptus y de la forma en que interactúa con los factores ambientales.
2. La susceptibilidad a los teratógenos varía con el estado de desarrollo en el momento de la exposición.
3. Los agentes teratogénicos actúan de forma específica sobre las células y tejidos en desarrollo para iniciar procesos de desarrollo anormales.
4. El acceso de las influencias ambientales adversas a los tejidos en desarrollo depende de la naturaleza de las mismas.
5. Las manifestaciones finales del desarrollo alterado son la muerte, la malformación, el retraso del crecimiento y el trastorno funcional.
6. Las manifestaciones de la alteración del desarrollo aumentan en frecuencia y en grado a medida que aumenta la dosis, desde la ausencia de efecto hasta la letalidad del 100 %.³

Para ser considerado teratogénico, una sustancia o proceso candidato debe i) dar lugar a un conjunto característico de malformaciones; ii) ejercer sus efectos en una fase concreta del desarrollo fetal y iii) mostrar una incidencia dependiente de la dosis. Se han identificado menos de 30 fármacos como teratógenos, mientras que cientos de agentes han demostrado ser seguros para el feto. El riesgo teratogénico de base en el embarazo (es decir, el riesgo de una anomalía neonatal en ausencia de cualquier exposición teratogénica conocida) es de aproximadamente un 3%².

Las modalidades por las que los fármacos pueden afectar al feto son

1. Actuar directamente sobre el embrión para producir un efecto letal, tóxico o teratogénico
2. Alterar la función placentaria
3. Modificar la actividad del miometrio
4. Alteración de la dinámica bioquímica de la madre⁴

EFFECTO DE LOS FÁRMACOS EN EL EMBARAZO

La gestación puede dividirse en 4 grandes etapas:

1. *Etapa de preimplantación (formación del blastocisto): dura 16 días; es decir, desde la concepción hasta la implantación. Muestra un efecto "todo o nada"; es decir, mata al embrión o no lo afecta en absoluto. No hay teratogénesis.*
2. *Periodo de organogénesis (del 17º al 56º día): Durante este periodo, los fármacos pueden producir a) ningún efecto medible; b) un aborto; c) un defecto anatómico grave subletal; o d) un defecto metabólico o funcional sutil permanente.*
3. *Segundo y tercer trimestre: los fármacos pueden causar teratogenicidad u otros efectos como retraso del crecimiento físico o cerebral, defecto de comportamiento, parto prematuro, toxicidad neonatal o incluso efectos postnatales como cáncer en etapas posteriores de la vida.*
4. *Fase de parto: peligro de toxicidad en el periodo neonatal.^{1,4}*

En 1979, la FDA clasificó los medicamentos en 5 categorías en función de los efectos que producen en el feto. Es la siguiente:

Categoría A: Los estudios en humanos no muestran ningún riesgo fetal, por ejemplo, multivitaminas, Mag. Sulfato.

Categoría B: No hay riesgo fetal en los estudios en animales, pero no hay estudios en humanos, por ejemplo, amoxicilina, paracetamol.

Categoría C: No hay estudios adecuados en animales/humanos o hay efectos fetales adversos en estudios animales pero no hay datos disponibles en humanos, p. ej. Morfina, atropina.

Categoría D: Evidencia de riesgo fetal pero se cree que los beneficios superan estos riesgos, por ejemplo, Aspirina, Fenitoína.

Categoría X: Teratógenos probados, por ejemplo, estrógenos, talidomida.⁴

Mecanismo de acción

Existen 6 mecanismos teratogénicos asociados al uso de medicamentos:

- 1. Antagonismo del folato*
- 2. Disrupción de las células de la cresta neural*
- 3. Alteración endocrina*
- 4. Estrés oxidativo*
- 5. Alteración vascular*
- 6. Teratogénesis mediada por receptores o enzimas específicas⁵*

Muchos medicamentos clasificados como clase X están asociados con al menos uno de estos mecanismos. Se han estudiado pocos fármacos para su uso durante el embarazo y la lactancia y los médicos y las pacientes disponen de poca orientación. Por lo tanto, la mayoría de los medicamentos se utilizan fuera de la etiqueta durante el embarazo. La mayoría de las monografías de los productos aconsejan que los medicamentos no se utilicen durante el embarazo o la lactancia. Por razones como el coste y los litigios, las empresas farmacéuticas no se ocupan del embarazo. La información sobre la disposición de los medicamentos durante el embarazo suele obtenerse después de la aprobación y a través de la notificación voluntaria de reacciones adversas.

PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO

Los medicamentos pueden prescribirse para:

- i. El tratamiento de dolencias menores comunes; o
 - ii. El tratamiento de enfermedades médicas preexistentes o agravadas por el embarazo⁸
- i. Enfermedades menores

Analgésicos y antipiréticos: El paracetamol es seguro en las dosis normalmente recomendadas.^{1,8} La aspirina en los neonatos disminuye la adhesividad de las plaquetas; en las madres provoca una mayor pérdida de sangre intraparto.⁸

Náuseas y vómitos: Sólo se requiere tratamiento en caso de síntomas graves y prolongados. La meclizina y la ciclizina son seguras. Existe una débil asociación entre la meclizina y los defectos oculares congénitos. La prometazina puede estar asociada a una mayor incidencia de luxación congénita de cadera. La metoclopramida puede utilizarse en el parto y durante la anestesia.⁸

Acidez y dispepsia: Pueden utilizarse antiácidos no absorbibles como el hidróxido de aluminio o el trisilicato de magnesio. Si se toman al principio del embarazo, hay un mayor riesgo de malformaciones congénitas.⁸ El sucralfato, los bloqueadores H₂ y el subsalicilato de bismuto son seguros.¹

Estreñimiento: Los laxantes a granel que contienen salvado, isapghula o metilcelulosa son los mejores para el estreñimiento simple. Los laxantes estimulantes pueden ser uterotónicos y, por tanto, están contraindicados.⁸

Resfriado común: Pueden utilizarse antihistamínicos (no sedantes - loratadina, fexofenadina y cetirizina; sedantes - clorfeniramina, difenhidramina). Pueden utilizarse descongestionantes orales: fenilefrina y pseudoefedrina.⁸

Tos: Expectorantes: guafenesina, ipecacuana, hidrato de terpin. Antitusivos: la codeína y el dextrometorfano son eficaces.⁸

ii. Enfermedades médicas preexistentes o agravadas por el embarazo

Asma bronquial: Simpaticomiméticos beta de acción corta - salbutamol, terbutalina. Efectos adversos: taquicardia materna y fetal, hiperglucemia materna e hipoglucemia fetal. Simpaticomiméticos beta de acción prolongada - salmeterol - 2 inhalaciones cada 12 horas.⁸

Se utilizan esteroides inhalados - dipropionato de beclometasona, budesonida. Existe un aumento de la preeclampsia en las mujeres asmáticas tratadas con esteroides orales. Nedocromil: agente antiinflamatorio inhalado sin efectos secundarios sistémicos.⁸

Enfermedades CVS: Hipertensión: la metildopa es el fármaco de primera línea. Es seguro durante todo el embarazo. Los efectos secundarios incluyen somnolencia, depresión e hipotensión postural. Los betabloqueantes como el atenolol, el acebutolol y el labetalol no deben preferirse durante las primeras 28 semanas. Para las urgencias hipertensivas son útiles la hidralazina 5-10 mg IV o el labetalol 20 mg IV.

Insuficiencia cardíaca: la digoxina es el fármaco de elección para el aleteo o la fibrilación auricular materna. La quinidina es relativamente segura durante el final del embarazo para tratar la taquicardia supraventricular y algunas arritmias ventriculares.

Anticoagulantes: la heparina es el fármaco de elección.

Agentes trombolíticos - La estreptoquinasa, la uroquinasa y el t-PA son seguros.

Enfermedades del SNC: Epilepsia - Las mujeres con epilepsia tienen un mayor riesgo de tener malformaciones fetales incluso sin una exposición a un medicamento anticonvulsivo. (8) La fenobarbitona, la fenitoína y la carbamazepina pueden utilizarse durante el embarazo. Los tres fármacos tienen algunos efectos secundarios, así como defectos de nacimiento. El valproato está contraindicado durante el embarazo. (1) Todas las embarazadas epilépticas deben recibir ácido fólico 5 mg/día durante todo el embarazo para reducir el riesgo de defectos de nacimiento.

Otros fármacos psicotrópicos: no se ha encontrado que el diazepam aumente las anomalías fetales. El lorazepam y el midazolam no están relacionados con resultados fetales adversos, salvo la sedación transitoria en el momento del nacimiento. El alprazolam se utiliza para los trastornos de pánico.8 La ingesta crónica de BZD se asocia con síntomas de abstinencia en el neonato.

Antidepresivos - Los ISRS (fluoxetina y sertralina) no han causado defectos de nacimiento. Los antidepresivos tricíclicos causan deformidades de las extremidades en el primer trimestre.

Agentes antipsicóticos - La clorpromazina y otras fenotiazinas no causan un mayor riesgo de malformaciones. Los bebés nacidos de madres esquizofrénicas tienen independientemente un mayor riesgo de malformaciones.8 El uso de litio se asocia con bocio neonatal, depresión del SNC, hipotonía (síndrome del "bebé flácido") y malformación de Ebstein. Sin embargo, la anomalía de Ebstein es detectable por USG y puede corregirse quirúrgicamente después del nacimiento.

Diabetes mellitus: Debe iniciarse una restricción de la dieta y un tratamiento con insulina si es necesario. Los hipoglucemiantes orales provocan hiperinsulinemia fetal, por lo que no se utilizan. También aumentan las malformaciones si se toman al principio del embarazo.

Trastornos tiroideos: Para la tirotoxicosis, se prefiere el Propiltiouracilo al carbimazol, debido a su mayor capacidad de unión a las proteínas que permite una menor transferencia al feto. Aunque la insuficiencia hepática asociada al propiltiouracilo en el embarazo puede favorecer el uso del metimazol. El yodo estable y el yodo radiactivo están estrictamente contraindicados.

Antibióticos y otros agentes antimicrobianos: Los antibióticos betalactámicos son seguros.1 Las cefalosporinas tienen una vida media corta y son seguras. El aztreonam también es seguro.

La eritromicina base es segura, pero debe evitarse el estolato por temor a la hepatotoxicidad. El cloranfenicol está absolutamente contraindicado ya que puede causar toxicidad en la médula ósea del feto y el síndrome del bebé gris en el neonato.

Las tetraciclinas se evitan debido a la toxicidad de los dientes y los huesos. El cotrimoxazol se evita en el primer trimestre por su contenido en trimetoprim y en el tercer trimestre por su contenido en sulfonamida (la sulfonamida puede causar kernicterus en el neonato al desplazar la bilirrubina de la albúmina).

Los aminoglucósidos son ototóxicos para el feto y deben evitarse. Si se necesitan para tratar una infección sistémica en la madre, se prefiere la gentamicina o la tobramicina.

Nitrofurantoína para la ITU; sin embargo, se asocia a la hemólisis relacionada con la G6PD. Es mejor evitar las quinolonas.

Tuberculosis: la rifampicina, la isoniazida y el etambutol son seguros. El etambutol debe evitarse durante las primeras 6-8 semanas. Deben administrarse suplementos de piridoxina con isoniazida. La estreptomicina es ototóxica y debe evitarse.1,4,8

Agentes antifúngicos: la nistatina, el miconazol y el clotrimazol se utilizan para las infecciones monilares.8

Agentes antivirales: aciclovir para el herpes primario y posiblemente para las infecciones de varicela. La zidovudina es segura.8

Antimaláricos: la cloroquina es segura. La quinina puede utilizarse para tratar la malaria resistente a la cloroquina. Se evita la primaquina, ya que puede causar hemólisis en individuos con deficiencia de G6PD.4

Agentes antiparasitarios: lindano para tratar la sarna y los piojos.8 La amebiasis se trata con metronidazol, diodoquin y diloxanida. Deben evitarse los tratamientos de corta duración y en grandes dosis.1

Agentes anestésicos: Ninguno de los agentes utilizados actualmente es un teratógeno conocido.8 Los anestésicos locales, si se inyectan accidentalmente en el cuero cabelludo frontal durante el bloqueo paracervical, pueden provocar convulsiones en el neonato.4

Vitaminas: Grandes dosis de vitamina K para la profilaxis de la enfermedad hemorrágica del recién nacido pueden provocar hemólisis, ictericia y hepatotoxicidad. La vitamina A en grandes dosis puede producir malformaciones renales, defectos del tubo neural e hidrocefalia.4

USO DE MEDICAMENTOS EN LA LACTANCIA

El uso de medicamentos por parte de la madre durante el embarazo y el uso de medicamentos durante la lactancia son dos situaciones diferentes y únicas. Casi todos los medicamentos que toma una madre lactante pasan a la leche en cierta medida. La mayoría de ellos se encuentran en dosis tan bajas en la leche materna que no tienen relevancia clínica para el lactante. (10) La alimentación con leche artificial se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad en todos los grupos socioeconómicos(2) La lactancia materna es importante no sólo desde el punto de vista nutricional, sino que también aporta inmunoglobulinas IgA e IgM que protegen contra la gastroenteritis.1

Factores que determinan el paso del fármaco a la leche

- *La solubilidad en lípidos, el pKa y la capacidad de unión a proteínas del fármaco son factores importantes4.*
- *Los fármacos pasan del plasma materno a la leche en la mayoría de los casos por difusión pasiva, aunque la difusión activa puede ocurrir en algunos casos; por ejemplo, el yoduro.1,10*
- *El pH de la leche es ligeramente inferior al del plasma (6,8 - 7,3). Por lo tanto, los fármacos que son bases débiles se ionizan más con la disminución del pH y tienden a tener una mayor concentración en la leche materna.*
- *El nivel del fármaco en la madre es un factor determinante que influye en el paso y la concentración del medicamento en la leche materna. Los fármacos altamente ligados a las proteínas tienen menos probabilidades de pasar de la circulación materna a la leche.*

Relación entre la leche y el plasma (relación M/P)

Es la relación entre la concentración del fármaco en la leche materna y la concentración del fármaco en el plasma materno. Una relación M/P elevada indica que hay más fármaco en la leche materna.10

Algunos fármacos pueden tener una relación M/P elevada pero no son biodisponibles por vía oral para el lactante. Por otra parte, el aclaramiento de los medicamentos se ve afectado en los lactantes muy pequeños y prematuros. Por el contrario, un fármaco con una alta tasa de eliminación podría resultar en un bajo nivel de exposición para un lactante, incluso con una alta relación M/P.

Incluso para un fármaco básico soluble en lípidos y mal unido a las proteínas, la relación M/P no excede de 4. Por lo tanto, la toxicidad del fármaco basada en la acción farmacológica principal

del mismo se considera improbable en el lactante alimentado con leche materna. Sin embargo, puede producirse una toxicidad basada en la idiosincrasia o en una sensibilidad particular del lactante a dosis muy bajas.

Fármacos individuales

Analgésicos: Ibuprofeno - seguro; Indometacina - baja tasa de transferencia en la leche; en algunos casos se han notificado convulsiones. La aspirina es segura en dosis de corta duración; riesgo teórico de síndrome de Reye. Paracetamol: se excreta muy poco en la leche materna y es bien tolerado por los recién nacidos y los lactantes.

Opiáceos: Morfina y fentanilo - baja disponibilidad oral; seguros. Meperidina - puede causar convulsiones; codeína - sedación en raras ocasiones.

Anticoagulantes: Heparina: segura; warfarina: altamente ligada a las proteínas, segura pero requiere observación.

Corticosteroides: Si se administran en grandes dosis durante periodos prolongados pueden suponer el peligro de suprimir el crecimiento del lactante. También interfieren con la producción endógena de esteroides del lactante.

Antimicrobianos: Penicilinas - seguras; pueden causar heces blandas. Cefalosporinas y eritromicina - seguras.

Los aminoglucósidos no se consideran peligrosos porque no se absorben en el intestino.

Sulfonamidas: deben evitarse en las madres cuyos bebés tengan deficiencia de G6PD o hiperbilirrubinemia. Si es necesario, puede utilizarse el sulfisoxazol, ya que se excreta en cantidades mínimas.

Tetraciclinas: la cantidad absorbida por el lactante es insignificante, ya que se precipita por el calcio de la leche. Por lo tanto, es más seguro hasta 10 días. Sin embargo, su uso prolongado puede provocar manchas y moteado de los dientes. El cloranfenicol está contraindicado.

Cloroquina: daños en la retina del bebé.

Metronidazol: en caso de necesidad crítica, puede administrarse una dosis única de 2 g y suspender la lactancia materna durante 24 horas. Durante este periodo se debe extraer y desechar la leche materna.

Ketoconazol: al estar altamente ligado a las proteínas es seguro. Aciclovir - seguro.

MEDICAMENTOS QUE DEBEN EVITARSE DURANTE LA LACTANCIA

Los fármacos absolutamente contraindicados son: los anticancerígenos, los radiofármacos, el cornezuelo y sus derivados (metisergida, etc.), el cloranfenicol, la fenilbutazona, el tiouracilo, el yoduro y los mercuriales.

Fármacos con efectos adversos documentados en los lactantes

Acebutolol - hipotensión, taquipnea; Atenolol - hipotensión y cianosis; el propranolol es la alternativa preferida.

Clemastina - somnolencia, problemas de alimentación y rigidez de cuello; Cetirizina y Loratadina son alternativas más seguras.

Amiodarona: su uso a largo plazo requiere una estrecha vigilancia y la medición de las funciones tiroideas y CVS en los bebés.

Clorpromazina: sedación y disminución de la puntuación del desarrollo; Haloperidol: disminución de la puntuación del desarrollo.

Diazepam - Se prefiere el midazolam ya que tiene una baja biodisponibilidad oral. Lamotrigina - debe controlarse el nivel plasmático de los bebés.

Clofazimina - tinte rojo y pigmentación de la piel.

Efedrina - irritabilidad.

Aminofilina (200 mg o más) cada seis horas - irritabilidad.

Anticonceptivos orales - contienen estrógeno y progesterona y pueden provocar una disminución de la producción de leche. Los médicos deben considerar como alternativa un agente que sólo contenga progestina o métodos de barrera.⁸ También puede producirse un agrandamiento de las mamas en un bebé varón.⁴

Los fármacos que suprimen o inhiben la lactancia son: bromocriptina, estradiol, grandes dosis de anticonceptivos orales, levodopa, trazodona y bendroflumetiazida.

Si la madre lactante debe tomar un medicamento y el fármaco es relativamente seguro, debería tomarlo de forma óptima entre 30 y 60 minutos después de la lactancia y entre 3 y 4 horas antes de la siguiente toma.

[Para ver más información, referencias y agradecimientos seguir el enlace original del texto]

** A continuación, encontrarán el enlace al artículo de publicación original en inglés.*

NOTA: La traducción libre es una traducción que, respetando el sentido del texto, no sigue fielmente la forma de expresión de la obra original. Los datos y conocimientos del texto no se han alterado y siguen siendo fieles al original. Sin embargo, al no ser una traducción oficial del autor se recomienda leer la fuente original en su idioma original si es posible.

Enlace a la publicación Original:

www.ijbcp.com/index.php/ijbcp/article/view/1224/1096

DESCARGO DE RESPONSABILIDAD:

NO reclamamos ningún derecho intelectual sobre el contenido o la información presentada aquí. Todo el contenido/información presentado aquí es propiedad de sus autores originales y/o entidades editoras.
Utilícese únicamente para fines educativos.