



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ASPECTOS FARMACOCINÉTICOS A TOMAR EN CUENTA DURANTE LA PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS EN EL EMBARAZO

*Sergio Ávila Darcia**
*William Solís Flores***

RESUMEN:

El embarazo es un estado dinámico durante el cual se presentan diversos cambios considerados como fisiológicos. Un alto porcentaje de mujeres utiliza fármacos durante su embarazo, ya sea este un tratamiento crónico o agudo, por lo que resulta de vital importancia conocer los aspectos farmacocinéticos que podrían tener lugar en el cuerpo debido a los cambios anteriormente mencionados. Un dato esencial a tomar en cuenta y único del estado grávido es la existencia de la unidad feto-placentaria, la cual representa un compartimento aparte con un comportamiento farmacocinético distinto. A continuación se presentará una revisión de los principales cambios farmacocinéticos durante el embarazo que se conocen en la actualidad, lo que nos permitirá mantener un juicio más crítico ante la prescripción de medicamentos en la mujer embarazada.

PALABRAS CLAVE:

Farmacocinética – Fármacos – Embarazo - Unidad Feto Placentaria

ABSTRACT:

Pregnancy is a dynamic state during which many changes considered as physiological take place. A high percentage of women use some kind of medication during pregnancy, whether it is chronic or acute treatment, so it is vital to know the pharmacokinetic aspects that could take place in the body due to the changes previously mentioned. An essential fact to consider and unique of the gravid state is the existence of the placental-fetal unit, which represents a separate compartment with a different pharmacokinetic behavior. Below, there is a review of the main pharmacokinetic changes during pregnancy that are known until now, which will allow us to maintain a more critical judgement before prescribing drugs in pregnant women.

KEY WORDS:

Pharmacokinetics - Drugs - Pregnancy- Maternal Placental Fetal Unit

* Médico General. Área de Salud Horquetas. Caja Costarricense del Seguro Social. Correo electrónico: sernar13@hotmail.com

** Médico General. Área de Salud Montes de Oca. Convenio CCSS-UNIBE. Correo electrónico: wisolis@hotmail.com

Recibido para publicación 23/12/2015

Aceptado 22/01/2016



INTRODUCCIÓN

Estudios observacionales han mostrado que entre un 50-80% de las mujeres usan fármacos con o sin prescripción médica durante el embarazo. Muchas mujeres con enfermedades crónicas continúan su tratamiento en el embarazo, a la vez que están expuestas a desarrollar enfermedades agudas o complicaciones inducidas por su condición que requerirán medicamentos.¹ La farmacocinética de muchos de estas drogas no se ha estudiado adecuadamente, ya que el esfuerzo clínico se ha centrado en disminuir su consumo. A lo largo del embarazo, la dosis óptima de un fármaco debe maximizar la eficacia terapéutica, minimizando el riesgo de toxicidad materna, fetal y placentaria.²

Considerando el estado dinámico y los cambios fisiológicos y metabólicos durante el embarazo, resulta erróneo asumir una farmacocinética similar a la del adulto masculino o mujer no embarazada. Además, la presencia de la unidad feto-placentaria distingue aún más el estado grávido, aumentando significativamente la complejidad para determinar el perfil de seguridad de un fármaco. Lo anterior ha conducido a que en muchas instancias cada mujer embarazada sea un sujeto experimental y que por lo tanto el médico se encuentre en una encrucijada a la hora de prescribir o evite el uso de medicamentos en ausencia de suficiente información.²

ABSORCIÓN

FACTORES GASTROINTESTINALES

Disminución del pH salival. Sobre todo en presencia de hiperemesis y puede afectar la penetración de fármacos administrados por vía sublingual.³

Aumento del pH gástrico. Debido a una secreción de ácido clorhídrico disminuida hasta en un 40% durante los primeros 6 meses. Además una secreción de peptidasas disminuida y una secreción de moco elevada que afecta la absorción principalmente de ácidos débiles.⁴

Retraso en el vaciamiento gástrico.⁵

Motilidad gastrointestinal disminuida. Se creía que es secundaria al aumento en los niveles de progesterona. Sin embargo, la evidencia experimental sugiere que las concentraciones elevadas de estrógenos tienen una participación esencial, a través del aumento en la liberación de óxido nítrico de los nervios no adrenérgicos, no colinérgicos que modulan la motilidad gastrointestinal. Esto permite que los fármacos puedan permanecer un mayor tiempo en contacto con la superficie de absorción.³

Tiempo de tránsito prolongado. El paso intestinal se prolonga en un 30-40% en el segundo y tercer trimestre en comparación con el primer trimestre y casi 200% en comparación con el posparto. Esto puede aumentar la absorción de fármacos que se absorben de manera lenta, mientras que las drogas que se absorben más rápidamente mostrarán un retraso en su absorción.^{4,6}

Patología intestinal. Las condiciones intestinales crónicas pueden estar presentes hasta en un 5% de las mujeres en edad fértil y pueden resultar en una absorción disminuida de nutrientes, vitamina B12 e incluso medicamentos. (4)

Alteraciones vagales. Por ejemplo, las náuseas y los vómitos. Se cree que se ven favorecidos por el aumento de los niveles de gonadotropina coriónica humana, jugando también un rol la progesterona y los estrógenos. Estas pueden producir que los fármacos no sean absorbidos en absoluto o de manera parcial. (4)



FACTORES PULMONARES

Se observa una mayor absorción de fármacos (ej. Broncodilatadores y anestésicos) y contaminantes debido a: **Incremento en la ventilación minuto**, sin cambios en la frecuencia respiratoria. Ocurre en las semanas 7-8 de gestación.⁴

Hiperventilación. Ligada a un incremento del volumen tidal en un 40% y un descenso del volumen residual de 20%. Resulta en una velocidad aumentada de transporte de los fármacos a través de la membrana alveolar.⁴

Mayor perfusión sanguínea del alveolo pulmonar debido a un aumento del gasto cardíaco.⁴

FACTORES A NIVEL VASCULAR

Debido a la vasodilatación y al aumento del gasto cardíaco, se incrementa la presión de perfusión y por tanto el transporte de fármacos a nivel periférico.³ Lo cual resulta en:

Aumento en la velocidad de absorción a nivel dérmico, intranasal, vaginal, epidural y subcutáneo.^{5,3}

Disminución en la absorción intramuscular a nivel de miembros inferiores debido a una menor perfusión de las piernas hacia el final del embarazo, contrario al aumento de perfusión mencionado anteriormente.³

DISTRIBUCIÓN

VOLUMEN PLASMÁTICO: Aumento del 14% en el volumen de plasma a las 12 semanas y de aproximadamente el 50% en el tercer trimestre del embarazo, lo cual produce una menor concentración de fármacos a nivel plasmático. (4) Mientras que el volumen de los eritrocitos se incrementa en un 18% hacia el final del embarazo. La desproporción en el volumen plasmático frente a la concentración de las células rojas de la sangre conduce a una disminución en la concentración de hemoglobina a 11 g /dL.⁴

FLUIDO CORPORAL: El volumen de fluido corporal puede aumentar en alrededor de 6-8 litros (4) causado por la retención de sodio, disminución de la presión oncótica y aumento de la presión hidrostática capilar. La distribución de los fármacos en un volumen fisiológico mayor implica que la administración aguda de una dosis única probablemente resulte en una menor concentración plasmática del medicamento en las mujeres embarazadas frente a las no embarazadas.³

GRASA CORPORAL: El promedio de ganancia de grasa corporal durante el embarazo, sobre todo en los dos primeros trimestres, es de aproximadamente 3 a 4 kg. Esta grasa se acumula preferentemente en depósitos subcutáneos, en los que se acumulan xenobióticos liposolubles. En el tercer trimestre, la grasa se metaboliza y se producen mayores concentraciones plasmáticas de lipoproteínas, glicerol y ácidos grasos que pueden competir por la unión a proteínas plasmáticas con las drogas, lo que resulta en una elevada concentración de fármaco libre en plasma. Durante los seis meses después del parto, la mayor parte de esta grasa es metabolizada, lo que lleva a la liberación de la acumulación de fármacos lipofílicos.⁴ Un gran aumento en el peso corporal puede resultar en una dosis relativamente disminuida por kilogramo, y por lo tanto en una disminución en la concentración de estado estacionario.⁷

GASTO CARDÍACO: El gasto cardíaco comienza a aumentar a la 5-6 semanas de embarazo y continúa aumentando en un 30-40% durante el segundo trimestre, después de lo cual hace una meseta, lo cual resulta en una mayor distribución y transporte de medicamentos a nivel periférico. La frecuencia cardíaca aumenta en un 10-15% en el primer trimestre, sin incrementos adicionales a partir de entonces. Además, incrementa la perfusión a los pulmones, glándulas mamarias, territorio esplácnico y la piel.⁴



UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: La concentración total de proteína de la sangre disminuye a término en 12%.

⁴ Las concentraciones maternas de albúmina sérica disminuyen durante el curso del embarazo alcanzando valores de hasta 70-80% del valor normal (1) al momento del parto, debido a un efecto de dilución causado por el aumento en el volumen de plasma. La hipoalbuminemia se traduce en un aumento de la fracción de droga libre y en un aumento en la capacidad de unión a los tejidos resultando por tanto en un volumen de distribución mayor.⁷

Metabolismo

Comprende un conjunto de reacciones bioquímicas y fisicoquímicas que conducen a la conversión de los fármacos en metabolitos para su posterior eliminación del organismo. Durante la gestación puede alterarse por algunos factores como los niveles aumentados de progesterona, niveles de estrógenos, entre otros.³

Los estudios que se han hecho, proponen que la actividad de las familias de CYP, de las UGT y también de varios de los transportadores de drogas está regulada por una variedad de receptores nucleares incluyendo el Receptor de Pregnane X (PXR), el receptor de Androstano Constitutivo (CAR), el receptor de hidrocarburos aromáticos (AhR) y factores hepáticos nucleares.

El PXR y CAR, regulan la expresión de CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP3A, UGT1A1, y UGT1A4, AhR, también se ha visto envuelto en la inducción de UGT1A6 y UGT1A9. La activación por la progesterona del receptor PXR, puede ser el responsable del aumento en la actividad de los CYP3A4 y CYP2C9 y CYP2A6. La activación del CYP2D6, no se atribuye a la activación del PXR, puesto que este no se induce por ninguno de los fármacos que inducen la vía de CAR, PXR y AhR. El aumento de los estrógenos durante el embarazo, puede ser el responsable de la disminución de la actividad de CYP2C19 y CYP1A2, al igual que el aumento de la actividad UGT.¹

Las enzimas que aumentan su actividad durante el embarazo son las siguientes:

CYP3A4: Es la enzima más importante de la familia de citocromo P450. Su actividad es de 2 a 3 veces mayor durante el embarazo que post parto. Es por esto que el metabolismo de metadona, nifedipina, indinavir, inhibidores de la proteasa y midazolam aumenta durante el embarazo.^{4,7}

CYP2D6: Su actividad aumenta en un 26% en el primer trimestre y un 48% en el tercer trimestre. La fluoxetina y otros inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, van a ser más metabolizados.⁷

CYP2A6: La actividad de esta enzima aumenta durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Uno de sus sustratos es la nicotina.⁷

CYP2C9: La actividad de esta enzima aumenta durante el embarazo. Es por esto que la fenitoína, tiene un aumento de su metabolismo y eliminación durante el embarazo.⁴

Algunos citocromos tienen actividad disminuida durante el embarazo. Esto provoca que algunas drogas vayan a ser metabolizadas en una forma más lenta, por lo que los pacientes deben ser monitorizados para evitar intoxicaciones.

(7) Entre ellos se encuentran:

CYP1A2: Disminuye aproximadamente un 33% durante el primer trimestre y más del 65% durante el tercer trimestre. Es encargado del metabolismo de teofilina y cafeína.

CYP2C19: encargado del metabolismo de fenitoína y nelfinavir. ⁷

En cuanto a las enzimas que se encargan de la fase II del metabolismo se presenta un aumento de la actividad de UGT1A1, y UGT1A4, UGT1A6 y UGT1A9. Esto se ha demostrado en estudios por el aumento significativo en el aclaramiento de lamotrigina durante el embarazo, lo cual se atribuye a un aumento en la actividad de UGT1A4, que es



una de las enzimas más importantes en la fase II del metabolismo de los fármacos. En contraste, n-acetiltransferasa2 (NAT2) se encuentra disminuida. Esto se ha determinado por medio de estudios con Sulfametoxasole y otros sustratos.⁴

Excreción

HEPÁTICA. Estudios ultrasonográficos de tipo Doppler y estudios con marcador de indocianina verde son contradictorios respecto al aumento del flujo hepático durante el embarazo. Basado en un modelo farmacocinético de eliminación hepática, se esperaría que un aumento del flujo sanguíneo hepático resulte en un aumento de la eliminación y disminución del área bajo la curva después de una administración no-oral. Para los fármacos de alta extracción hepática, existe evidencia que señala que un aumento del flujo hepático y disminución de la unión a proteínas lleva a un aumento de su aclaramiento.¹

RENAL

Flujo Plasmático Renal (FPR) y Tasa de Filtración Glomerular (TFG). El aclaramiento renal de los fármacos varía en relación directamente proporcional a la TFG. En comparación con valores post-parto, durante el embarazo se presenta un aumento en la TFG en promedio de un 50%, iniciando desde el primer trimestre y aumentando paulatinamente; a la vez, se ha descrito una disminución durante las últimas 3 semanas de embarazo. Durante el segundo trimestre se ha identificado que el FPR aumentar incluso hasta un 80%.¹

Reabsorción y secreción tubular. Depende de proteínas de transporte de membrana saturables incluyendo a los transportadores de aniones y cationes orgánicos, P-gp, MDRP y transportadores de péptidos, entre otros. Se conoce poco respecto al efecto del embarazo en estos procesos, sin embargo, se sabe que los sustratos endógenos, cuyos transportadores comparten, sí sufren un cambio substancial en el manejo renal.¹

Estudios de fármacos sin modificación que presentan excreción renal, han mostrado que su aclaramiento aumenta dentro de un rango variable, entre 20-65%. Tomando en cuenta que la TFG aumenta aproximadamente un 50%, el rango de variación sugiere que existen efectos fármaco-específicos sobre los transportadores durante el embarazo. Un aclaramiento mayor a la TFG insinúa un aumento neto de la secreción, pero no anula la posibilidad de cambios en la reabsorción. Se debe considerar la variación inter-específica, no obstante, podría ser necesario ajustes en la administración durante el embarazo, ya sea aumentando la dosis y/o disminuyendo el intervalo de administración.¹

pH urinario. Durante el embarazo el pH urinario tiende a valores básicos, por lo que aumentará la excreción de medicamentos ácidos y disminuirá la excreción de medicamentos básicos.³

Excreción por el riñón fetal. Se debe considerar la posibilidad de que los fármacos y sus metabolitos se excreten por el riñón fetal, funcionando el líquido amniótico como un reservorio para metabolitos principalmente polares, disminuyendo el aclaramiento materno. Para los fármacos liposolubles, la velocidad de eliminación está determinada por las características de eliminación materna.⁶

Unidad Feto-Placenta

La placenta participa en los procesos de absorción, distribución y eliminación de fármacos y otras sustancias del embrión o feto. Los fármacos que afectan el desarrollo del organismo son dependientes del grado de retención de los mismos o de sus metabolitos y del tiempo de exposición de la unidad materno-fetal⁸. A la vez, la placenta puede limitar el paso al feto cuando la velocidad de eliminación materna es mayor a la de transferencia placentaria.⁶

La gran mayoría de compuestos químicos atraviesan la placenta por difusión pasiva. Otros posibles mecanismos de transporte son la difusión facilitada, el transporte activo y la pinocitosis. Sin embargo, las propiedades físicoquímicas de los fármacos son las que determinan la transferencia de los mismos:⁸



Solubilidad en lípidos e ionización: Los fármacos lipofílicos tienden a atravesar la placenta y entrar en la circulación fetal. Por su parte las drogas que son altamente ionizadas tienen dificultad para atravesar la placenta y alcanzan bajas concentraciones en el feto. La impermeabilidad de la placenta a los compuestos polares es relativa. Si los gradientes materno-fetales son suficientemente altos los compuestos polares atraviesan la placenta.⁹

pH y pKa: La circulación fetal es más ácida que la materna por lo tanto los fármacos con pKa básico tienen una tasa de ionización más alta en la circulación fetal.⁸

Peso molecular: Los fármacos con pesos moleculares de 250-500 puede atravesar la placenta fácilmente, aquellos con pesos moleculares de 500-1000 cruzan con más dificultad, y con pesos moleculares mayores que 1000 casi no cruzan.⁹

Unión a proteínas: Si un compuesto es muy soluble en lípidos no se verá afectada en gran medida por la proteína de unión. La unión diferencial de proteínas también es importante, ya que algunos medicamentos presentan mayor unión a las proteínas en el plasma materno que en el plasma fetal.⁹

Una vez que la sangre atravesó la placenta, la distribución del fármaco en el feto constituye un factor determinante en el grado de exposición del mismo y es en gran parte regulado por.⁶

pH: Inicialmente el pH intracelular es mayor en el feto, lo cual resulta en el secuestro de ácidos débiles y en la acumulación potencial de fármacos ácidos en los tejidos fetales, la relación se invierte en etapas posteriores.

Unión a proteínas: la glucoproteína ácida-a1 disminuye en el feto en relación con la madre a lo largo del embarazo. La albúmina está presente desde las semanas 12-15 y se incrementa.

En cuanto al transporte, la familia de proteínas transportadoras acopladas a ATP (ABP) que incluyen la Glicoproteína P, MDRP, BCRP, se acoplan a fármacos que llegan a la placenta. El papel central de los transportadores ABP es controlar el acceso de fármacos, nutrientes y toxinas al feto. (8) La glicoproteína P y el BCRP son los más importantes protegiendo contra xenobióticos.⁴

Para metabolizar los fármacos hay dos vías:

1. La placenta como barrera semipermeable y además su acción metabólica para algunas sustancias; muchas reacciones de oxidaciones aromáticas tienen lugar en ella, tales como hidroxilación, N-deacilación, demetilación. Por otra parte, de igual manera algunos fármacos al metabolizarse pueden producir metabolitos tóxicos, por ejemplo el etanol y las benzopirenos.⁴
2. Las drogas que lograron cruzar la placenta llegan al feto por la vena umbilical y alrededor del 40–60% de esta sangre llega al hígado fetal, gracias al ducto venoso, donde es parcialmente metabolizada antes de llegar a la circulación sistémica. El porcentaje restante llega a la circulación fetal sin pasar por el hígado. Sin embargo, gran proporción de la sangre que regresa a la placenta vía arteria umbilical podría pasar de nuevo al hígado fetal por medio de una comunicación con la vena umbilical. Los metabolitos de algunas drogas son más activos que el fármaco inicial y esto podría afectar al feto, tal y como en el caso de algunos xenobióticos con potencial pro mutagénico y procancerígeno.⁴

Conclusiones

La prescripción y utilización de medicamentos durante el embarazo es una práctica frecuente. Las variaciones hormonales y los distintos cambios fisiológicos que estas inducen, provocan cambios a nivel farmacocinético pudiendo causar variaciones en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los medicamentos utilizados. Además la



presencia de la unidad feto-placentaria nos suministra un nuevo compartimento con un perfil farmacocinético distinto al de la madre dificultando así la decisión sobre prescribir o no un medicamento a la mujer embarazada. Por tanto, es de suma importancia el conocimiento de estos cambios como parte de un buen juicio clínico y una adecuada prescripción de fármacos en esta población.

Bibliografía

1. Beltrán, M., Cancrini, G., Reátegui, G., Melgar, R., Ayllón, C., Garaycochea, M. Reyes, R. & Lammie, P. (2008). Filariosis humana en la selva peruana: Reporte de tres casos. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 25(2), 257-260. Recuperado de http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/medicina_experimental/v25_n2/pdf/a20v25n2.pdf
2. Campbell y Walsh. (2008). *Urología*, (2º ed.). Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
3. Drake, R., Vogl, W. y Mitchell, A. (2010). *Gray: Anatomía para estudiantes*. España: Elsevier.
4. Ferrandez, J. P. (2006). *El sistema linfático: historia, iconografía e implicaciones fisioterapéuticas*. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
5. Fonseca, F. (2009). *Anatomofisiología y patologías básicas*. Madrid, España: ARAN.
6. Gallego, J. (2007). *Manual de parasitología: Morfología y biología de los parásitos de interés sanitario*. Barcelona, España: Universidad de Barcelona.
7. Guillén, M. (2013). *Variables relacionadas con la diseminación metastásica axilar en el cáncer de mama en el caso de nódulo centinela positivo: Evaluación de modelos predictivos*. Tesis inédita de doctorado. Universidad de Murcia, España. Recuperado de <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/117855/TMPGP.pdf;jsessionid=C1A4260DC7B9D2FB543CC770367C7D32.tdx1?sequence=1>
8. Heymann, D. (2005). *Control of communicable diseases manual*, (18º ed.). Washington, USA: American Public Health Association.
9. Iribarren, J. y Aguirre, H. (2004). *Adenopatías*. Recuperado de <http://www.cfnavarra.es/salud/PUBLICACIONES/Libro%20electronico%20de%20temas%20de%20Urgencia/10.Hematologicas/Adenopatias.pdf>
10. Jiménez, J. C., Herrera, C. J. y Carmona, A. (2012). *Anatomía humana general*, (2º Reimpresión). Sevilla, España: Universidad de Sevilla.
11. Latarjet, M. & Ruiz, A. (2008). *Anatomía Humana*, (Vol. 2), (4º ed). España: Médica Panamericana.
12. Leandro, M. (2012). *Anatomía y Fisiología Humana I*. San José, Costa Rica: EUNED.
13. Leduc, A. & Leduc, O. (2003). *Drenaje linfático: Teoría y práctica*. Barcelona, España: Elsevier.
14. Longo, D., Kasper, D., Jameson, J., Fauci, A., Hauser, S. y Loscalzo, J. (2012). *Principios de medicina interna*, (18º ed.). México: Mc Graw Hill.
15. Marieb, E. N. (2008). *Anatomía y fisiología humana*. Madrid, España: Pearson Education.



16. Moore, K. L., Dailey A. F. y Agur, A. M. (2013). *Anatomía con orientación clínica*, (7º ed.). Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
17. Pérez, J., Hernández, M., Pisos, E., Carranza, C., Castillo, M. y Aparicio, P. (2007). Tratamiento de las enfermedades parasitarias (II): Helmintosis y ectoparasitosis. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud de España*, 31(2), 55-64. Recuperado de http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol31_2HelmintosisEctoparasitosis.pdf
18. Pró, E. (2012). *Anatomía Clínica*. Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
19. Ricard, F. (2008). *Tratado de osteopatía visceral y medicina interna: Sistema cardiorrespiratorio*. Madrid, España: Médica Panamericana.
20. Robbins, L., Cotran, S. & Kumar, V. (2010). *Patología Estructural y Funcional*, (8º ed.). España: Elsevier.
21. Rodak, F. (2004). *Hematología: Fundamentos y Aplicaciones Clínicas*, (2º ed.). Madrid, España: Médica Panamericana.
22. Ross, M. y Pawlina, W. (2008). *Histología: Texto y Atlas a color con biología celular y molecular*, (5º ed.). Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
23. Tortora, G. J. & Derrickson, B. (2006). *Principios de anatomía y fisiología*, (11º ed.). Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
24. Vega, G. (2009). Inmunología para el médico general: Órganos linfoides. *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*. 51(5), 234-236. Recuperado de <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un095j.pdf>
25. Welsch, U. & Sobotta, J. (2008). *Histología*. Madrid, España: Médica Panamericana.
26. Willmore, J. & Costill, D. (2007). *Fisiología del esfuerzo y el deporte*, (6º ed.). Badalona, España: Paidotribo.
27. Witte, M. H., Jones, K., Wilting, J., Dictor, M., Selg, M., McHale, N., Gershenwald, J. E. & Jackson, D. G. (2006). Structure function relationships in the lymphatic system and implications for cancer biology. *Cancer Metastasis Review*, 25, 159-184.