

8

MEDICAMENTOS EN EMBARAZO Y LACTANCIA

Begoña Feal Cortizas y Martina Lema Oreiro

Introducción	121	Atención farmacéutica: criterios de utilización	
Medicamentos y embarazo	121	de medicamentos en el embarazo	128
Cambios fisiológicos durante el embarazo	122	Valoración del riesgo teratogénico	128
Absorción y distribución	122	Líneas de actuación	129
Metabolismo	122	Detección e identificación de efectos teratogénicos	130
Eliminación	122	Carencias de información sobre medicamentos	
Factores placentarios que influyen en la transferencia		y embarazo	131
de fármacos	122	Terapia fetal	131
Difusión pasiva	122	Medicamentos y lactancia	131
Difusión facilitada	123	Factores que determinan la excreción de medicamentos	
Transporte activo	123	en la leche materna	132
Fagocitosis y pinocitosis	123	Métodos para calcular la exposición a un medicamento	133
Medicamentos y riesgo de teratogenicidad	123	Atención farmacéutica: utilización de medicamentos	
Efecto de la enfermedad materna y su tratamiento		durante la lactancia	136
en el feto	124	Recomendaciones para minimizar la exposición	
Epilepsia	124	del lactante al medicamento	136
Diabetes	125	Medicamentos utilizados habitualmente durante	
Hipertiroidismo e hipotiroidismo	125	la lactancia	136
Hipertensión arterial	125	Bibliografía	139
Enfermedad tromboembólica	125		

INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo el feto se expone a numerosos medicamentos y otros compuestos a través de la transferencia placentaria y el lactante a través de la leche materna. Los efectos de los medicamentos en el feto y en el lactante dependen de numerosos factores, que incluyen el medicamento administrado, la cantidad del que atraviesa la placenta y pasa a la leche materna, la distribución, el metabolismo y la excreción del medicamento, si es un tratamiento en monoterapia o politerapia, el perfil genético de la madre o el niño en relación con los medicamentos recibidos, etc.

En cualquier caso, el factor principal es el peligro potencial para el feto o el lactante, sin olvidar el efecto negativo que puede producirse si a la madre se le retira un tratamiento que puede resultar esencial para controlar su enferme-

dad, produciendo su exacerbación. De esta manera, cuando hay que tomar la decisión de tratar o no una determinada situación clínica en la madre, surge la pregunta: ¿el beneficio que se espera alcanzar supera el riesgo potencial al que se somete al embrión, feto o lactante? (1).

MEDICAMENTOS Y EMBARAZO

Se estima que un 75-86% de las embarazadas utilizan algún medicamento (2). La media de medicamentos recibidos antes del embarazo es de 2,6, pero esta cifra aumenta de forma significativa, siendo la media en el segundo trimestre de 3,3 y en el tercero de 4,1. Este elevado número y su potencial de producir efectos tóxicos hacen necesario disponer de información precisa que garantice que el beneficio obtenido con un determinado tratamiento supere los riesgos potenciales a los que se somete al feto (3).

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE EL EMBARAZO

Las peculiaridades fisiológicas del embarazo pueden afectar al comportamiento farmacocinético, farmacodinámico y toxicológico de los medicamentos. El primer análisis farmacocinético mostró que las mujeres embarazadas excretan mayores cantidades no metabolizadas de promazina y meperidina que los controles, no embarazadas, lo que indica que el metabolismo durante el embarazo está disminuido. Estudios posteriores notificaron que ciertas enzimas hepáticas están inducidas, por lo que algunos anticonvulsivantes presentan concentraciones plasmáticas disminuidas durante la gestación.

Los cambios fisiológicos empiezan durante el segundo trimestre y continúan durante el tercero.

Absorción y distribución

En general la absorción y el grado de distribución de los medicamentos están incrementados durante el embarazo debido al incremento del flujo sanguíneo a nivel intestinal, disminución de pH, descenso en la velocidad de vaciado gástrico y de la motilidad intestinal. Ciertas proteínas plasmáticas están disminuidas, como la albúmina, por lo que la fracción de medicamento libre aumenta. Se produce un incremento del volumen plasmático, del agua total corporal y de la grasa corporal, lo que facilita la distribución de sustancias hidrosolubles y liposolubles.

Metabolismo

La actividad del citocromo P450, CYP3A4 y CYP2D6 está incrementada, pero la enzima responsable del metabolismo de aproximadamente la mitad de los agentes farmacológicos, CYP1A2, se halla disminuida. Las enzimas extrahepáticas como la colinesterasa están disminuidas. Se ha visto que las bases genéticas de cada individuo influyen en el metabolismo de los fármacos, ya que aproximadamente un 10-20% de la población se encuentra genéticamente predispuesta a menor actividad enzimá-

tica y el metabolismo podría estar todavía más atenuado durante el embarazo.

Eliminación

A nivel renal se encuentran incrementados el flujo sanguíneo (60-80%), el grado de filtración glomerular (50%) y la secreción y reabsorción tubular (20%), lo que conlleva que los medicamentos que se eliminan a este nivel aumentan su aclaramiento. La función pulmonar está incrementada un 50%, por lo que es una importante ruta de eliminación de medicamentos y sus metabolitos (4, 5).

Se requieren más estudios para determinar la extensión de los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que ocurren en el embarazo y que pueden alterar la biodisponibilidad de los medicamentos.

FACTORES PLACENTARIOS QUE INFLUYEN EN LA TRANSFERENCIA DE FÁRMACOS

La placenta es un sistema único que separa la sangre de dos individuos diferentes y proporciona oxígeno y nutrientes al feto. Los medicamentos administrados a la madre pueden alcanzar al feto en mayor o menor medida, excepto que se destruyan o alteren durante el trayecto o que su masa molecular o su liposolubilidad impidan o limiten el paso a través de la placenta.

Después de 16 semanas de gestación la placenta reduce su grosor debido a la desaparición de la capa citotrofoblástica, lo que hace que la permeabilidad resulte mayor en la embarazada a término comparada con la pretérmino. El paso de los medicamentos a través de la placenta puede ocurrir por varios mecanismos (6):

Difusión pasiva

Muchos medicamentos atraviesan la placenta por difusión simple. Depende del gradiente de concentración entre el flujo materno y fetal, la superficie de la membrana y el espesor de la barrera placentaria. La constante de difusión del medicamento depende de sus características físico-químicas: peso molecular, pKa, liposolubili-

dad y grados de ionización y de unión a proteínas. Las moléculas de bajo peso molecular (inferiores a 600 daltons), no ionizadas y liposolubles atraviesan fácilmente la barrera placentaria, aunque hay algunas excepciones, como la ampicilina y la meticilina, que pasan fácilmente a través de la placenta a pesar de su alto grado de ionización.

Difusión facilitada

Ocurre por un gradiente de concentración. Es inhibida por análogos competitivos y saturable. La glucosa, las cefalosporinas, el ganciclovir y los corticoides atraviesan la placenta por este mecanismo.

Transporte activo

Ocurre contra un gradiente de concentración, se necesita energía y es saturable. Los aminoácidos esenciales y la excreción de xenobióticos desde el feto hasta la circulación materna utilizan este mecanismo.

Fagocitosis y pinocitosis

Son mecanismos poco frecuentes. Los medicamentos son invaginados hacia el interior de la membrana celular y transferidos a su lado opuesto.

MEDICAMENTOS Y RIESGO DE TERATOGENICIDAD

Un 2-4% de los recién nacidos presenta algún defecto en el nacimiento, cifra que puede aumentar en los meses posteriores cuando los defectos en el sistema nervioso central o las alteraciones en algún órgano salen a la luz. Tan sólo el 1-2% de estos defectos es atribuible a la exposición materna a algún medicamento; el 20-25% se atribuye a factores genéticos, el 2-5% a aberraciones cromosómicas, el 2-3% a infecciones (p.e., la rubéola), el 1-2% a factores maternos (p.e., la diabetes), el 9% al abuso de alcohol y el 65% es de origen desconocido (7). A la vista de estos datos, parece que la frecuencia de malformaciones atribuidas a los medicamentos resulta baja (0,8/1.000 nacidos vivos), pero hay que considerar que no ha disminuido a lo largo de los años, por lo que su importancia relativa va en aumento.

El momento en el que se produce la exposición es importante. La exposición in utero a un medicamento puede dividirse en tres períodos de desarrollo fetal:

- Primera fase: embriogénesis, desde la fertilización hasta la implantación. En esta fase puede ocurrir un efecto de "todo o nada", de forma que un fármaco puede afectar de tal modo a la implantación del embrión que provoque el aborto espontáneo o puede permitir la progresión del embarazo.
- Segunda fase: organogénesis, que transcurre de la segunda a la octava semana de gestación. Hasta el día 55 se produce la mayor parte de la organogénesis y la organización tisular, por lo que se trata del período de máxima susceptibilidad a efectos teratogénicos por agentes externos, como los fármacos. La exposición en este momento afecta a los órganos que se están formando, como el corazón y el tubo neural. Cerca del final de este período pueden afectarse el paladar y el oído.
- Tercera fase o período fetal: va desde la octava semana hasta el parto y en ella los efectos teratogénicos son menores.

En general la exposición en el primer trimestre se asocia con incremento en la probabilidad de malformaciones. En el segundo y tercer trimestre aumenta el riesgo de retrasos en el crecimiento o alteraciones a nivel intelectual.

Los efectos teratogénicos son, según la OMS, los efectos adversos morfológicos, bioquímicos o de la conducta causados durante la vida fetal y detectados en el momento del parto o más tarde. Estas alteraciones pueden ser estructurales (focomelia), retraso en el desarrollo o alteraciones funcionales que pueden detectarse de forma tardía. Los agentes teratogénicos actúan de forma irreversible alterando el crecimiento, la estructura o la función del feto o embrión en desarrollo.

Medicamentos:

- Anticoagulantes (warfarina), antiepilépticos (valproato y fenobarbital), ácido retinoico

Factores maternos:

- Diabetes mellitus insulino-dependiente, ingesta excesiva de alcohol, consumo de tabaco

Infecciones intrauterinas:

- Toxoplasmosis, rubéola, varicela

Metales pesados:

- Mercurio, plomo

Radiación:

- Tratamiento anticanceroso (no incluye diagnóstico por rayos X)

Pruebas durante el embarazo:

- Muestra de vellosidades coriónicas, dilatación y legrado, inyección intracitoplasmática de semen

Otros:

- Hipertermia, hipotensión, inhalación excesiva de gasolina, etc.

Tabla 1. *Agentes teratógenos. Ejemplos*

Los agentes teratógenos incluyen virus (rubéola, citomegalovirus, coriomeningitis linfocitaria, etc.), factores ambientales (hipertermia, irradiación, etc.), productos químicos (mercurio, alcohol, etc.) y medicamentos (talidomida, inhibidores del sistema renina-angiotensina, isotretinoína y warfarina, entre otros) (8).

En la tabla 1 se definen las distintas categorías de agentes teratógenos con algunos ejemplos (9).

Aunque en general se recomienda evitar la exposición a cualquier tipo de medicación durante el embarazo, en determinadas situaciones clínicas se requiere tratamiento farmacológico, especialmente en enfermedades crónicas o situaciones clínicas de riesgo derivadas del propio embarazo para evitar exacerbaciones de la enfermedad en la madre o complicaciones graves para el feto: epilepsia, trastornos psicóticos, hipertensión, diabetes, infecciones, anemia, eclampsia, náuseas y vómitos, cardiopatías, hipertiroidismo, etc.

EFFECTO DE LA ENFERMEDAD MATERNA Y SU TRATAMIENTO EN EL FETO

Determinadas situaciones clínicas por sí mismas pueden incrementar el riesgo fetal, como la hipertensión o el cáncer, factores causantes de crecimiento intrauterino retardado. La epilepsia o la diabetes mellitus aumentan la probabilidad de malformación fetal. Para tratar algunas de estas enfermedades es necesario utilizar medicamentos con potencial teratógeno, ya que el beneficio para la madre resulta superior al efecto teratógeno en el feto. Entre ellas merecen especial atención las siguientes patologías:

Epilepsia

Es la enfermedad neurológica más frecuente durante el embarazo y requiere tratamiento continuado, ya que aproximadamente un tercio de las pacientes sufre un incremento en las convulsiones, lo que provoca mayor riesgo de complicaciones tanto para la madre como para el feto. El riesgo de malformaciones es 2-3 veces superior a la población general y, aunque la causa es multifactorial (la propia enfermedad, cierta predisposición genética o estados carenciales inducidos por antiepilépticos, como déficit de ácido fólico), los antiepilépticos son potencialmente responsables, especialmente si se usan en politerapia o en dosis altas. La carbamazepina y el ácido valproico presentan un riesgo del 1% de defectos del tubo neural. La información sobre los nuevos antiepilépticos no permite establecer su seguridad respecto a los primeros. En general los beneficios de los antiepilépticos son superiores a los riesgos derivados del abandono de la medicación en la embarazada. Se recomienda considerar los siguientes aspectos:

- Monitorizar los niveles plasmáticos.
- Emplear la dosis mínima eficaz.
- Considerar el descenso del nivel de albúmina en el embarazo (p.e., se incrementa la fracción de fenitoína libre).

- Comunicar a los neonatólogos si una paciente ha sido tratada con antiepilépticos, pues pueden afectar a los factores de coagulación dependientes de la vitamina K del neonato.

Diabetes

Esta enfermedad se ha reconocido desde hace muchos años como un problema importante tanto para la madre como para el feto. La prevalencia es del 3-10% y la diabetes gestacional representa el 90% de este grupo. Un embarazo complicado con diabetes tiene un riesgo significativo de complicaciones: aborto espontáneo, preeclampsia, parto prematuro, hidramnios, infecciones, etc. Este riesgo está en relación con el control de la glucemia. La supervivencia fetal resulta igual a la población general, siempre que se controle adecuadamente la glucosa. La dieta se considera el tratamiento estándar y la insulina es la terapia que se aconseja en la actualidad para tratar la diabetes durante el embarazo debido a su eficacia para mantener un control estricto, ya que no atraviesa la placenta.

Los hipoglucemiantes orales se convirtieron en foco de atención porque la diabetes gestacional se caracteriza por la resistencia a la insulina. Aunque pasan la placenta, diversos estudios retrospectivos no han mostrado incremento en malformaciones. Se realizó un estudio clínico aleatorizado y controlado con gliburida frente a insulina. Los dos grupos controlaron satisfactoriamente la glucemia y las evoluciones perinatales de los niños fueron similares. Parece que la gliburida se puede utilizar de forma segura y efectiva para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional (10).

Hipertiroidismo e hipotiroidismo

Algunas malformaciones se han relacionado con hipertiroidismo sin tratar, por lo que se debe administrar la dosis más baja posible para el control de la madre. El objetivo del tratamiento en el embarazo es mantener a la madre ligeramente hipertiroidea para minimizar la exposición fetal.

El propiltiouracilo y el metimazol atraviesan la placenta y pueden producir cierto grado de bocio fetal. El metimazol se ha relacionado con aplasia cutánea, por lo que en ocasiones se prefiere el uso de propiltiouracilo, aunque no hay un acuerdo universal.

En lo que se refiere al hipotiroidismo materno, se asocia a bajo peso al nacer, preeclampsia o desprendimiento de placenta, por lo que se recomienda ajustar la dosis de tiroxina monitorizando la función tiroidea a lo largo del embarazo. La levotiroxina es compatible con todas las etapas de la gestación.

Hipertensión arterial

La metildopa y la hidralazina se emplean habitualmente en el tratamiento de la hipertensión arterial. Con los β -bloqueantes (propranolol, labetalol y metoprolol) no se han descrito efectos teratogénicos.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), como enalapril y captopril, están relacionados con la aparición de displasia tubular renal e hipoplasia de la bóveda craneal cuando se administran en el segundo y el tercer trimestres. Estos efectos también pueden ocurrir con los inhibidores de la angiotensina II (losartán, candesartán, eprosartán, etc.), por lo que no se recomienda su uso.

Enfermedad tromboembólica

La warfarina y los derivados cumarínicos se han relacionado con embriopatía, defectos del SNC, aborto espontáneo, muerte intrauterina, hemorragia, hipoplasia nasal, etc. El tratamiento alternativo es la heparina, que no atraviesa la placenta debido a su gran tamaño y a su carga negativa. Las heparinas de bajo peso molecular ofrecen ventajas evidentes sobre la convencional: no atraviesa la placenta, es posible administrarla una vez al día y presenta menor riesgo de complicaciones trombopénicas inducidas por heparina y de complicaciones hemorrágicas en el momento del parto (11, 12).

GRUPO TERAPÉUTICO/ SITUACIÓN CLÍNICA	PRIMERA LÍNEA	SEGUNDA LÍNEA	CONTRAINDICADO
Analgésicos	Paracetamol	Opiáceos	AINE > 48 h
Antitiroideos	Propiltiouracilo	Metimazol	I-131
Antiacné	Tratamiento tópico Peróxido de benzoilo Clindamicina Eritromicina Metronidazol		Isotretinoína
Antiarrítmicos	Adenosina β-bloqueantes Bloqueantes canales del calcio Digoxina	Flecainida	
Antiasmáticos	B2 agonistas Corticosteroides inhalados	Corticosteroides Anticolinérgicos Metilxantinas Inhibidores Leucotrienos	
Antibióticos	Penicilinas Cefalosporinas Macrólidos	Sulfonamidas Trimetoprim Nitrofurantoína Metronidazol Gentamicina Clindamicina	Tetraciclina Doxiciclina Quinolonas
Anticoagulantes	Heparina HBPM		Warfarina Cumarínicos
Antiepilépticos	Lamotrigina Gabapentina	Ácido valproico Carbamazepina Fenitoína Fenobarbital	
Antidepresivos	ISRS Antidepresivos tricíclicos	Duloxetina Benzodiazepinas	
Antidiabéticos	Insulina Gliburida	Metformina	
Antidiarreicos	Loperamida		
Antieméticos	Piridoxina Doxilamina Antiácidos	Metoclopramida Prometazina Ondansetron	
Antifúngicos	Imidazoles tópicos	Nostatina Fluconazol	
Antihipertensivos	Metildopa Labetalol Nifedipina	Propranolol Atenolol Diuréticos Hidralazina	IECA
Antiinflamatorios	Corticosteroides		
Antimigrañosos	Paracetamol	Paracetamol + codeína Paracetamol + cafeína Opioides ISRS	AINE > 48 h
Antipsoriásicos	Calcipotriol tópico Ciclosporina A		Retinoides Metotrexato

Tabla 2. Ejemplos de medicamentos recomendados en primera línea, segunda línea y contraindicados (adaptado de 13, 14, 17)

GRUPO TERAPÉUTICO/ SITUACIÓN CLÍNICA	PRIMERA LÍNEA	SEGUNDA LÍNEA	CONTRAINDICADO
Antipsicóticos	Haloperidol	Olanzapina Quetiapina Risperidona	
Antivirales	Aciclovir	Valaciclovir Famciclovir	
Tuberculostáticos	Isoniazida	Rifampicina Etambutol Pirazinamida	Estreptomicina
Ansiolíticos	Zolpidem Antihistamínicos	Benzodiazepinas	
Laxantes	Semillas de plantago Metilcelulosa	Lactulosa Sorbitol Glicerina	
Reflujo gastroesofágico/ úlcera péptica	Antiácidos: hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato cálcico	Ranitidina Sucralfato Lansoprazol Pantoprazol	Misoprostol
Inmunosupresores	Glucocorticoides Azatioprina Ciclosporina Tacrolimus		Micofenolato Mofetilo Sirolimus Ciclofosfamida Leflunomida
Enfermedad inflamatoria intestinal	Ácido 5-amino salicílico	Sulfasalazina Corticosteroides Metronidazol	
Gripe/bronquitis	Paracetamol Descongestivos Codeína Dextrometorfano	Antibióticos	
Colestasis intrahepática	Antihistamínicos Ácido ursodeoxicólico Colestiramina	Fenobarbital	
Neumonía	Paracetamol Eritromicina Azitromicina Ceftriaxona		
Drogodependencia	Metadona	Benzodiazepinas Parches de nicotina Bupropion	Antabús
Infección respiratoria alta	Paracetamol Descongestivos	Ipratropio	
Sinusitis	Amoxicilina-clavulánico Cefuroxima Suero salino nasal Corticoides nasal		
Rinitis	Suero salino nasal Corticoides nasal Ipratropio		

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Tabla 2 (cont). *Ejemplos de medicamentos recomendados en primera línea, segunda línea y contraindicados (adaptado de 13, 14, 17)*

En la tabla 2 se recogen ejemplos de los medicamentos recomendados en situaciones clínicas relativamente frecuentes que pueden presentarse a lo largo del embarazo.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA: CRITERIOS DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN EL EMBARAZO

Valoración del riesgo teratogénico

Como norma general debe evitarse el consumo de medicamentos innecesarios durante el embarazo. Si la situación clínica lo requiere hay que valorar el binomio beneficio-riesgo basándose en el diagnóstico, la necesidad del tratamiento, el beneficio que representa para la madre y el riesgo teratogénico o de otros efectos adversos en el feto. Si se instaura el tratamiento se ha de elegir el medicamento con mejor perfil beneficio-riesgo dentro del grupo terapéutico. Según el riesgo teratogénico en animales y humanos se han desarrollado diversas clasificaciones. En España la más usada es la de la FDA, que distingue cinco categorías: las A y B se consideran seguras en humanos; la C no ha mostrado definitivamente ser peligrosa en fetos humanos, pero se debe tener precaución en su prescripción; la D presenta evidencia de riesgo fetal en humanos basándose en estudios controlados, si bien los beneficios del tratamiento pueden pesar más que el riesgo; y la X encuadra medicamentos contraindicados, ya que en estudios realizados en animales o en humanos han mostrado anomalías fetales y/o existen evidencias de riesgo teratogénico basándose en la experiencia en humanos.

La clasificación de la FDA presenta incertidumbres y es objeto de críticas por su ambigüedad:

- Los estudios en animales son orientativos pero no extrapolables, ya que, por ejemplo, la talidomida no mostró efectos teratogénicos en animales; por el contrario, el ácido acetilsalicílico evidenció efectos teratogénicos y embriocidas en animales (categoría D), pero en estudios controlados en humanos no mostró teratogenia.

- Hay principios activos de uso frecuente en Europa (metamizol y deflazacort) que no se encuentran en ninguna categoría.
- Se precisan datos de alta calidad difícilmente obtenibles, por lo que la mayoría de los medicamentos se asigna a la categoría C, en la que se encuentra aproximadamente el 66% del total.
- Algunos medicamentos clasificados por la FDA en la categoría X pueden estar en otra categoría si se utiliza otra clasificación, como el clomifeno o el estradiol, que se encuentran en la clase X de la FDA y en la B en la clasificación australiana (sin riesgo fetal en estudios en animales) (15).

Existen otras clasificaciones, como la alemana, con 11 grupos, siendo el 1 el de menor riesgo para el feto. En Suecia se estableció otra clasificación donde se consideran seguros medicamentos que se emplean ampliamente sin presentar efectos teratogénicos, aunque no hay estudios controlados que lo demuestren, pero su uso en nuestro medio resulta prácticamente nulo (16).

En las 1.200 monografías de medicamentos recogidas en uno de los manuales más empleados se encontró que tan sólo el 2% se considera del grupo A de la FDA y el 18% del B. La mayor parte se encuadra dentro del grupo C, un 49%, y en el grupo D hay un 22%. En el grupo X se ha incluido el 5,5% del total (17).

El número de medicamentos para los que se ha demostrado un efecto teratogénico en humanos es relativamente pequeño. En algunos el potencial teratogénico resulta elevado, un 20-40% (retinoides y talidomida), pero en otros se observan malformaciones en el 1-2% de los fetos expuestos.

Respecto a algunos medicamentos hubo sospecha de riesgo teratogénico que posteriormente se confirmó que era infundada (benzodiazepinas, β -bloqueantes, corticoides y salicilatos),

pero existen muchos medicamentos utilizados habitualmente de cuyo potencial teratogéno en humanos no hay estudios fiables.

En algunos casos el beneficio del tratamiento puede ser superior al riesgo (antiepilépticos o litio). En la tabla 3 se muestran medicamentos considerados teratogénos a dosis habituales.

Líneas de actuación

Hay que considerar que muchos embarazos no están planificados (alrededor del 50%) y que el

mayor riesgo de embriotoxicidad se produce antes de que la mujer embarazada acuda a la visita médica, por lo que lo primero que hay que tener en cuenta es la posibilidad de que cualquier mujer en edad fértil puede estar embarazada (un 5-10% de las mujeres en edad fértil pueden estar embarazadas). Una vez confirmado el embarazo, algunas normas básicas para la utilización de medicamentos en la mujer embarazada son:

- Prescribir tan sólo si es necesario y siempre valorando el beneficio-riesgo.

MEDICAMENTO	ALTERACIÓN EN EL FETO
AINE	Cardíacas, gastrosquisis, aborto (primer trimestre) Cierre prematuro del ductos (segundo y tercer trimestres)
Antabús	Malformaciones congénitas (primer trimestre)
Antiepilépticos: carbamazepina y ácido valproico	Defectos del tubo neural
Antitiroideos (propiltiouracilo y metimazol)	Bocio fetal y neonatal, hipotiroidismo, aplasia cutis (con metimazol)
Citotóxicos	Aborto, malformaciones (primer trimestre) Gónadas hipoplásicas, CIR (segundo y tercer trimestres)
Doxiciclina	Crecimiento óseo (segundo y tercer trimestre)
Estreptomicina	Ototoxicidad (primer trimestre)
Fenitoína	Retraso en el crecimiento, déficit del SNC
IECA	Malformación cardíaca y SNC (primer trimestre) Oligohidramnios, fallo renal, CIR (segundo y tercer trimestres)
Inmunosupresores: micofenolato, sirolimus, ciclofosfamida, leflunomida	Embriopatía (primer trimestre)
Iodo-31	Desarrollo tiroideo (primer trimestre) Desarrollo del SNC (segundo y tercer trimestres)
Litio	Anomalía de Ebstein
Metotrexato	CIR, malformaciones craneales, aborto (primer trimestre) Desarrollo del SNS (segundo y tercer trimestres)
Misoprostol	Aborto, síndrome de Möbius
Quinolonas	Tóxicas para el desarrollo del cartílago
Retinoides	SNC, cardíacas, faciales (primer trimestre) Retraso mental, muerte fetal (segundo y tercer trimestres)
Talidomida	Acortamiento de extremidades, defectos gastrointestinales, cardíacos y renales (primer trimestre)
Tetraciclinas	Manchas dentales (segundo y tercer trimestres)
Vacunas de virus atenuadas	Embriopatía (primer trimestre)
Warfarina	Esqueléticos (primer trimestre) SNC, microhemorragias (segundo y tercer trimestres)

CIR: crecimiento intrauterino retardado; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; SNC: sistema nervioso central.

Tabla 3. *Ejemplos de medicamentos que provocan teratogenia a dosis habituales (14, 18)*

- No considerar inocuo ningún medicamento.
- Elegir los medicamentos mejor conocidos y más seguros.
- Evitar el uso de medicamentos de reciente comercialización, ya que pueden presentarse efectos adversos inesperados.
- Emplear la dosis mínima eficaz.
- Considerar los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que se producen durante el embarazo y que desaparecen después del parto.
- Realizar monitorización farmacocinética de los medicamentos que presenten estrecho margen terapéutico: digoxina, antiepilépticos, aminoglucósidos, etc.
- Hacer labores educacionales encaminadas a evitar la automedicación.

En la figura 1 se recogen algunas estrategias generales para la prescripción de medicamentos en el embarazo.

Detección e identificación de efectos teratógenos

Se precisa la recogida de datos exhaustiva para establecer la relación causal entre el

medicamento administrado a la mujer embarazada y el efecto teratogénico producido en el feto:

- Historial de embarazos previos, tanto los que fueron abortos como los que llegaron a término o fueron prematuros, así como las incidencias de cada uno (malformaciones, muerte perinatal, etc.).
- Medicamentos ingeridos durante el embarazo y momento en el que se administraron en relación con el desarrollo del feto.
- Profesión y estilo de vida (tabaco, alcohol, drogas, etc.).
- Historia farmacoterapéutica detallada. Ejemplos de cuestiones que se han de formular:
 - ¿Cuándo tomó la medicación?
 - ¿Cuál fue el motivo por el que se le prescribió este medicamento?
 - ¿Durante cuánto tiempo tomó este tratamiento?
 - ¿Consumió algún otro medicamento?

- I. Evitar la politerapia si es posible y recomendar los medicamentos considerados "seguros" para tratar una patología.
- II. Determinar el mejor método para monitorizar el tratamiento (diabetes: glucómetros; hipertensión: monitores portátiles, etc.).
- III. Prestar atención a la enfermedad de base de la madre, no solamente al medicamento que recibe, ya que podrá representar un riesgo adicional para el feto (hipertensión y retraso en el crecimiento fetal, convulsiones y riesgo de convulsiones fetales, lupus sistémico y retraso en el crecimiento fetal, etc.).
- IV. Tener presente que sólo pocos medicamentos están relacionados con defectos específicos (fenitoína, warfarina, alcohol, metotrexato, dietilestilbestrol, ácido retinoico, ácido valproico, carbamazepina, etc.).
- V. La experiencia en humanos en el primer trimestre de embarazo para muchos medicamentos es muy limitada para ser considerado "seguro".
- VI. La madre más sana es la que con mayor frecuencia tiene hijos sanos.

Figura 1. Estrategias para la prescripción de medicamentos en el embarazo (adaptado de 13).

CARENCIAS DE INFORMACIÓN SOBRE MEDICAMENTOS Y EMBARAZO

Algunas de las limitaciones relacionadas con los posibles efectos teratogénicos que puede presentar un medicamento y en las que se necesita realizar más estudios, algunos durante períodos de tiempo prolongados, ya que actualmente todavía se carece de información, son:

- Falta de conocimiento sobre las bases moleculares por las que se producen los efectos teratogénicos fetales, aunque existe alguna excepción:
 - La warfarina inhibe la vitamina K reducida.
 - El propiltiouracilo bloquea la conversión de tiroxina a triiodotironina.
- Efectos epigenéticos: deben estudiarse los efectos potenciales de teratogénicos humanos en los mecanismos epigenéticos. Por ejemplo, se ha postulado que técnicas de reproducción humana incrementan la frecuencia de malformaciones en general y otros errores, como el síndrome de Angelman. Falta dilucidar si este defecto está relacionado con la fecundación in vitro en general, si resulta específico de la inyección intracitoplasmática de semen o si es consecuencia de la superovulación a la que son sometidas las pacientes.
- Los defectos a nivel de aprendizaje e inteligencia son tan importantes como las malformaciones, pero más difíciles de evaluar, pues su detección es en ocasiones a más largo plazo.
- Es necesario un registro de casos estandarizado y a nivel nacional.

TERAPIA FETAL

La administración de medicamentos a la mujer embarazada no solamente se utiliza para causar algún efecto en ella, sino que puede usarse para corregir determinadas patologías fetales. Algunos ejemplos son: glucocorticoides para la

maduración pulmonar y la prevención del síndrome de insuficiencia respiratoria, cianocobalamina para la aciduria metilmalónica, indometacina para el tratamiento del polihidramnios, dexametasona para el tratamiento de la hipoplasia adrenal congénita, etc.

Merece especial atención el tratamiento de las arritmias fetales empleando la vía transplacentaria. Las disritmias fetales se pueden presentar como un ritmo cardíaco irregular, anormalmente lento (< 100 bpm), rápido (> 180 bpm) o una combinación de ambos. Se diagnostican en al menos el 2% de los embarazos y la gran mayoría se refiere a extrasístoles sin relevancia clínica que no necesitan tratamiento. Un pequeño número requiere tratamiento ya que pueden comprometer la vida del feto, y la vía transplacental es de elección. Los medicamentos más utilizados son flecainida, digoxina y sotalol. En el caso de la digoxina se recomienda realizar la monitorización farmacocinética de los niveles plasmáticos para ajustar la dosis en función de ellos. En ocasiones es necesario administrar dosis de 1 comprimido de digoxina cada 12 horas o incluso cada 8 para mantener niveles terapéuticos.

El tratamiento prenatal para la bradicardia debida a bloqueo cardíaco es empírico y los medicamentos usados esteroides (dexametasona) o simpaticomiméticos; sin embargo, hay carencia de información y falta de estudios controlados (19).

MEDICAMENTOS Y LACTANCIA

La mayoría de los medicamentos se excreta en la leche materna en mayor o menor medida y el lactante es un consumidor subsidiario de los medicamentos que recibe la madre. Esto no implica necesariamente toxicidad para el lactante, ya que los niveles plasmáticos alcanzados pueden ser de escasa relevancia clínica para causar efectos adversos. Aproximadamente el 90% de las mujeres recibe algún medicamento durante la primera semana posparto, por lo que resulta importante considerar los riesgos que puede representar para el niño. No obstante, en condi-

ciones normales es poco probable que afecte de forma grave al lactante debido a que se requiere que varios factores actúen simultánea y sinérgicamente para que el medicamento que pase de la sangre materna a la leche sea capaz de ejercer su acción en el niño.

Aunque la administración de medicamentos a las madres a veces resulta motivo para la discontinuación de la lactancia, a menudo no es necesario, ya que la difusión hacia la leche supone una ruta minoritaria de excreción. Como norma general, no se debe recomendar la interrupción de la lactancia antes de asegurar que esta medida es absolutamente imprescindible.

FACTORES QUE DETERMINAN LA EXCRECIÓN DE MEDICAMENTOS EN LA LECHE MATERNA

La excreción de medicamentos a través de la leche se realiza principalmente por difusión pasiva y en algunos casos a través de sustancias transportadoras.

Para que un medicamento administrado a la madre afecte al lactante debe superar un camino complejo:

1. Alcanzar la circulación sanguínea de la madre: si fue administrado por vía oral ha de absorberse a nivel gastrointestinal y alcanzar la circulación sistémica. Puede ser parcialmente inactivado en el hígado materno y excretado en la orina o distribuirse unido a proteínas plasmáticas, siendo la concentración de medicamento libre muy baja. Algunos medicamentos (p.e., los de administración tópica e inhalatoria, algunos antiácidos, laxantes, etc.) no pasan a la circulación sistémica por falta de absorción.
2. Pasar a la leche materna desde el torrente sanguíneo: para valorar la magnitud de este proceso se emplea el índice leche/plasma (L/P, ver apartado siguiente). Cuanto menor es esta relación, menos concentración alcanza el medicamento en la leche materna. Este índice depende de:
 - Unión a proteínas plasmáticas: solamente la fracción de medicamento libre en el plasma puede abandonar la circulación materna, por lo que cuanto mayor sea la fijación (especialmente por encima del 80%), mayor dificultad de paso habrá a la leche. La mujer embarazada tiene una tasa total de proteínas plasmáticas reducida respecto a la no embarazada. Durante los primeros días de la lactancia los niveles de proteínas están disminuidos, por lo que puede incrementarse la fracción libre de un medicamento, presentando mejor difusión a la leche. Tanto plasma como leche contienen proteínas plasmáticas a las que se unen los medicamentos. La concentración total de proteínas plasmáticas es aproximadamente de 75 g/l (la de albúmina es de 45 g/l), mientras que la leche contiene 8-9 g/l (la de albúmina es sólo de 0,4 g/l). Las principales proteínas de la leche son caseína, α -lactoglobulina, lactoferrina e inmunoglobulina A. La caseína resulta aparentemente la mayor responsable de la fijación de medicamentos, pero ninguna fija medicamentos de forma cualitativamente importante. El efecto neto es que los medicamentos con tendencia a fijarse permanecen en el plasma, alcanzando concentraciones en la leche materna. Algunos ejemplos de medicamentos con elevada unión a proteínas son: ibuprofeno, ketorolaco, propranolol, heparina, fenitoína, diazepam, fenobarbital y antidepresivos.
 - Peso molecular: medicamentos con peso molecular superior a 800 daltons casi no pasan a la leche materna. Algunos ejemplos son: antibióticos macrólidos, rifamicina, heparina e interferones.
 - Liposolubilidad: como el plasma, la leche tiene grasa emulsificada, un 3-5%. La leche puede concentrar medicamentos liposolubles. Más de la mitad de medicamentos muy liposolubles, como diaze-

	pH LECHE MATERNA = 7	pH PLASMA MATERNO = 7,4
Medicamentos ácidos	No ionizado	Ionizado
Medicamentos básicos	Ionizado	No ionizado

Tabla 4. *Ionización de los medicamentos en plasma y leche materna*

pam y clorpromazina, están en la grasa. No obstante, debido a que la cantidad de grasa de la leche es baja comparada con el volumen total de leche, el efecto neto de esta partición lipídica resulta bajo. En general los medicamentos muy liposolubles es probable que pasen a la leche en mayor cuantía que los menos liposolubles.

- Grado de ionización, pH: cuanto más ionizado esté un medicamento, menor difusión presentará. La leche materna tiene un pH más ácido que el plasma; por ello (tabla 4):

- Los medicamentos básicos tienden a estar no ionizados en la sangre, por lo que difunden hacia la leche. Una vez en ella, estos medicamentos básicos, al encontrarse en un medio más ácido, tienden a ionizarse, quedando atrapados en la leche.
- Los medicamentos ácidos en la sangre materna están ionizados, por lo que no difunden a la leche. Los medicamentos base débiles no ionizados pasan mejor a la leche materna, donde se ionizan y quedan secuestrados, por lo que están más concentrados en la leche que en el plasma. Los ácidos débiles se encuentran más concentrados en el plasma materno.

3. Permanecer durante un tiempo en la leche materna:

- Tiempo para alcanzar la concentración máxima: hay que evitar el momento en el

que el medicamento alcanza la concentración máxima en la leche con la toma del lactante.

- Vida media del medicamento en la leche ($t_{1/2}$): es el tiempo que tarda el medicamento en reducir su concentración a la mitad. Cuanto menor es la vida media, más rápido se elimina y mayor seguridad hay para el niño.

4. Pasar de la leche al niño, donde estará también sujeto a los procesos de ADME en el niño: absorción, distribución, metabolismo hepático, excreción renal y unión a proteínas plasmáticas.

En la figura 2 se sintetizan los factores que intervienen desde que un medicamento es administrado a una madre lactante hasta que llega al niño.

A la vista de lo expuesto anteriormente la cantidad de medicamento excretada depende de factores dependientes de la madre, del niño y del propio medicamento (tabla 5).

Por todo ello, como norma general la proporción de medicamentos que llega al niño durante la lactancia resulta mucho menor que durante el embarazo, en donde el torrente sanguíneo está separado del feto únicamente por la placenta, que es bastante permeable a muchos medicamentos (20, 21).

MÉTODOS PARA CALCULAR LA EXPOSICIÓN A UN MEDICAMENTO

Para calcular la cantidad de medicamento que pasa al niño a través de la leche materna se pueden utilizar varios parámetros:

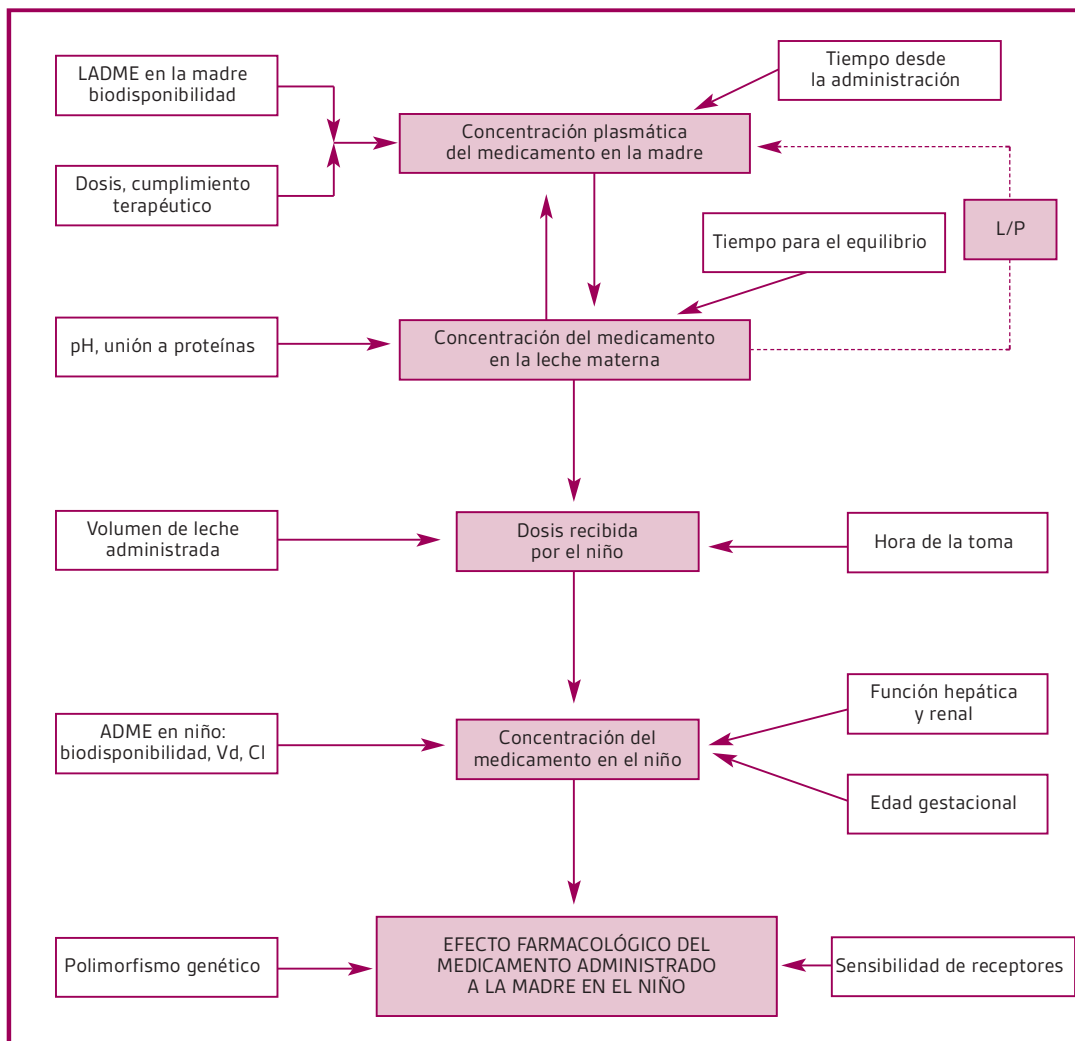


Figura 2. Factores que influyen en la transferencia de un medicamento a través de la leche materna

- Ratio leche/plasma: se calcula a partir del ratio entre la cantidad de medicamento en la leche y en el plasma materno en el estado de equilibrio. Un ratio bajo indica menos medicamento en la leche. Las concentraciones plasmáticas fluctúan a lo largo de un intervalo de administración y no son necesariamente paralelas a las de la leche, por lo que debe usarse el cociente de las AUC de las concentraciones en leche y plasma. Para un mismo cociente leche/plasma la cantidad que pasa a la leche es tanto menor cuanto mayor sea su volumen de distribución. Es el caso de la morfina, cuyo ratio es de 2,5, pero tan sólo el 0,4% de la dosis materna se excreta en la leche.
- Dosis teórica recibida por el niño: es la cantidad teórica máxima que puede recibir un lactante de la medicación que toma su madre. Se estima a partir de las concentraciones del medicamento en la leche materna que han sido publicadas en la bibliografía y el volumen de leche que ingiere el lactante.

<p>1. FACTORES RELACIONADOS CON EL MEDICAMENTO</p> <p>1.1. Liposolubilidad: el epitelio alveolar es una barrera lipídica muy permeable durante los primeros días de la lactancia. Los medicamentos liposolubles son los que más fácilmente pasan a la leche materna</p> <p>1.2. Grado de ionización: depende de la constante de ionización y del pH. Los medicamentos no ionizados en el plasma (básicos) tienden a estar no ionizados en el plasma, por lo que se excretan en la leche en mayores cantidades que los ionizados (ácidos)</p> <p>1.3. Peso molecular: a mayor peso molecular, más dificultad para pasar a la leche</p> <p>1.4. Propiedades farmacocinéticas:</p> <p>1.4.1. Grado de unión a proteínas plasmáticas: determina la fracción de medicamento libre que se puede excretar con la leche y será menor cuanto mayor sea su unión a proteínas</p> <p>1.4.2. Metabolismo: el medicamento puede metabolizarse dando lugar a metabolitos activos que también podrán ser excretados</p> <p>1.4.3. Excreción: cuanto más rápidamente se elimine del torrente sanguíneo menos probabilidades tendrá de difundir a la leche. Medicamentos de vida media larga pueden resultar en acumulación en el lactante</p> <p>2. FACTORES MATERNOS</p> <p>2.1. Composición de la leche: los medicamentos más lipófilos se excretan en mayor concentración en la leche madura que en el calostro</p> <p>2.2. Fisiología de la glándula mamaria: cantidad de leche producida</p> <p>2.3. Farmacocinética: una insuficiencia hepática y/o renal de la madre podría determinar que aumentase la concentración plasmática, con mayor riesgo de paso a la leche</p> <p>2.4. Vía de administración: la aplicación tópica o inhalatoria es poco probable que represente algún problema en el lactante. Los que se administran por vía intravenosa debido a su escasa biodisponibilidad oral serán absorbidos escasamente en el lactante</p> <p>2.5. Intervalo de administración</p> <p>3. FACTORES DEPENDIENTES DEL NIÑO</p> <p>3.1. Biodisponibilidad oral: en el neonato la permeabilidad gástrica está incrementada y el tránsito intestinal disminuido, por lo que medicamentos que normalmente no son absorbidos por vía oral pueden serlo en el neonato</p> <p>3.2. Edad gestacional: a menor edad gestacional, mayor inmadurez en el metabolismo y en la función renal. Los recién nacidos pretérmino presentan menor capacidad de tolerar medicamentos respecto a los niños nacidos a término y los lactantes</p> <p>3.3. Capacidad de succión en el niño y frecuencia de las tomas</p>
--

Tabla 5. *Factores determinantes de la excreción de medicamentos en la leche materna*

Éste resulta difícil de determinar y habitualmente se considera como media de consumo diario 150 ml/kg.

Dosis del lactante = concentración del medicamento en la leche x volumen de la leche ingerida

- Dosis relativa del lactante: es uno de los métodos más usados; muestra la relación entre la dosis del lactante recibida a través de la leche materna y la dosis materna. Se expresa como un porcentaje. La recomendación general es que la dosis relativa no resulte su-

perior al 10% de la materna. En neonatos la dosis relativa debe ser inferior al 10% debido a la menor capacidad de aclaramiento comparada con lactantes a término. Un índice del 100% indica la exposición terapéutica al medicamento (4).

Dosis relativa (%) = $\frac{\text{dosis del lactante (mg/kg/d)}}{\text{dosis materna (mg/kg/d)}} \times 100$

Por ejemplo, una madre cuyo peso es de 50 kg recibe una dosis de un medicamento A de 1 g cada 12 horas (dosis = 40 mg/kg/día).

Se conoce por datos bibliográficos que la concentración de A en la leche materna es de 0,01 mg/ml.

El niño pesa 5 kg y el volumen de leche ingerido es de 150 ml/kg/día, lo que resulta 750 ml. La dosis de medicamento que recibe es de 750 ml x 0,01 mg/ml = 7,5 mg (lo que es lo mismo: 1,5 mg/kg/día).

Se calcula la dosis relativa = $1,5/40 \times 100 = 3,75\%$.

Conclusión: como este porcentaje es inferior al 10%, el medicamento A resulta seguro en la lactancia.

ATENCIÓN FARMACÉUTICA: UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS DURANTE LA LACTANCIA

Recomendaciones para minimizar la exposición del lactante al medicamento

La situación ideal es no exponer al niño a ningún medicamento durante la lactancia, pero no siempre es posible. Debido a las indudables ventajas que presenta la lactancia materna, el uso de medicamentos normalmente no la contraíndica; muchos pasan a la leche en pequeñas cantidades y son relativamente seguros para el niño. No obstante, la seguridad no resulta absoluta, ya que incluso a bajas concentraciones el niño puede presentar problemas inesperados, como reacciones alérgicas (p.e., con los antibióticos). Por ello la seguridad es relativa y la decisión de continuar o no con la lactancia debe individualizarse.

Hay distintas estrategias para minimizar la exposición a un medicamento a través de la leche, que se pueden aplicar:

- En la madre:
 - Valorar la necesidad real del medicamento; algunas situaciones son autolimitadas y/o relativamente leves.
 - Comprobar si existe alguna alternativa que no requiera medicación.

- Evitar el uso de medicamentos que no precisen receta.

- En el niño:
 - Considerar la edad gestacional: a menor edad, mayor inmadurez en el metabolismo y la función renal.
 - La situación clínica del niño puede contraíndicar el empleo de ciertos medicamentos.
- En la selección del medicamento:
 - Seleccionar los medicamentos de los que se haya demostrado su seguridad durante la lactancia, de los que se disponga de información sobre la farmacocinética y toxicidad o que tengan indicación pediátrica.
 - Seleccionar medicamentos con baja absorción oral y liposolubilidad.
 - Elegir preferentemente medicamentos que no se excreten en la leche.
 - Seleccionar las especialidades que contengan un único principio activo.
 - Utilizar la mínima dosis eficaz durante el menor tiempo posible.
 - Usar la vía tópica como alternativa siempre que sea factible.
 - Emplear medicamentos de vida media corta y evitar las especialidades de liberación sostenida.
 - Evitar la lactancia en el período de máxima concentración del medicamento. Habitualmente la concentración máxima está entre 1 y 2 horas después de una dosis oral. En general hay que administrar el medicamento inmediatamente después de dar el pecho o antes del período más largo de sueño del niño. Esto resulta útil para medicamentos de vida media corta o cuando las tomas del niño son espaciadas (22).

Medicamentos utilizados habitualmente durante la lactancia

MEDICAMENTOS HABITUALMENTE COMPATIBLES

Pueden considerarse seguros, y por tanto compatibles con la lactancia:

- Medicamentos administrados a la madre por vía tópica.
- Medicamentos administrados a la madre por vía oral y que no se absorben, como nistatina, antiácidos, etc.
- Medicamentos que no pasan a la leche materna: heparina, insulina y cumarínicos.
- Medicamentos que pasan en cantidades mínimas a la leche: cefalosporinas, cloroquina, digoxina, hidralazina, metildopa, propranolol y verapamilo.
- Medicamentos que no se absorben por vía oral en el lactante: aminoglucósidos, adrenalina y noradrenalina.
- Medicamentos ampliamente utilizados durante el período de lactancia y que no han producido reacciones adversas en el niño, aunque alguno pueda pasar a la leche materna: antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos a corto plazo, hormonas tiroideas, antibióticos macrólidos, penicilinas, metoclopramida, paracetamol, ácido acetilsalicílico a corto plazo, anticonceptivos orales, etc.

MEDICAMENTOS QUE PRECISAN SEGUIMIENTO ESPECIAL

Debe valorarse si las ventajas de la lactancia compensan los riesgos para el niño en medicamentos donde no hay suficiente información o en los que se alcanzan concentraciones elevadas en la leche aunque no se hayan descrito efectos adversos.

Las benzodiazepinas, si se administran en dosis única o aisladas, son compatibles con la lactancia. Se excretan en la leche materna y se ha estimado que la exposición máxima neonatal es sólo del 3% de la dosis materna. Sin embargo, se debe tener especial precaución en el caso de prematuros o si la dosis materna resulta particularmente elevada o en casos de administración repetida debido al riesgo de sedación, letargia y problemas con la alimentación.

El yodo y los medicamentos que lo contiene, como la amiodarona, tienen riesgo de hipotiroidismo en el niño; sin embargo, con la amiodarona se han publicado casos en los que se ha mantenido la lactancia sin riesgo para el niño, practicando controles adecuados.

MEDICAMENTOS HABITUALMENTE CONTRAINDICADOS

Se recomienda suspender el tratamiento farmacológico o la lactancia en las siguientes situaciones:

- Medicamentos para los que se han descrito efectos secundarios en el lactante.
- Medicamentos contraindicados en neonatos y lactantes o que no se utilizan habitualmente en esta población.
- Medicamentos que inhiben la producción de leche.
- Situaciones especiales: lactantes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en los que se puede provocar anemia hemolítica al administrar ciertos medicamentos.

En general, se consideran contraindicados los medicamentos citotóxicos ya que pueden producir inmunosupresión en el lactante. Los datos disponibles para muchos son escasos, pero en general sus riesgos potenciales no justifican la continuación de la lactancia natural.

El litio alcanza al lactante a concentraciones que oscilan entre un tercio y la mitad de la dosis terapéutica. Se han descrito varios casos de toxicidad con cianosis e hipotonía en niños. El aclaramiento neonatal es más lento que en el adulto. Algunos autores permiten su uso, pero monitorizando niveles tanto en la madre como en el niño.

Algunos medicamentos están contraindicados por inhibir la producción láctea al inhibir la secreción de prolactina, como la bromocriptina, derivado ergótico con efecto inhibitor de la lactancia. La ergotamina en dosis terapéuticas

MEDICAMENTO	EFEECTO EN EL NIÑO O EN LA LACTANCIA
Antineoplásicos	Posible inmunosupresión La ciclofosfamida pasa a la leche en altas concentraciones causando neutropenia neonatal
Bromocriptina	Supresión de la lactancia
Ergotamínicos	Vómitos, diarrea, convulsiones a dosis empleadas en la migraña
Inmunosupresores: - Micofenolato mofetilo - Sirolimus - Ciclosporina	Posible inmunosupresión El sirolimus puede inhibir la producción de leche
Litio	Cianosis, hipotonía
Radiofármacos	Radiactividad en la leche
Retinoides	Considerando los efectos adversos que producen en el feto, la lactancia está contraindicada

Tabla 6. *Medicamentos contraindicados durante la lactancia*

para el tratamiento de la migraña se ha relacionado con la aparición de vómitos, diarrea y convulsiones en el neonato. El tratamiento a corto plazo en la hemorragia posparto no constituye una contraindicación. Otros medicamentos que producen inhibición de la lactancia, y por tanto están contraindicados, son: estrógenos, anticolinérgicos (antiespasmódicos o antihistamínicos de primera generación), uso durante mucho tiempo de algunos diuréticos, especialmente los tiazídicos, pseudoefedrina, antiparkinsonianos precursores de la dopamina, gonadotropinas, y las prostaglandinas en la primera semana posparto.

Con el empleo de radiofármacos es necesario interrumpir la lactancia natural durante períodos de tiempo variable para minimizar el riesgo de la presencia de radiactividad en la leche materna (1, 9, 23-27).

En la tabla 6 se resumen los medicamentos contraindicados durante la lactancia.

PRODUCTOS DE HERBORISTERÍA

Su consumo creciente y la carencia de información científica en muchos casos merecen que se les dedique especial atención. Muchos contienen múltiples ingredientes y no está to-

talmente definida la concentración de cada uno, lo que hace difícil determinar el riesgo específico durante la lactancia.

En general no se recomienda su empleo debido a la falta de información, a que pueden producir alteraciones en el sabor de la leche y a su potencial alergénico.

DROGAS SOCIALES Y OTRAS SUSTANCIAS DE ABUSO

NICOTINA

Tanto la nicotina como su metabolito, la cotinina, pasan a la leche materna. A dosis altas puede inhibir la producción de prolactina disminuyendo la producción de leche. Los lactantes que crecen en ambientes de humo de tabaco padecen más infecciones respiratorias.

CAFEÍNA

A dosis habituales la ingesta es menor que la prescrita para el tratamiento de la apnea neonatal. Altas dosis (más de 300 mg/día) pueden producir insomnio e irritabilidad en el lactante. El contenido medio en cafeína de una taza de café es de 100 mg; una taza de té negro contiene unos 80 mg y 50 el té verde. Una bebida con cola de 1 l presenta entre 100 y 340 mg de cafeína.

ALCOHOL

Se recomienda no consumirlo o hacerlo de forma muy moderada y ocasional. El consumo crónico produce sedación, retraso psicomotor y desme-dro. El consumo de más de 0,5 g/kg de peso de alcohol (200 ml de vino, un tercio de cerveza o 60 ml de licor) disminuye la producción de leche y puede sedar al lactante. Además, el alcohol tiene un efecto inmediato sobre el olor de la leche, lo que puede reducir la cantidad que consume el niño. Se recomienda evitar la lactancia al menos durante 3 horas después de haber bebido.

CANNABIS, MARIHUANA

El índice leche/plasma es de 8 y se acumula en el tejido graso durante largos períodos. Su metabolito, el tetrahidrocannabinol, puede retrasar el desarrollo psicomotor del lactante. Se han demostrado alteraciones en la síntesis de ADN y ARN de proteínas esenciales y cambios estructurales en células cerebrales de recién nacidos expuestos.

COCAÍNA

Produce vómitos, diarrea, excitabilidad, taquicardia e hipertensión en lactantes de madres consumidoras.

HEROÍNA

Se concentra más del doble en la leche que en el plasma y se excreta en cantidad suficiente para producir adicción en el lactante.

METADONA

El paso a la leche es mínimo; en dosis de hasta 20 mg diarios es compatible con la lactancia. Dosis más altas pueden ocasionar síndrome de abstinencia de inicio lento (de 2 a 6 semanas) al suspender la lactancia (23-27).

BIBLIOGRAFÍA

- Buhimschi CS, Weiner CP.** Medications in pregnancy and lactation: part 2. *Teratology. Obstet Gynecol.* 2009; 113: 417-32.
- CGDUP medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study.** *Int J Gynecol Obstet.* 1992; 39: 185-96.
- Splinter M, Nightingale B, Sawgraves R, Rayburn W.** Medication use during pregnancy by women delivering at a tertiary university hospital. *South Med J.* 1997; 90: 498-502.
- Bertis B.** Pharmacokinetics during pregnancy: evidence-based maternal dose formulation. *Obstet Gynecol.* 1999; 93 (5 Pt 2): 858-68.
- Cabañas MJ, Longoni M, Corominas N, Sarobe C, Yurrebaso MJ, Aguirrezábal A.** *Farmacía hospitalaria.* 3.ª ed. Doyma: Barcelona; 2002.
- Ostrea E, Mataring JB, Silvestres MA.** Drugs that affect the fetus and newborn infant via the placenta or breast milk. *Pediatr Clin N Am.* 2004; 51: 539-79.
- Webster WS, Freeman JA.** Is this drug safe in pregnancy? *Reproductive toxicology.* 2001; 619-29.
- Holmes LB.** Human teratogens: Update 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2011; 91:1-7.
- Buhimschi CS, Weiner CP.** Medications in pregnancy and lactation: part 1. *Teratology. Obstet Gynecol.* 2009; 113: 166-88. Review. Erratum en: *Obstet Gynecol.* 2009; 113: 1377.
- Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EMJ, Gonzales O.** A Comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1134-8.
- Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL (eds.).** *Obstetricia.* Marbán Libros: Madrid; 2004.
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A.** *Farmacología humana.* 5.ª ed. Elsevier: Barcelona; 2008.
- Rayburn WF, Amanze AC.** Prescribing drugs safely during pregnancy. *Med Clin N Am.* 2008; 92:1227-37.
- Koren G, Pastuszak A, Ito S.** *Drugs in pregnancy.* N Engl J Med. 1998; 1228-37.
- Addis A, Magrini N, Mastroiacovo P.** Drug use during pregnancy. *The Lancet.* 2001; 357: 800.
- Pérez-Landeiro A, Allende Bandrés A, Agustín Fernández MJ, Palomo Palomo P.** *Teratogénesis: clasificaciones.* *Farm Hosp.* 2002; 26: 171-7.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ.** *Fármacos durante el embarazo y la lactancia.* 8.ª ed.: Lippincott-Williams Wilkins: Barcelona; 2009.
- Rayburn W, Amanze A.** Prescribing medications safely during pregnancy. *Med Clin N Am.* 2008; 92: 1227-37.
- Api O, Carvalho JS.** Fetal dysrhythmias. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22: 31-48.
- Escuela Andaluza de Salud Pública.** *Medicamentos y lactancia. [Monografía en internet]. CADIME: Grana-*

da; 2001. [Acceso el 1 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.easp.es/cadime>.

21. Anderson PO. Drug use during breast-feeding. *Clinical Pharmacy*. 1991; 10: 594-624.

22. Spencer JP, González LG, Barnhart DJ. Medications in the breast-feeding mother. *American Family Physician*. 2001; 64: 119-25.

23. Nice FJ, DeEugenio D, DiMino TA, Freeny IC, Rovnack MB, Gromelski JS. Medications and breast-feeding: a guide for pharmacists, pharmacy technicians, and other healthcare professionals. Part I. *J Pharm Technol*. 2004; 20: 17-27.

24. Nice FJ, DeEugenio D, DiMino TA, Freeny IC, Rovnack MB, Gromelski JS. Medications and breast-feeding: a guide for pharmacists, pharmacy technicians, and

other healthcare professionals. Part II. *J Pharm Technol*. 2004; 20: 85-95.

25. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med*. 2000; 343: 118-26.

26. Lactancia materna, medicamentos, plantas, tóxicos y enfermedades. [Base de datos en internet]. Servicio de Pediatría. Hospital de Denia. [Actualizada el 20 de marzo de 2011; acceso el 1 de marzo de 2011]. Disponible en: <http://www.e-lactancia.org>.

27. Gómez Papí A, Paricio Talayero J, Ciosa Monasteroli R. Fármacos y Lactancia Materna. [Monografía en internet]. 2.ª ed. Comité de la lactancia materna. Asociación Española de Pediatría. 2008. [Acceso el 4 de abril de 2011]. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatalogia>.