

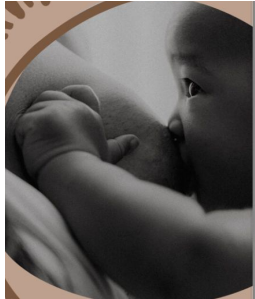
CURSO DE LACTANCIA Y LECHE HUMANA PARA POSGRADOS



Medicamentos y lactancia
Dra. Stephanie Viroga

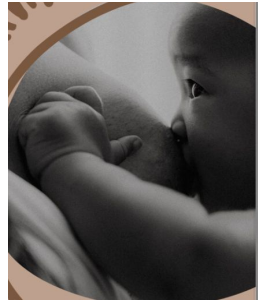
Medicamento

Toda preparación o producto farmacéutico empleado para la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de una enfermedad o estado patológico, o para modificar sistemas fisiológicos en beneficio de la persona a quien se le administra





*“no deben usarse
medicamentos en el embarazo y la
lactancia ”*



FIGURE

Most women take 1 or more medications during pregnancy and lactation

~60%

of pregnant women take one or more prescription medications for their pre-existing or pregnancy-induced conditions



~70%

of women who breastfeed and/or pump their milk take some form of medication or supplement during lactation



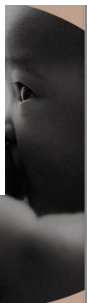
~90%

of clinically approved medications do not have appropriate drug labeling information for pregnant and lactating women



Most of the medications lack appropriate labeling information for pregnant women and lactating women.

Rev. Drug development research in pregnant and lactating women. Am J Obstet Gynecol 2021.



¿Quiénes pueden prescribir?

- Médicos,
- Odontólogos,
- Parteras (Ord. 1261/017)

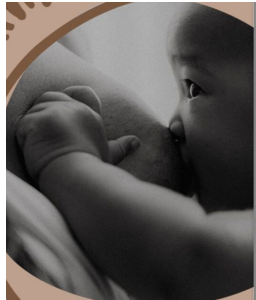


Prescripción razonada: pasos

- 1.- Definir problema (diagnóstico) del paciente.
- 2.- Establecer objetivo terapéutico.
- 3.- Elegir un tratamiento (eficacia, seguridad)
- 4.- Comenzar tratamiento (prescripción)
- 5.- Dar información e instrucciones claras.
- 6.- Evaluar resultados (monitorizar respuesta)
- 7.- Detener/cambiar/mantener tratamiento.



Guía de la buena prescripción <http://www.icf.uab.es/universidad/gbp/castella/gbp.pdf>



Reto en la lactancia :

Determinar si el uso de los medicamentos es seguro o no para el lactante

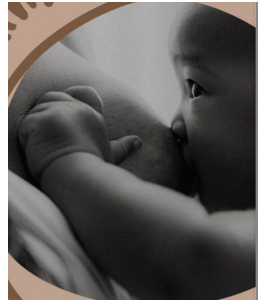
Beneficios
lactancia



Riesgo



“many mothers are inappropriately advised to discontinue breastfeeding or avoid taking essential medications because of fears of adverse effects on their infants.”



Muchos de los
medicamentos son
probablemente
seguros



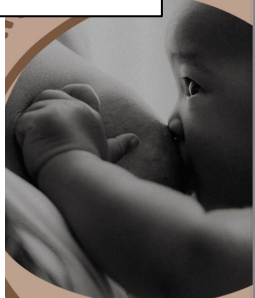
Evidencia limitada o
ausente

*"La ausencia de evidencia
no es evidencia de ausencia"*



Posibles errores:

- negar tratamientos maternos necesarios
- suspender lactancia
- exponer neonatos a graves consecuencias



Efectos en lactante

- Idiosincráticos
- Dosis dependientes

% de dosis materna diaria
(generalmente < 2%)

**Concentración
materna**

Pasaje por la leche



Acceso lactante y eliminación



Efectos dosis dependientes

Factores del medicamento

menor peso molecular
menor unión proteínas plasmáticas
mayor grado de lipofiliidad
bases débiles

Factores neonatales



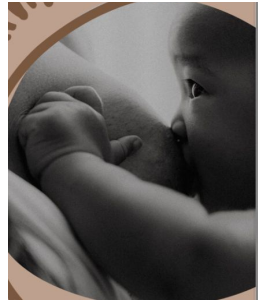
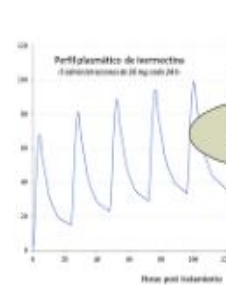
Farmacocinética y farmacodinamia

Farmacocinética materna

Factores maternos

Cambios fisiológicos

Posología



Modelos matemáticos: para estimar excreción en leche materna

Milk-to-(maternal) plasma drug concentration ratio

$$C_{\text{milk}}/C_{\text{plasma}}$$

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 MP no responde a la pregunta de cuánta exposición sistémica ocurrirá en el lactante. Por ejemplo, incluso si la proporción de MP 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



Dosis ingerida diaria neonatal

$$C_{\text{milk}} \times V_{\text{milk}}/\text{day}$$

relative infant dose (RID)

relative infant dose (RID)

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

(Comparar con las dosis terapéutica habitual)

Relative infant dose (RID)

Menor 10% considerado seguro

Excepciones :

- medicamentos amplio espectro terapéutico. Por ejemplo, las dosis terapéuticas pueden abarcar un rango de 10 veces o más en una dosis materna alta (p. ej., 10 veces mayor que la dosis terapéutica baja), una RID aceptable del 5 % puede significar que una dosis infantil absoluta estimada a través de la leche es tan alto como el 50% de la terapia más baja dosis terapéutica..
- 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.
- baja exposición puede tener importantes consecuencias (recién nacidos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que pueden desarrollar hemólisis significativa con limitada exposición a medicamentos)



Incluso la absorción neonatal no se conoce totalmente

Farmacocinética

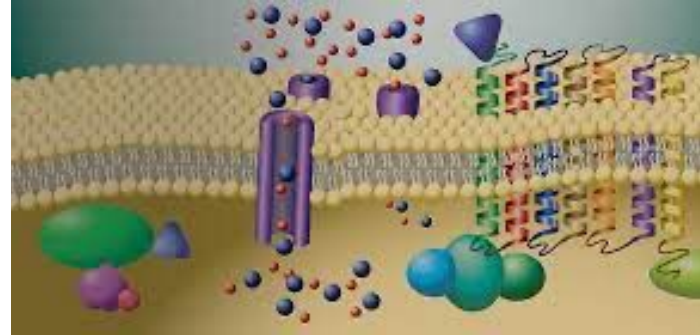
Farmacocinética del neonato



Farmacodinamia neonatal

Mecanismo de acción

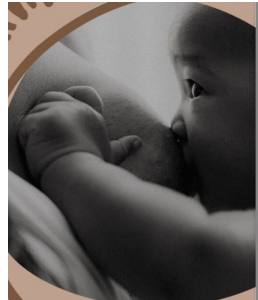
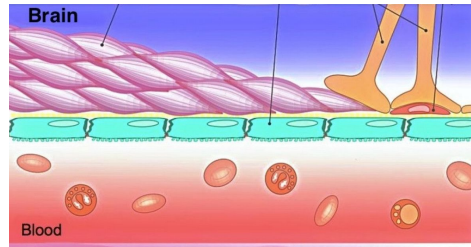
Efectos farmacológicos

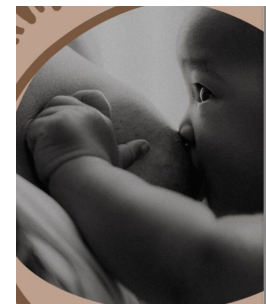
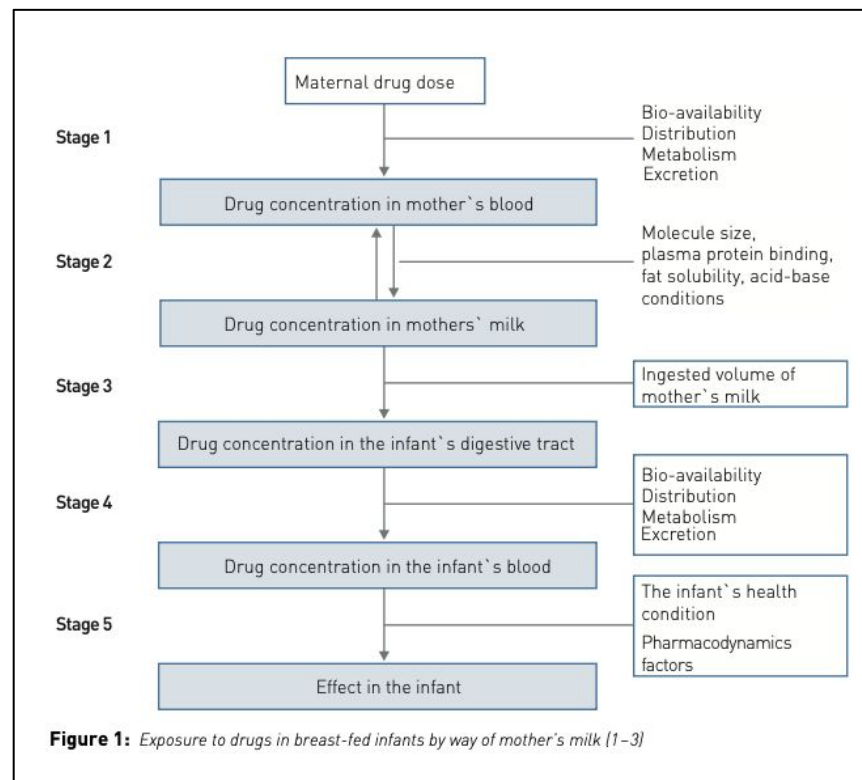


Cambios
según
edad

Expresión receptorial
Afinidad receptorial
Regulación receptores
Cadenas de segundos mensajeros

Mayor neurotoxicidad





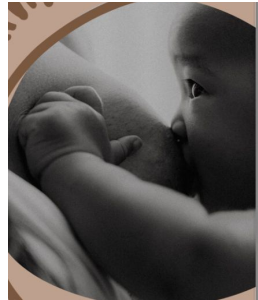


¿Cuáles medicamentos SI y
cuáles NO durante la lactancia ?



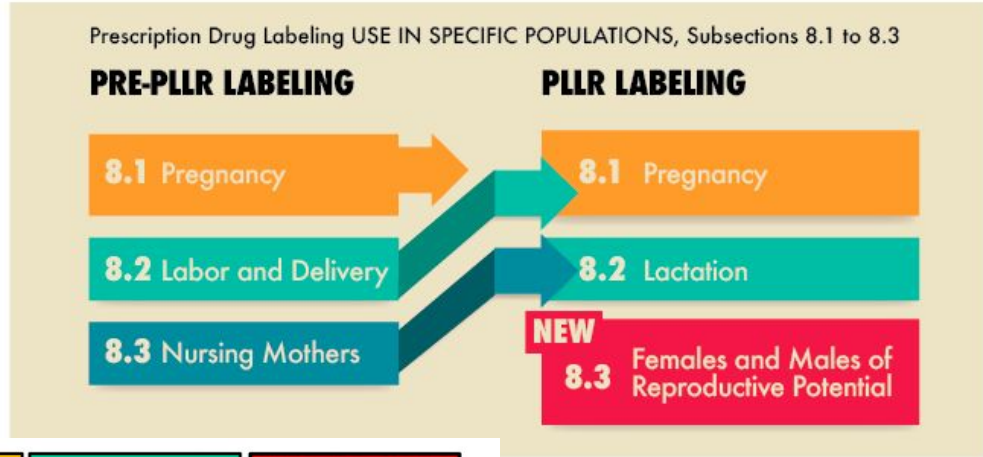
Con excepción de compuestos
radioactivos que requieren
cesación de la lactancia,
buscar información en cada
situación particular

No hay listado



¿Dónde buscar información ?

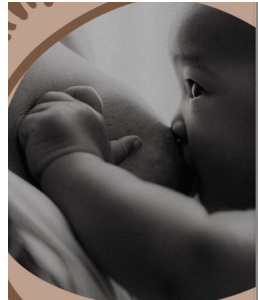
Fichas técnicas



Prospectos

8.1 Pregnancy	8.2 Lactation	8.3 Females and Males of Reproductive Potential
• Pregnancy Registry • Risk Summary • Clinical Considerations • Data	• Risk Summary • Clinical Considerations • Data	• Pregnancy Testing • Contraception • Infertility

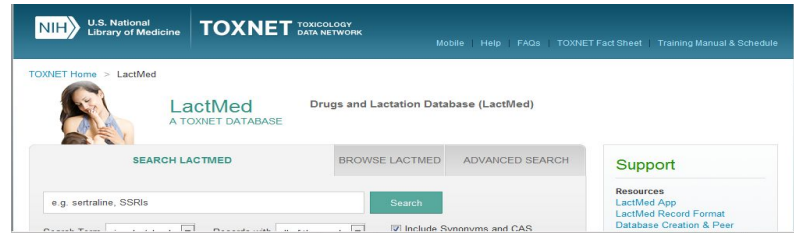
Figure 1. Overview of US Pregnancy and Lactation Labeling.



¿Dónde buscar información ?

Páginas Web

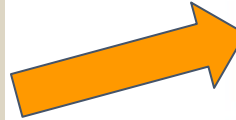
- LactMed :<http://toxnet.nlm.nih.gov>
- e lactancia: <http://e-lactancia.org/>



The screenshot shows the e-lactancia website interface with a search bar at the top and a 'DONA AHORA' button. Below the search bar is a section titled 'Leyenda de riesgos' (Risk Legend) with four color-coded boxes: Nivel 0 (green), Nivel 1 (orange), Nivel 2 (dark orange), and Nivel 3 (red). Each box contains a description of the risk level. To the right of the risk legend is a button labeled 'HAZ UN DONATIVO' (Make a donation) with a subtext 'Si esta información te ha sido de ayuda' (If this information has been helpful to you). Below the risk legend are three sections: 'Otros nombres' (Other names) showing 'Ibuprofeno' and its Greek name 'ΙΒΟΥΠΡΟΦΕΝ', 'Marcas comerciales' (Commercial brands) listing 'Principales marcas comerciales de diversos países que contienen' (Main commercial brands of various countries that contain), and 'Grupo' (Group) stating 'Ibuprofeno pertenece a la siguiente familia o grupo:' (Ibuprofen belongs to the following family or group:).

¿Dónde buscar información ?

Centros de
Información de
medicamentos



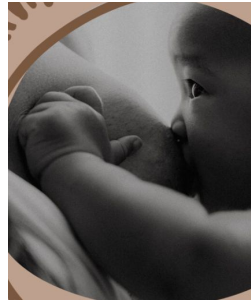
HACER
UNA
CONSULTA



INFORME DE
CONSULTAS
PREVIAS



MEDICAMENTOS
Y EMBARAZO



¿Cuáles medicamentos SI y cuáles
NO durante la lactancia ?

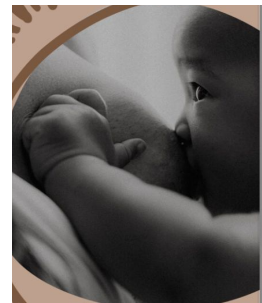


..... esperando respuestas





Algunos Ejemplos



Analgésicos

Paracetamol y AINEs

Tramadol

Riesgo muy bajo

Seguro. Compatible. Mínimo riesgo para la lactancia y el lactante.

Codeína

Riesgo alto

Poco seguro. Valorar todos los datos. Usar alternativa más segura o interrumpir lactancia 3 a 7 T ½ (semividas de eliminación). Lea el Comentario.

Morfina

Riesgo bajo

Bastante seguro. Probablemente compatible. Riesgo leve o poco probable. Lea el Comentario.



Pretérminos



Codeína

Action	Advantages	Disadvantages
Avoid codeine when breastfeeding; use paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs	Avoids potential neonatal toxicity	Potential uncontrolled maternal pain
Avoid high-dose codeine (240 mg daily) for more than a few days	Minimises potential neonatal toxicity	Suboptimal maternal pain control Dose may still be too high a dose for ultra-rapid metabolisers
Avoid breastfeeding when taking codeine	Avoids potential neonatal toxicity	Loss of the benefits of breastfeeding
Inform and monitor mother and baby for signs of opioid toxicity	Ability to intervene early and prevent serious toxicity	Parental anxiety and false positive identification of toxicity
Genotype mother for CYP2D6	Predicts mothers at risk of producing excess of morphine	Expensive Not presently routine

Table: Clinical strategies to manage breastfeeding while on codeine

Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. Lancet. 2006 Aug 19;368(9536):704. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69255-6. PMID: 16920476.



Relajantes musculares

Orfenadrina

Riesgo bajo

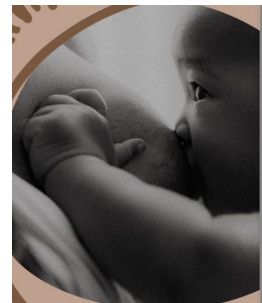
Bastante seguro.
Probablemente compatible.
Riesgo leve o poco probable. Lea el Comentario.

Tizanidina

Riesgo alto

Poco seguro. Valorar todos los datos. Usar alternativa más segura o interrumpir lactancia 3 a 7 T ½ (semividas de eliminación). Lea el Comentario.

A fecha de última actualización no encontramos datos publicados sobre su excreción en leche materna. Sus datos farmacocinéticos: bajo peso molecular, elevada liposolubilidad, hacen probable el paso a leche en cantidad que podría ser significativa. Durante la lactancia parece prudente evitarlo o hacer un uso muy esporádico y limitado a dosis mínimas suficientes, vigilando

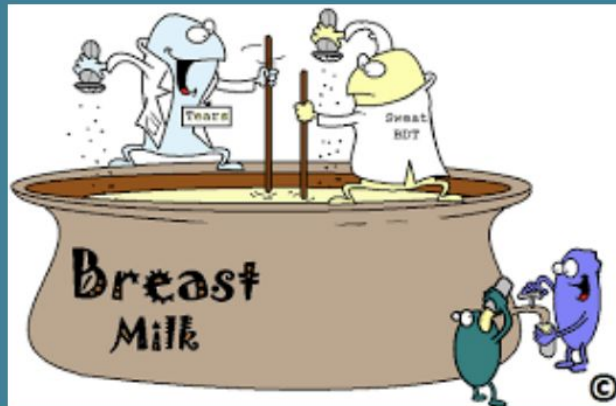


Antibióticos

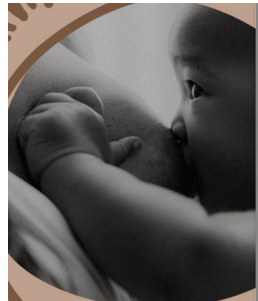
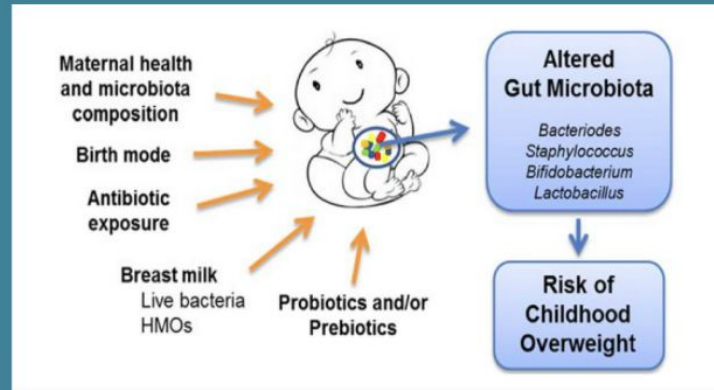
Mayoría de los antibióticos se pueden utilizar



Diarrea lactante



Germ free milk is not good medicine



Benzodiacepinas

Lorazepam

Riesgo muy bajo

Seguro. Compatible. Mínimo riesgo para la lactancia y el lactante.

Diazepam

Riesgo bajo

Bastante seguro. Probablemente compatible. Riesgo leve o poco probable. Lea el Comentario.

Mayor vida media mayor riesgo de sedación lactante

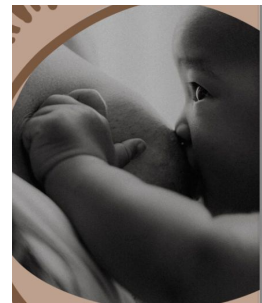


Antidepressivos

Amitriptyline	1.0–2.8	Safe. Observe infant for sedation
Bupropion	0.1–1.9	Compatible. Do not use in patients subject to seizures
Citalopram, escitalopram	3.56–5.37	Caution, somnolence reported
Desipramine	0.3–0.9	Compatible. Observe for sedation
Doxepin	0.3	Metabolite accumulation in milk. Respiratory arrest and sedation reported
Fluoxetine	1.6–14.6	Probably safe. Avoid high maternal dose in early postpartum period
Paroxetine	1.2–2.8	Compatible
Sertraline	0.4–2.2	Compatible, and the preferred selective serotonin reuptake inhibitors
Venlafaxine	6.8–8.1	Probably safe, relatively high RID

Adapted from Hale's Medication and Mothers Milk 2019. Thomas W. Hale, PhD. Copyright 2018, Reproduced with the permission of Springer Publishing Company, LLC. ISBN: 9780826135582.

Datta et al. Clin Perinatol 46 (2019) 367–382



Anticonceptivos y lactancia

Etinilestradiol + Levonorgestrel

Compatibilidad probable

Bastante seguro. Efectos adversos leves o poco probables. Compatible en determinadas circunstancias. Seguimiento recomendado. Lea el Comentario.

Los anticonceptivos hormonales, tanto combinados como de solo progestágeno, **no alteran la composición de la leche**, ni en grasas, lactosa, proteínas o calorías.

No se han observado problemas clínicos ni de desarrollo físico o psicomotor, a corto y largo plazo, en lactantes cuyas madres tomaban AOC salvo algún caso publicado hace años de ginecomastia transitoria en lactantes

Durante la lactancia **son preferibles los anticonceptivos con sólo progestágeno** a los combinados con estrógeno y, en este caso, los de menor dosis de estrógeno.

El **ETINILESTRADIOL** es un estrógeno sintético de similar acción que el estradiol.

Sus datos farmacocinéticos (alto porcentaje de fijación a proteínas y muy amplio volumen de distribución) explican el **ínfimo o nulo paso a leche materna observado**

Hay pruebas de escasa calidad de que los estrógenos **pueden disminuir la producción de la leche materna o la duración de la lactancia**, en especial **si se administran durante las primeras semanas posparto** y a dosis iguales o superiores a 30 microgramos (0,03 mg) diarios



Anticonceptivos y lactancia

Pero.....No se recomienda indicar anticonceptivos con estrógenos en el puerperio inmediato
Aumento del riesgo de eventos tromboembólicos venosos
en las primeras semanas tras el parto.

Punto máximo TVP: las primeras 3 semanas postparto
(400 casos por 100,000 mujeres-año)

Guías internacionales : anticonceptivos combinados no e antes de las 4 a 6 semanas tras el parto



Dienogest

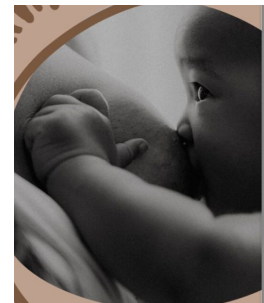
Compatibilidad probable

Bastante seguro. Efectos adversos leves o poco probables. Compatible en determinadas circunstancias. Seguimiento recomendado. Lea el Comentario.

Dienogest : progestágeno estructuralmente relacionado con la nortestosterona.

A fecha de última actualización no encontramos datos publicados sobre su excreción en leche materna.

Sus datos farmacocinéticos (alto porcentaje de fijación a proteínas plasmáticas y amplio volumen de distribución) hacen poco probable el paso a leche materna en cantidad clínicamente significativa



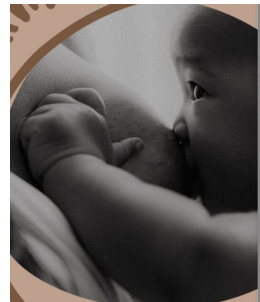
Desogestrel

Compatible

Producto seguro y / o la lactancia materna es la mejor opción.

Se excreta en leche materna en cantidad clínicamente no significativa (Bjarnadóttir 2001) y **no se han observado problemas en lactantes cuyas madres lo tomaban**, a excepción de dos casos de ginecomastia transitoria (Bjarnadóttir 2001) y un caso de hipertrichosis escrotal en un lactante de 4 meses cuya madre había recibido además tratamiento con otro progestágeno durante el embarazo. (Janus 2013)

El desogestrel no altera la cantidad o la composición de la leche ni el crecimiento y desarrollo de los lactantes



¿Qué podemos hacer cuando es de alto riesgo ?

No suspender lactancia

Buscar más información

Buscar alternativas

< pasaje: lactada previo a
dosis del fármaco

Alternancia períodos de
lactancia

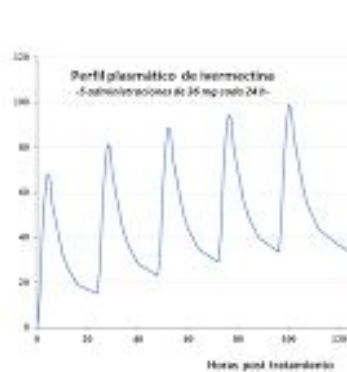
Quimioterapia

Lactancia

Quimioterapia

Lactancia

Modelos de predicción PK/PD



Modelos de predicción PK/PD

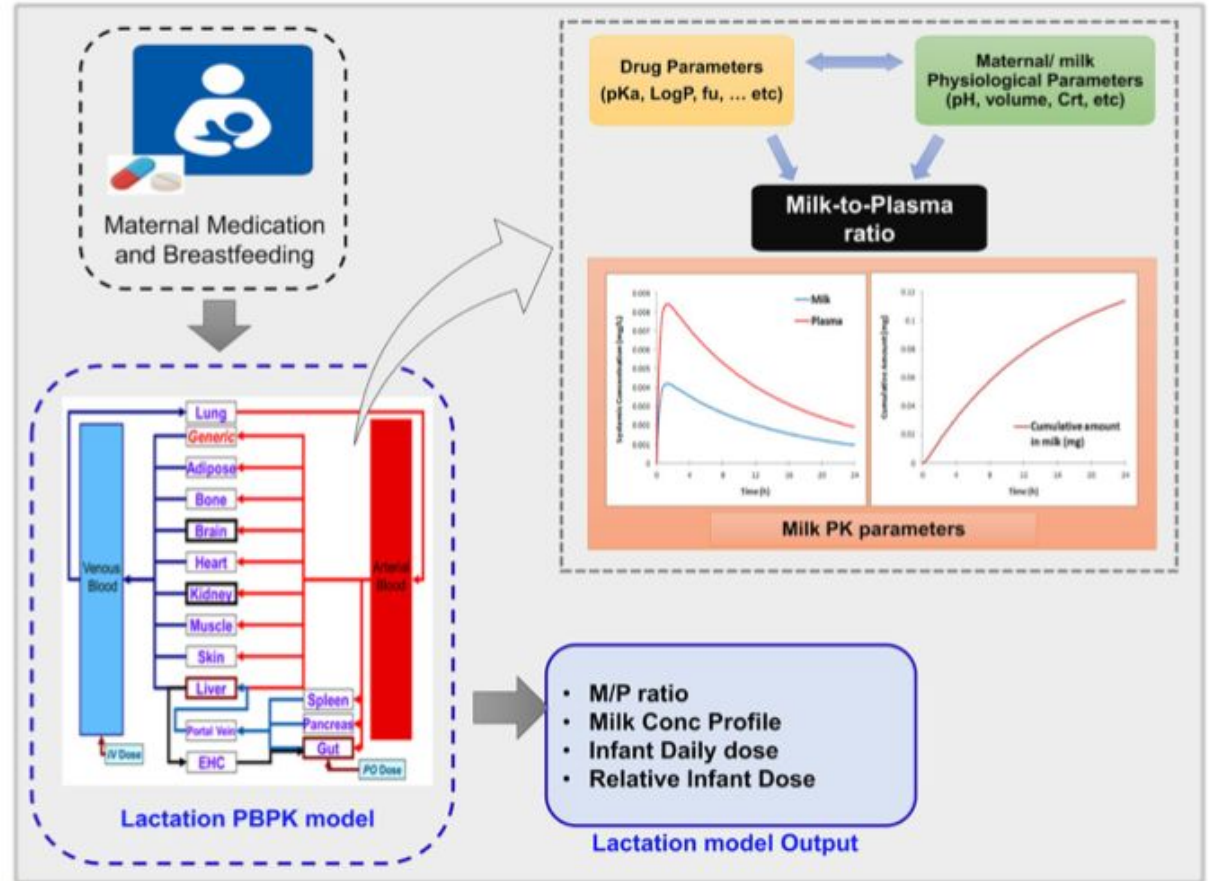
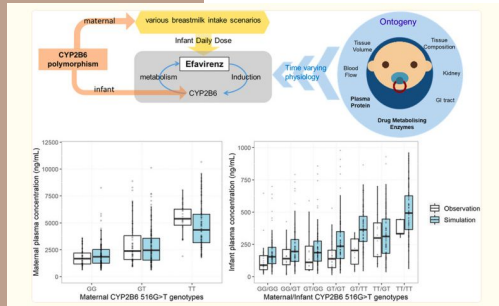


FIGURE 1 A schematic representation of inputs and outputs of the lactation model used in this study. M/P, milk-to-plasma; PBPK, physiologically-based pharmacokinetic; PK, pharmacokinetic

Recomendaciones Clínicas

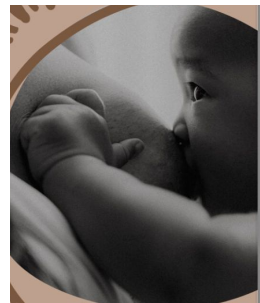
Table I. Key points about breastfeeding and medications

General suggestions for the clinician

- Find and use the most correct sources of information
- Improve effective doctor-patient communication: make the mother aware of the decision and let her share the clinical judgment (especially if it contrasts with the pharmaceutical leaflet)
- Always sustain breastfeeding: especially when breastfeeding must be temporarily suspended
- Remind that drugs commonly prescribed for infants are most often safe to take while nursing: the baby generally gets a much lower dose from the milk than he/she would from taking it directly
- Remind that drugs considered safe during pregnancy are usually safe to take while nursing: during pregnancy, medications pass into the mother bloodstream and then into the baby's bloodstream through the placenta; during breastfeeding, drugs that enter the mother's bloodstream are filtered through the breast, and smaller amounts pass into her milk
- Remind that drugs that are not absorbed from the GI tract are usually safe: many of these drugs are injected (e.g. heparin, insulin, lidocaine or other local anaesthetics). Topical medications are nearly always safe because they do not enter the bloodstream
- Avoid drugs with long-half lives, such as sustained-release preparations
- Avoid new drugs if a therapeutically-equivalent alternative that has been more widely used is available

General suggestions for the nursing mother

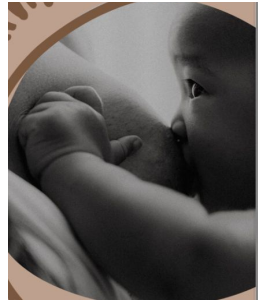
- Limit use of over-the-counter products and seek advice on their suitability before use
- Schedule doses so that the smallest amount possible gets into the milk: drug exposure to the nursing infant may be minimised by having the mother take the medication immediately after breastfeeding or just before the infant is due to have a lengthy sleep period
- Watch for any unusual signs or symptoms: although reactions are rare, keep your doctor informed of any change in feeding pattern and sleeping habits of the baby



Uso racional de medicamentos



- Medicamentos sin beneficio demostrado
- Posologías inadecuadas
- Uso por tiempos prolongados
- Combinaciones a dosis fijas
- Automedicación
- Polifarmacia

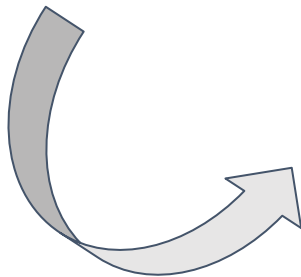


Recomendaciones académicas



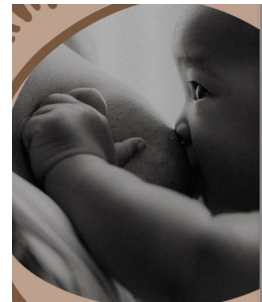
Evidencia limitada o ausente

"La ausencia de evidencia no es evidencia de ausencia"



Incentivar a la industria para estudios en embarazo y lactancia

- clínicos
- crear bases de datos
- modelos PK PD



Muchas gracias !

CURSO DE LACTANCIA Y LECHE HUMANA PARA POSGRADOS

