



Medicamentos y lactancia materna

JOSE MARIA PARICIO TALAYERO^a, N. MARTA DÍAZ-GÓMEZ^b, LEONARDO LANDA RIVERA^c, MARTA SÁNCHEZ PALOMARES^d Y LOURDES ESCRIVÁ CHOLBI^e

^aServicio de Pediatría. Hospital de Alcoi. Alicante. España.

^bServicio de Pediatría. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de la Laguna. Tenerife. Coordinadora del Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. España.

^cServicio de Pediatría. Hospital Marina Baixa de Villajoyosa. Alicante. España.

^dServicio de Pediatría. Centro de Salud de Gata. Alicante. España.

^eServicio de Pediatría. Hospital de Denia. Denia. Alicante. España.

jmnt1789@gmail.com; nmdiaz@ull.es; jllandar@gmail.com; sanchezpalomaresmarta@gmail.com; lureschol@hotmail.com

Puntos clave

- Pocas enfermedades maternas requieren tratamiento con fármacos que contraindiquen la lactancia.
- Los beneficios de la lactancia materna sobrepasan los posibles riesgos de la exposición a través de la leche materna de la mayoría de agentes terapéuticos.
- La dosis que recibe el lactante se puede calcular multiplicando la concentración del fármaco en la leche materna por la ingesta diaria de leche, que se puede asumir como 150 ml/kg peso corporal.
- En general, un fármaco se considera seguro durante la lactancia cuando la dosis que recibe el lactante es inferior al 10% de la dosis habitual recomendada para ese medicamento.
- El empleo de medicamentos de vida media corta durante la lactancia comporta menor riesgo.

Introducción

Los beneficios de la lactancia materna para el lactante y la madre, su familia, el sistema sanitario y la sociedad están bien documentados¹⁻⁵. Contraindicarla sin motivo justificado establece riesgos innecesarios para la salud y frustra el deseo de lactar de una madre.

Cada vez más mujeres amamantan y durante más tiempo. Más del 90% de ellas toman medicamentos durante el periodo de lactancia y el temor a efectos secundarios en el lactante es causa frecuente de supresión de la lactancia⁶⁻⁹.

Desaconsejar la lactancia debe basarse en el principio científico del riesgo comprobado que un fármaco tenga en la salud del lactante o de la madre y no en información no referenciada o en prejuicios clínicos.

En la práctica, son muy pocos los fármacos que contraindican la lactancia (tabla 1). Los profesionales sanitarios, con conocimientos básicos de farmacocinética y utilizando buenas guías, podemos asesorar adecuadamente a mujeres que lactan y que deben tomar medicamentos o realizarse exploraciones complementarias.

Exponemos aquí esos conocimientos y los recursos de que disponemos.

Fármacos y leche materna. Datos teóricos farmacocinéticos^{6,8-11}

Para que una sustancia tomada por la madre pueda llegar a afectar al lactante o a la lactancia debe, o bien interferir con la producción láctea, o bien llegar a la leche a partir del plasma sanguíneo materno.

Algunos medicamentos pueden disminuir la producción láctea por inhibición de la prolactina: alcaloides del ergot, estrógenos, anticolinérgicos (antiespasmódicos o antihistamínicos de primera generación), el uso prolongado de diuréticos, especialmente tiazídicos, el abuso de pseudoefedrina, gonadotropinas, antiparkinsonianos precursores de la dopamina y prostaglandinas en la primera semana posparto¹¹⁻¹⁴.

Los medicamentos alcanzan el torrente circulatorio de la madre generalmente a partir de absorción intestinal o por inyección parenteral. Esto no sucede con medicamentos de uso tópico. Aplicados sobre la piel, la mayoría de las sustancias alcanzan niveles pequeños en la dermis y el tejido celular subcutáneo, pero insignificantes o nulos en plasma sanguíneo¹⁵. Medicamentos de aplicación óptica no tiene absorción sistémica y muy escasa los de aplicación oftálmica. Muchos fármacos de administración parenteral y algunas de administración oral no se absorben en el intestino, como es el caso de muchos antiácidos, laxantes y antiparasitarios¹⁶. Los medicamentos inhalados para tratamiento de asma y rinitis (broncodilatadores y corticoides) tienen una absorción sistémica no significativa¹⁷.

Tras la llegada a plasma, muchos medicamentos sufren una metabolización hepática y solo un porcentaje de lo administrado acaba llegando realmente a plasma; es lo que se conoce como biodisponibilidad del medicamento.

Una vez en el plasma, las diversas moléculas pueden atravesar el epitelio alveolar mamario, ya sea a través de las células cúbicas, o entre las mismas, y llegar a la leche. Este paso depende, en gran medida, del peso molecular, de la fijación a proteínas plasmáticas, de la liposolubilidad, del pH y grado de ionización y del volumen de distribución de la sustancia

Lectura rápida



La lactancia materna es fundamental para la salud de los niños y de las madres, en países industrializados y en desarrollo. La Organización Mundial de la Salud y numerosas sociedades científicas del mundo la recomiendan como alimentación exclusiva en los 6 primeros meses de vida y como complemento hasta los 2 años o más.

Más del 90% de las mujeres van a tomar medicamentos durante el puerperio o el periodo de lactancia. La posibilidad teórica de efectos secundarios en el lactante es un motivo de abandono de lactancia, ya sea por prescripción facultativa, o por temor de la propia madre.

Las indicaciones sobre compatibilidad de los medicamentos con la lactancia, elaboradas por la industria farmacéutica y plasmadas en la ficha técnica y el prospecto del medicamento, no deben ser la única fuente de información. Muchas veces esas indicaciones no se sustentan en datos científicamente contrastados y obvian los beneficios de la lactancia materna para la salud de la madre y el lactante.



Tabla 1. Fármacos contraindicados y fármacos a tomar con precaución en la lactancia

Fármacos contraindicados en la lactancia	
Anticoagulantes	Fenindiona
Cardiovasculares	Amiodarona (por el yodo ^a)
	Derivados del ergot (inhiben prolactina): ergotamina
Ginecológicos	Derivados del ergot: bromocriptina, cabergolina y lisurida
Antineoplásicos	
Psicofármacos	Anfetaminas
Yoduros, incluso tópicos ^a	
Drogas de abuso social	Anfetamina, cocaína, fenciclidina, heroína, LSD, marihuana
Reductores colesterol	Estatinas
Fármacos a tomar con precaución en la lactancia	
Antibióticos y antiinfecciosos	Amantadina (RL), cloranfenicol (H) clindamicina (G), lindano (H)
Antiepilépticos	Fenobarbital, primidona (S)
Antihistamínicos	Evitar los de primera generación (S, RL)
Antiinflamatorios	Sales de oro (O)
Cardiovasculares	Reserpina (S)
Betabloqueantes (CV)	Elegir labetalol, oxprenolol, propranolol o metoprolol
Vasodilatadores antiadrenérgicos (CV)	Elegir metildopa o hidralazina
Descongestivos nasales (CV, I)	
Diuréticos	Tiazidas (RL)
Drogas sociales	Alcohol (S), cafeína (I), tabaco (I)
Endocrinológicos	Algunos antidiabéticos orales Estrógenos (RL)
Gastrointestinales	Laxantes «activos» (G)
Inmunosupresores (H)	Elegir ciclosporina o azatioprina
Psicofármacos	
Antipsicóticos	Fenotiazinas (clorpromacina) (S) Litio (CV, S): requiere control clínico y analítico del lactante
Benzodiacepinas (S)	Elegir lorazepam como ansiolítico
Antidepresivos	Doxepina (S, CV), nefazodona (S, CV) (elegir sertralina, paroxetina o fluoxetina)
Otros	Codeína (S)

Mayor precaución en madres con insuficiencia renal, en prematuros y en periodo neonatal.

Consultar medicamentos prohibidos en niños con déficit de glucosa-6-fosfato-DH.

Posibles efectos a observar: CV, G, H, I, O, RL y S.

CV: cardiovasculares; G: gastrointestinales; H: hematológicos; I: irritabilidad-insomnio; O: otros; RL: reducción láctea; S: sedación.

^a El yodo es perjudicial en exceso y estos medicamentos contienen yodo en grandes cantidades, pero durante el embarazo y lactancia las mujeres pueden tomar un suplemento de 200 microgramos de yoduro potásico, además de consumir pescado y sal yodada.

en cuestión. Moléculas con pesos moleculares menores de 200 daltons atraviesan bien el epitelio alveolar, a partir de 500 empiezan a tener problemas y por encima de 1.000

daltons se considera prácticamente imposible que puedan llegar a leche. Las moléculas que tienen una elevada fijación a proteínas plasmáticas, superior al 85-90%, tienen difi-

cultades para llegar a leche. El aumento de la ionización y la menor liposolubilidad consecuente de las sustancias ácidas en un plasma discretamente menos ácido (pH 7,4) que la leche (pH 7,1-7,2) dificulta su paso a leche porque las barreras celulares son más permeables a formas no ionizadas más liposolubles. Finalmente, volúmenes de distribución elevados se acompañan de menor paso a leche.

Cuando el lactante toma leche en la que hay una determinada cantidad del fármaco tomado por la madre, debe aún absorberlo en su intestino para que llegue a su circulación. Las sustancias de índole proteica (algunas hormonas, inmunoglobulinas, vacunas, etc.) y ciertos medicamentos que precisan recubrimiento entérico para absorberse, como el omeprazol, cuando llegan a la leche de la madre, carecen de él y son destruidos en el estómago del lactante. Los medicamentos con forma única de administración parenteral lo son por tener biodisponibilidad oral nula; es el caso de los aminoglucósidos, por ejemplo, que como mucho provocarán disbacteriosis intestinal sin pasar a sangre del lactante. Ciertos antibacterianos, como las tetraciclinas y las quinolonas, llegan a la leche en cantidad pequeña y que deja de ser significativa al quelarse con el calcio de la leche y no ser absorbidos por el lactante¹⁸.

Muchos medicamentos que llegan a leche no solo lo hacen en cantidad pequeña, poco o nada significativa clínicamente, sino que además sus efectos secundarios son mínimos. Si son de uso habitual en Pediatría y, mejor aún, en lactantes pequeños o Neonatología, no causarán problema por recibirlos a dosis subterapéuticas a través de la leche de la madre.

Fármacos y leche materna. Datos conocidos^{9,19,20}

Cuando hay publicaciones que informan de la cantidad excretada en leche materna de un medicamento, podemos saber la dosis que recibe un lactante que toma esa leche teniendo en cuenta la concentración del fármaco en leche materna y asumiendo una ingestión diaria de 150 ml de leche por kilogramo de peso corporal. Así, multiplicando los miligramos de una sustancia que hay en cada mililitro de leche materna por 150, obtendremos la dosis en mg/kg/día que recibe el lactante.

Se considera seguro cuando la dosis recibida es inferior al 10% de la dosis habitual recomendada para ese medicamento. Si el medi-

camento no es de uso pediátrico, la comparación se hace con la dosis habitual materna ajustada en mg/kg/día asumiendo un peso medio materno de 60 kg.

Consideraciones farmacocinéticas y de metabolismo

Diversos factores matizan los datos expuestos hasta ahora. El periodo neonatal y la prematuridad⁶ implican mayor riesgo por la peor capacidad de metabolización hepática y el menor aclaramiento renal propio de este periodo. No es lo mismo un lactante pequeño, que depende exclusivamente de la leche de su madre, que uno mayor con diversificación alimentaria. Determinadas anomalías metabólicas (déficit de glucosa 6PD, madres que metabolizan de forma rápida la codeína) pueden hacer que un medicamento tenga más riesgo de causar problemas. Es de menos riesgo la utilización puntual o aguda de una medicación que su uso crónico. Son preferibles los medicamentos de vida media corta.

Exploraciones radiológicas

Las radiografías, tomografías computarizadas y resonancias magnéticas, con o sin contrastes (contrastos yodados o compuestos de gadolinio), son compatibles con la lactancia. Las exploraciones con contraste radiactivos (gammagrafías) obligan a suspender la lactancia durante el tiempo que dure el radionúclido en el cuerpo de la madre y su periodo de semidesintegración (tabla 2), extrayendo la leche para desecharla. Es aconsejable acumular reservas de leche extraída previamente para administrarla al bebé durante ese periodo^{8,11}.

Dónde consultar

Aunque algunos laboratorios farmacéuticos están haciendo un esfuerzo para informar vez a vez sobre la compatibilidad de medicamentos en la lactancia, en sus fichas técnicas, en especial desde las últimas recomendaciones de la Food and Drug Administration²¹, aún no es la tónica habitual.

Normalmente, ni el prospecto ni la ficha técnica ni el Vademecum nos van a ser de utilidad. Podemos obtener información fidedigna de 3 maneras:

Lectura rápida



En general, los beneficios de la lactancia materna son superiores a los posibles riesgos de la exposición a través de la leche materna de la mayoría de fármacos. Explorando la posibilidad de una alternativa terapéutica, existen pocas enfermedades maternas cuyo tratamiento contraindique de modo absoluto la lactancia.

Para que un medicamento tomado por la madre pueda afectar al lactante, debe antes haberlo excretado el lactocito (célula cúbica del epitelio alveolar mamario) en la leche materna, a partir del plasma sanguíneo.

El lactocito tiene dificultades para excretar en la leche materna sustancias que circulan en el plasma ligadas a proteínas (> 90%) o tienen pesos moleculares altos (> 1.000 daltons) o son poco liposolubles por su carácter más ácido y estar muy ionizadas. Volúmenes de distribución (Vd) elevados se acompañan de menor paso en la leche por haber difundido a líquido intersticial (Vd > 12 l) o al interior de las células (Vd > 40 l), mientras que Vd bajos (< 3 l) indican que el fármaco está en el plasma sanguíneo.



Lectura rápida



Los medicamentos de uso tópico no llegan, o lo hacen de forma insignificante, al plasma materno y no pueden afectar al lactante.

Las sustancias que tienen baja biodisponibilidad oral, aunque hayan llegado a la leche, quedan retenidas en el intestino del lactante, no alcanzando la circulación plasmática y teniendo, como mucho, efectos locales gastrointestinales. Esto es matizable en el caso de prematuros y en el periodo neonatal inmediato, circunstancias en las que la permeabilidad intestinal está aumentada.

Si la medicación prescrita a la madre es de uso habitual en Pediatría y, más aún, en Neonatología, el riesgo para el lactante de tomarla en cantidades subterapéuticas a través de la leche materna, va a ser insignificante.

Cuando se conoce la concentración que un medicamento alcanza en la leche, podemos calcular la *dosis teórica* diaria que recibe el lactante multiplicando dicha concentración por la ingesta teórica de leche, que se asume como un promedio de 150 ml por kg de peso corporal y día.

Tabla 2. Tiempos de espera para amamantar tras exploraciones con radiofármacos

Radiofármaco	Tiempo de espera recomendado
Cobre-64	50 h
Fludesoxiglucosa 18F, flúor 18 (Fluotracer, Fluorscan)	24 h
Galio-67 citrato	
7 Mbq (0,2 mCi)	1 semana
50 Mbq (1,3 mCi)	2 semanas
150 Mbq (4,0 mCi)	4 semanas
Indio-111, IN-111M, satumomab pendetido (OncoScint CR 103)	24 h
Con dosis de 20 Mbq (0,5mCi)	1 semana
Sodio radiactivo	16 días
Talio-201	2 semanas
Tecnecio TC-99M	De 6 a < 24 h
Xenón-133, xenón-127	Pocos minutos
Yodo	
123	36 h
125	12 días
131	14 días
Yodo-hipurato-sódico I-123, I-131 (Hipuran)	24 h

Intentar emplear el radionúclido de vida media más corta. Asesorarse con el radiólogo.

Almacenar leche extraída previamente para darla tras la exploración.

Extraerse la leche el tiempo indicado, desechándola.

El yodo-131 y el estroncio-89M empleados para tratamientos obligan a suspender la lactancia.

1. En la página PubMed de la US National Library of Medicine (www.pubmed.com) con la estrategia de búsqueda (*breastfeeding or breast feeding or milk or lactation or colostrum or prolactin*) and *fármaco*, siendo *fármaco* el nombre en inglés del fármaco a investigar. Obtendremos los resúmenes y eventualmente el texto completo de las publicaciones que hay acerca de ese medicamento en relación con la lactancia materna. Puede ser interesante realizar la búsqueda *fármaco (nombre del principio activo) and pharmacokinetics*.
2. En la página Drugs and Lactation Database (LactMed) de la US National Library of Medicine (<http://toxnet.nlm.nih.gov/html/LACT.htm>). Haciendo directamente una búsqueda del medicamento en inglés, obtenemos las referencias bibliográficas y el comentario razonado de los datos más relevantes de las mismas.
3. En la página de Compatibilidad de fármacos con la lactancia (<http://www.e-lactancia.org/>) de la Asociación para la Promoción e Investigación en Lactancia Materna (API-LAM) (<http://apilam.org/>). En esta página, basada en trabajos publicados, obtenemos directamente una ficha con la clasificación de riesgo del fármaco consultado, junto con un comentario-resumen breve de la bibliografía

al respecto, el grupo terapéutico del fármaco, sus marcas más habituales, las alternativas más seguras posibles, los datos farmacocinéticos disponibles (peso molecular, porcentaje de fijación a proteínas plasmáticas, índice leche/plasma, volumen de distribución, tiempo máximo, semivida de eliminación, dosis teórica recibida y relativa respecto a madre o habitual pediátrica) y el listado de referencias bibliográficas con acceso al resumen o texto completo. Se trata de una página en español (con versión inglesa también), que permite una consulta rápida y que ofrece la posibilidad de profundizar, valorando la farmacocinética y leyendo la bibliografía. Es de uso gratuito y compatible con todos los sistemas operativos de ordenadores, tabletas y teléfonos móviles. Ha tenido una buena acogida por la Academy of Breastfeeding Medicine²² y está avalada por el comité de lactancia materna de la Asociación Española de Pediatría y la IHAN España, entre otros organismos sanitarios.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía



- Importante
- Muy importante
- Epidemiología
- Metanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. ●● Leon-Cava N, Lutter Ch, Ross J, Martin L. Cuantificación de los beneficios de la lactancia materna: reseña de la evidencia. Organización Panamericana de la Salud, 2002. Disponible en: http://www.paho.org/Spanish/HPP/HPN/Benefits_of_BF.htm
2. ●● Horta BL, Bahl R, Martín JC, Victora CG. Evidence on the long-term effects of breastfeeding: systematic reviews and meta-analyses. World Health Organization, 2007. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43623/1/9789241595230_eng.pdf?ua=1
3. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. Agency for Healthcare Quality and Research. U.S. Department of Health and Human Services. Evid Rep Technol Assess (Full Rep). 2007;153:1-186. Disponible en: <http://archive.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/brfout/brfout.pdf>
4. ●● Weimer J. The economic benefits of breastfeeding: A review and analysis. Food and Rural Economics Division. Economic Research Service. US Department of Agriculture, 2001. Food Assistance and Nutrition Research. Report N.º 13 (FANRR-13). Disponible en: <http://www.ers.usda.gov/publications/fanrr-food-assistance-nutrition-research-program/fanrr13.aspx#U2OBCVcmRBY>
5. ● Comité de Lactancia Materna de la Asociación Española de Pediatría. Informe técnico sobre la lactancia materna en España. An Esp Pediatr. 1999;50:333-40.
6. Berlin CM, Briggs GG. Drugs and chemicals in human milk. Semin Fetal Neonatal Med. 2005;10:149-59.
7. Eidelman AI, Schanler RJ, Johnston M, Landers S, Noble L, Szucs K, et al. American Academy of Pediatrics. Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2012;129:e827-41.
8. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics. 2001;108:776-89.
9. ●● Rowe H, Baker T, Hale TW. Maternal medication, drug use, and breastfeeding. Pediatr Clin North Am. 2013;60:275-94.
10. Varalda A, Coscia A, di Nicola P, Sabatino G, Rovelli I, Giuliani F, et al. Medication and breastfeeding. J Biol Regul Homeost Agents. 2012;26 3 Suppl:1-4.
11. ●● Sachs HC; Committee On Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. Pediatrics. 2013;132:e796-809.
12. ● World Health Organization, UNICEF. Breastfeeding and maternal medication. Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. World Health Organization. Geneva, 2002. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/55732.pdf?ua=1>
13. Ghanem FA, Movahed A. Use of antihypertensive drugs during pregnancy and lactation. Cardiovasc Ther. 2008;26:38-49.
14. Aljazzaf K, Hale TW, Ilett KF, Hartmann PE, Mitoulas LR, Kristensen JH, et al. Pseudoephedrine: effects on milk production in women and estimation of infant exposure via breastmilk. Br J Clin Pharmacol. 2003;56:18-24.
15. ● Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. J Am Acad Dermatol. 2014;70:417.e1-10.
16. Abdel-tawab AM, Bradley M, Ghazaly EA, Horton J, el-Setouhy M. Albendazole and its metabolites in the breast milk of lactating women following a single oral dose of albendazole. Br J Clin Pharmacol. 2009;68:737-42.
17. (Revisión sistemática) Busse WW. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) Expert Panel Report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment-2004 update. J Allergy Clin Immunol. 2005;115:34-46.
18. ● Hernández-Aguilar MT, Paricio JM, Pemán J, Sánchez Palomares M, Beseler Soto B, Benlloch Muncharaz MJ. Uso de antibióticos y lactancia materna. Rev Esp Quimioter. 2009;22:180-9.
19. Ziska DS, Ziska SE. Drugs and breastfeeding: an updated guide to pharmacotherapeutic options. Drug Topics. 2000;144:107-16.
20. Begg EJ, Duffull SB, Hackett LP, Ilett KF. Studying drugs in human milk: time to unify the approach. J Hum Lact. 2002;18:323-32.
21. ● US Department of Health and Human Service. Food and Drug Administration. Draft guidance for industry: clinical lactation studies — study design, data analysis, and recommendations for labeling. Clinical Pharmacology, 2005. Disponible en: www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm127505
22. Eglash A. Website Reviews. www.e-lactancia.org. Breastfeeding Medicine. 2006;1:122-3.

Bibliografía recomendada

American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics. 2001;108:776-89.

En esta revisión del 2001, el Comité de Medicamentos de la Academia Americana de Pediatría (AAP) incluye una tabla de «Medicación materna usualmente compatible con la lactancia», con 171 medicamentos, que ha salvado la lactancia de muchas mujeres, pues proporciona una información bien documentada sobre la inocuidad de la excreción de estos medicamentos en la leche humana.

Rowe H, Baker T, Hale TW. Maternal medication, drug use, and breastfeeding. Pediatr Clin North Am. 2013;60:275-94.

En este artículo se insiste en la farmacocinética del medicamento como base para comprender el riesgo en la lactancia y el lactante, y se señala la importancia del concepto de dosis relativa tomada por el lactante.

Sachs HC; Committee On Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. Pediatrics. 2013;132:e796-809.

El Comité de Medicamentos de la AAP, en esta nueva revisión recomienda la base de datos Lactmed y señala que la Food and Drug Administration está exigiendo datos publicados, para hacer una recomendación sobre lactancia en los prospectos de medicamentos. Repasan las drogas de abuso (incompatibles, salvo el tabaco) y los analgésicos, con especial atención a la codeína, que ha causado accidentes graves en personas metabolizadoras rápidas de codeína a morfina.