



Seguridad del uso de medicamentos durante la lactancia.

Dra. Stephanie Viroga

Continuando con lo analizado previamente en el Boletín Farmacológico, en el presente artículo se hará hincapié en algunos aspectos que hacen a la seguridad del uso de medicamentos durante la lactancia, destacando los beneficios de esta alimentación para el lactante, la madre y la sociedad (1).

El uso de medicamentos en una mujer que se encuentra en lactancia es muy frecuente. Algunos reportes hablan de que aproximadamente el 70% de las mujeres en lactancia usan alguna medicación. Incluso algunos trabajos muestran porcentajes de hasta 96%. (2,3).

Es un reto para el personal de salud que asiste a mujeres en esta etapa de la vida, determinar si el uso de los medicamentos es seguro o no para el lactante. Aunque muchos de los medicamentos son probablemente seguros, la evidencia es limitada o ausente en muchas situaciones. Frente a la escasez de conocimientos se pueden cometer algunos errores, como negar tratamientos maternos, suspender erróneamente la lactancia o exponer a los neonatos a graves consecuencias, por lo cual es necesario adquirir herramientas para hacer recomendaciones racionales.

Es necesario así poner en la balanza el beneficio indiscutible de la lactancia materna versus los potenciales riesgos de exposición de medicamentos de los lactantes.

El primer punto a analizar es la excreción de medicamentos a través de la leche materna. En esto se deben considerar factores relacionados al medicamento así como factores maternos y factores neonatales.

En cuanto a los factores del medicamento, aquellos con menor peso molecular, menor unión proteínas plasmáticas y mayor grado de lipofilicidad son más probables de ser excretados, así como las bases débiles que tienden a acumularse en la secreción de leche (4). Se han creado así modelos matemáticos que permiten estimar la excreción en la leche materna (5). Cuánto se excrete en la leche materna también dependerá de aquellos aspectos farmacocinéticos propios de la mujer. Durante el embarazo la mujer sufre cambios fisiológicos que alteran los parámetros farmacocinéticos que a su vez se van a modificar en el puerperio, y en las diferentes etapas del mismo (4). A esto se suma que la composición de la leche no es igual en todas las etapas lo que genera cambios en la concentración del fármaco en la leche materna, ya que el cambio por ejemplo en la composición grasa afectará la concentración de fármacos lipofílicos. Se establece así un parámetro conocido como la relación entre la concentración en la leche y la concentración en plasma materno (C.leche/C.Plasma). Cuando esta relación es mayor de 1 podría decirse que el medicamento se acumula en la leche. Este ratio puede verse influenciado por diferentes factores dentro del ciclo de la lactancia, porque la composición de la leche (p. ej., contenido



de grasa) cambia durante la alimentación: la primera leche (al comienzo de la alimentación) tiene concentraciones de lípidos más bajas que la leche final (al final de la alimentación). Por lo tanto este parámetro solo no responde a la pregunta de cuánta exposición sistémica ocurrirá en el lactante. Por ejemplo, incluso si la proporción es superior a 1 (es decir, el fármaco se concentra en leche, en comparación con el plasma materno), la dosis total ingerida por día es casi siempre significativamente más baja de lo que el recién nacido habría recibido con fines terapéuticos (5).

Por lo que se recomienda el uso del cálculo de la dosis ingerida diaria neonatal ($C_{milk} \times V_{milk} / day$), la que debe compararse con las dosis terapéuticas, para valorar el significado de la exposición farmacológica. Se establece así la dosis infantil relativa (*RID: relative infant dose*) como se ve en la siguiente figura:

$$\text{relative infant dose (RID)} \\ = \frac{\text{infant dose (mg/kg/day)}}{\text{therapeutic dose (mg/kg/day)}} \times 100\%$$

Cuando este índice es menor a 10% es considerado seguro, pero existen excepciones. Aquellos medicamentos de amplio espectro terapéutico, por ejemplo, donde por más abajo que sea el RID la dosis absoluta que llegue al lactante puede ser significativa, medicamentos no absorbidos significativamente (por ejemplo, aminoglucósidos) no se espera una exposición sistémica en el lactante y el RID podría no ser relevante en absoluto pero por otro lado una baja exposición puede tener importantes consecuencias en recién nacidos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que pueden desarrollar hemólisis significativa con limitada exposición a medicamentos (5).

Otro aspecto a considerar es la farmacocinética neonatal. Si bien esto no se conoce en detalles, hay algunos aspectos necesarios a considerar sobre todo a la hora de valorar la seguridad de los medicamentos durante la lactancia. A la complejidad de los procesos farmacocinéticos se suma que estos dependen por ejemplo de la edad gestacional del lactante, así por ejemplo la metabolización de la morfina está directamente relacionada con el prematuridad, a menor edad gestacional menor capacidad de metabolización hepática por lo que pequeñas dosis puede no ser adecuadamente metabolizadas y excretadas (6).

También la farmacodinamia neonatal tiene algunas consideraciones, que a su vez depende de la edad gestacional del lactante. Un ejemplo claro es el que depende del desarrollo de la barrera hematoencefálica, y así se describe una mayor neurotoxicidad para los medicamentos en el caso de lactantes menores (6)

Si se analizan en los pasos anteriormente descritos, antes de valorar los posibles efectos neonatales, se debería considerar en pasos consecutivos: la dosis materna, la



concentración plasmática materna, la concentración en leche materna la concentración en el tubo digestivo del lactante, la concentración sanguínea en el lactante (7).

No existe un listado estático de cuáles medicamentos sí y cuales no son seguros en lactancia, con excepción de compuestos radioactivos que requieren cesación de la lactancia. Es necesario buscar información de cada medicamento en cada situación particular, recordando siempre individualizar los beneficios y los riesgos. La pregunta podría ser dónde buscar información para cada situación. Un lugar pueden ser las fichas técnicas de las agencias reguladoras de medicamentos. Por ejemplo, la agencia norteamericana (FDA) en 2015 propuso un cambio para transmitir los riesgos durante el embarazo y la lactancia, eliminando las clasificación categóricas y recomendando información descriptiva en cada etapa (8). Existen también páginas de internet, algunas de acceso gratuito, que mediante un buscador brindan la información disponible sobre medicamentos y en algunos casos categorizan su riesgo de uso en la lactancia con un sistema de colores. Otra estrategia sería consultar a centros de información de medicamentos. Estos centros brindan información sobre medicamentos de forma independiente y analizada. Nuestro departamento cuenta con uno de estos centros que está a disposición para este tipo de consultas (9,10,11).

En el caso de medicamentos considerados de riesgo para el lactante, un primer concepto es no suspender la lactancia como una única medida sin considerar otros aspectos. Dentro de éstos se puede buscar alternativas terapéuticas, ajustar horario de lactada a los horarios de administración de los medicamentos buscando siempre aquel momento con menor concentración plasmática materna, alternancia de periodos de lactancia y supresión por ejemplo durante cursos de quimioterapia, o incluso de información insuficiente la realización de modelos de predicción de farmacocinética /farmacodinamia. Todos estos pasos deben realizarse en el marco de un equipo multidisciplinario.

En suma dentro de las recomendaciones al prescriptor o personal de salud que acompaña a las mujeres en esta etapa se incluye usar las mejores fuentes de información para cada caso con análisis crítico de la evidencia, potenciar la confianza en la relación médico paciente para desmitificar algunos aspectos y brindar a la paciente la información necesaria para tomar en conjunto la decisión, recordar aspectos de los medicamentos a la hora de pensar en la seguridad como la farmacocinética para conocer su posible pasaje a la leche materna y su eventual absorción gastrointestinal, también la vida media, priorizando usar aquellos de menor duración de este parámetro. Es necesario además empoderar a las usuarias y recomendar algunos ítems de uso racional de medicamentos que hacen a la seguridad durante su lactancia como evitar la automedicación, como ajustar las lactadas según la hora de toma de los medicamentos y estar atentas a posibles reacciones adversas en los lactantes.



Estas medidas deben estar enmarcadas en grandes conceptos de promover el uso racional de medicamentos como evitar medicamentos de beneficios no demostrados, evitar la automedicación, evitar las combinaciones a dosis fijas no racionales y buscar asesoramiento para el manejo de la polifarmacia.

Otro nivel donde es necesario discutir la seguridad de los medicamentos en la lactancia es a nivel académico y regulatorio, dado que la ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia, por lo cual las grandes asociaciones a nivel mundial recomiendan incentivar a la industria para estudios en embarazo y lactancia sobre todos clínicos, la creación de bases de datos poblaciones así como avanzar en la realización de modelos duales cinéticos y dinámicos.

Bibliografía

1. Viroga S. Riesgo del uso de los medicamentos en el embarazo y lactancia: remoción de la clasificación de riesgo de la FDA. Disponible en : https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=165&Itemid=68
2. Ren Z, Bremer AA, Pawlyk AC. Drug development research in pregnant and lactating women. *Am J Obstet Gynecol*. 2021 Jul;225(1):33-42
3. Stultz EE, Stokes JL, Shaffer ML, Paul IM, Berlin CM. Extent of medication use in breastfeeding women. *Breastfeed Med*. 2007 Sep;2(3):145-51.
4. Armijo JA. Sánchez M. Influencia de los factores genéticos, la edad y el embarazo sobre la respuesta a los fármacos .Elsevier-Masson Farmacología Humana. 5ª edición 2008. FLÓREZ J.
5. Verstegen RHJ, Ito S. Drugs in lactation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Mar;45(3):522-531.
6. Juárez H. Buendía E., Lares I. Farmacología del feto y el recién nacido *Gac Med Mex*. 2015;151:387-95
7. Nordeng H, Havnen GC, Spigset O. Drug use and breastfeeding. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2012 May 15;132(9):1089-93.
8. U.S. Food and Drug Administration (2015) www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess
9. Asociación para la Promoción e Investigación científica y cultural de la Lactancia Materna, e-lactancia . Disponible en : <https://www.e-lactancia.org>
10. LactMed National Library of Medicine (US) Drugs and Lactation Database (LactMed) Disponible : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/toc/?report=reader>
11. Centro de información de Medicamentos . Departamento de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina, UdelaR Disponible en : <https://www.cimuruguay.hc.edu.uy>

Volúmen 13 No. 2
Setiembre 2022



BOLETÍN FARMACOLÓGICO

ESPECIAL "Seguridad en uso de medicamentos"

Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"