



1. Utilización de medicamentos en el embarazo y la lactancia

El embarazo representa una situación de máximo riesgo relacionado con el uso de medicamentos, porque el empleo de algunos fármacos se ha asociado a la aparición de malformaciones congénitas en recién nacidos. Aunque las malformaciones congénitas tienen una etiología multifactorial, donde los factores genéticos juegan un papel etiológico muy importante, es necesario tener presente que la exposición a muchos agentes ambientales, como virus, agentes físicos o químicos pueden asociarse con su aparición.

Un elevado porcentaje de embarazadas (hasta un 80%) están expuestas a algún medicamento durante la gestación, aunque se estima que sólo un 2-3% de los neonatos presentan anomalías congénitas, y sólo un 2-5% de éstas se atribuyen al consumo de fármacos, muchas de ellas prevenibles ¹.

Es necesario considerar que los cambios fisiológicos propios de la gestación pueden afectar los parámetros farmacocinéticos de los medicamentos, alterando su eficacia y su toxicidad, tanto para la madre como para el feto entre ellos:

- Aumento de volumen plasmático.
- Incremento del aclaramiento renal.
- Cambios en el peso total y la grasa corporal
- Demora en el vaciamiento gástrico y prolongación del tránsito intestinal, lo que afecta la biodisponibilidad de los fármacos.
- Incremento del volumen extracelular y del agua corporal, lo que afecta la cinética de los fármacos hidrosolubles ej: aminoglucosidos.
- Incrementos del gasto cardiaco con incremento del volumen sistólico y de la frecuencia cardíaca materna.
- Incremento del flujo sanguíneo a los órganos, ej. hígado y riñón, así como incremento del aclaramiento plasmático.
- Disminución de la concentración de albúmina con disminución de la unión a proteínas plasmáticas, que afecta aquellos fármacos con alta unión a proteínas.

- Actividad enzimática hepática alterada lo cual modifica o altera el metabolismo de los fármacos y puede generar interacciones.

Por otro lado, aparecen otros compartimentos (placenta y órganos fetales) que también pueden modificar la respuesta farmacológica ¹.

La teratogénesis, o dismorfogénesis, puede definirse como aquella alteración morfológica, bioquímica o funcional inducida durante el embarazo que es detectada durante la gestación, en el nacimiento, o con posterioridad. Estas alteraciones pueden clasificarse en mayores (focomelia) o menores (retraso en el desarrollo del comportamiento). Puede ser teratógeno cualquier agente (radiaciones, medicamentos) o factor (enfermedad genética) que causa anomalías del desarrollo físico y/o mental, en el feto o el embrión ^{1,2}.

Los medicamentos pueden dañar al feto en cualquier momento del embarazo, aunque el período de mayor riesgo es el primer trimestre, pues durante la fase embrionaria (desde el día 20 hasta el 55) tiene lugar la formación de la mayoría de los órganos, por lo que existe más posibilidad de que un medicamento induzca anomalías estructurales sobre el feto, las malformaciones morfológicas más importantes. Durante la etapa fetal, desde la 8va semana hasta el parto, los fármacos pueden afectar el crecimiento y desarrollo funcional del feto, originar anomalías morfológicas de menor gravedad, e inducir complicaciones en el parto. Se debe tener en cuenta que los distintos órganos o sistemas en formación poseen distinta sensibilidad a sufrir teratogénesis ¹.

En el período de embriogénesis, considerado el más crítico, es aconsejable evitar la administración de fármacos; además de ser conveniente tomar precauciones contraceptivas en mujeres en edad fértil que estén siguiendo tratamientos con fármacos de posible efecto teratogénico reconocido. ^{2,3}

En este boletín



- ▶ 1. Utilización de medicamentos en el embarazo y la lactancia.
- ▶ 2. Reacciones adversas en embarazadas y mujeres que lactan notificadas en el sistema cubano de farmacovigilancia.

En Cuba la tasa de malformaciones congénitas del año 2010 cerró con un valor de 1 por cada 1000 nacidos vivos para ocupar el segundo lugar dentro de las causas de mortalidad infantil, precedida de algunas afecciones originadas en el período perinatal como hipoxia y asfixia del nacimiento. Ocuparon el primer lugar las malformaciones relativas al corazón y los grandes vasos (tasa de 0.6 por cada 1000 nacidos vivos). ⁴

Para disminuir la aparición de efectos teratógenos el prescriptor ha de decidir si es imprescindible tratar la enfermedad, conocer en profundidad los medicamentos más seguros, su dosis eficaz y la mejor vía de administración, teniendo en cuenta además la edad gestacional. Es importante advertir a la paciente sobre los riesgos de la automedicación, por muy inocua que pueda parecer ¹.

Clasificación de la teratogénesis

La Food and Drug Administration (FDA) de EEUU clasifica los fármacos en cinco categorías, en función de los riesgos potenciales de teratogénesis ^{1, 2, 3}. Estas categorías se asignan en función del tipo de estudios realizados y de la información disponible para evaluar el posible riesgo.

Entre los medicamentos que pueden producir malformaciones congénitas si son administrados a la madre durante el primer trimestre del embarazo pueden citarse la fenitofina (síndrome hidantóico fetal), el ácido valproico (espina bífida), carbamazepina (espina bífida) y otras malformaciones del tubo neural; malformaciones craneofaciales),



Tabla 1. Categorías de riesgo en el embarazo según la FDA.

| Categoría | Definición |
|-------------|---|
| Categoría A | aquellos fármacos cuyos estudios controlados realizados no han demostrado un riesgo para el feto durante el primer trimestre, y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores, por lo que la posibilidad de teratogénesis parece remota |
| Categoría B | aquellos fármacos cuyos estudios en animales no han mostrado riesgo teratogéno aunque no se dispone de estudios controlados en embarazos humanos, o cuando los estudios en animales han mostrado un efecto teratogéno que no fue confirmado en estudios en embarazadas durante el primer trimestre de gestación, y no existe evidencia de riesgo en trimestres posteriores. |
| Categoría C | aquellos fármacos que sólo han de administrarse si el beneficio esperado justifica el riesgo potencial para el feto. Pueden existir dos posibilidades: 1. que los estudios en animales hayan revelado efectos teratogénos sobre el feto y no existan estudios en mujeres, o 2. que no existan estudios disponibles, ni en mujeres ni en animales. |
| Categoría D | aquellos fármacos para los que existe una clara evidencia de riesgo teratogéno, aunque los beneficios pueden hacerlos aceptables a pesar de los riesgos que comporta su uso durante el embarazo; por ejemplo cuando el medicamento es necesario para tratar una enfermedad grave o una situación límite y no existen alternativas más seguras. |
| Categoría X | medicamentos con esta categoría están contraindicados en mujeres que están o pueden quedar embarazadas. Los estudios, en animales o en humanos, han mostrado la aparición de anomalías fetales, y/o existen evidencias de riesgo teratogéno basado en la experiencia humana; por lo que el riesgo de su empleo en embarazadas claramente supera el posible beneficio. |

aminoglucósidos (sordera, hipoacusia), tetraciclinas (malformaciones craneofaciales, musculoesqueléticas, hendidura palatina), retinol o vitamina A (microcefalia, hendidura palatina labio leporino, hidrocefalia, malformaciones de las orejas, renales y ureterales) e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (malformaciones craneales, hipoplasia pulmonar y renal, retraso del crecimiento uterino), entre otros de uso común.^{2,3}

Por otra parte, hay medicamentos acerca de los cuales aún existe controversia sobre su posible relación con la aparición de malformaciones congénitas, por lo que deben ser indicados con mucho cuidado. Ejemplo de ellos se puede mencionar: amitriptilina e imipramina (casos aislados de malformaciones musculoesqueléticas), diazepam (algunos estudios sugieren una asociación con hendidura palatina y labio leporino; otros estudios niegan esta asociación) y estrógenos (en un estudio de cohortes se encontró una asociación con malformaciones craneofaciales, labio leporino y hendidura palatina; una revisión posterior de los datos puso en duda la asociación).^{2,3}

Cuando la administración de un medicamento a una mujer embarazada sea absolutamente imprescindible, se debe escoger aquél para el que se disponga de más información sobre su seguridad para el embrión.

Otro elemento a considerar es la existencia de fármacos cuya administración al final del embarazo, o poco tiempo antes del parto, pueden estar contraindicados al asociarse con frecuencia a reacciones adversas en el recién nacido.^{2,3} En este último grupo se encuentran: ácido acetilsalicílico (déficit del factor XII, disminución de la agregabilidad plaquetaria, a altas dosis cierre del ductus arterioso fetal *in utero* y posible hipertensión pulmonar persistente del recién nacido; kernicterus), analgésicos opiodes (depresión respiratoria neonatal; efectos de abstinencia en neonatos de madres con dependencia), aminoglucósidos (hipoacusia, sordera), anticoagulantes orales (muerte intrauterina, hemorragia postnatal), β -bloqueadores (retraso del crecimiento intrauterino, hipoglucemia y bradicardia neonatal), corticosteroides (uso sistémico prolongado o repetido produce riesgo de retraso del crecimiento intrauterino), hipoglucemiantes orales (hipoglucemia neonatal grave), teofilina (irritabilidad neonatal y apnea) y cotrimoxazol (hemólisis neonatal y metahemoglobinemia) entre otros.^{2,3}

La gestación es un período relativamente largo y en ocasiones puede ser necesario instaurar un tratamiento con medicamentos. Si bien es cierto que la administración de algunos fármacos puede comportar riesgos, tanto para la madre como para el feto, también puede ser igualmente lesivo dejar sin tratamiento algunas enfermedades. En cualquier caso,

conviene evitar la administración indiscriminada de medicamentos para situaciones banales y la automedicación.

Por todo ello, durante la gestación se aconseja:⁵

- valorar la relación beneficio/riesgo estableciendo claramente la necesidad de tratar la enfermedad,
- utilizar preferentemente aquellos medicamentos sobre los que se disponga de mayor experiencia clínica, evitando los teratogénos e intentando evitar en lo posible los fármacos de reciente comercialización.
- prescribir la mínima dosis terapéutica eficaz y durante el menor tiempo posible, teniendo en cuenta las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas inherentes a la gestación, a la hora de ajustar la dosis.
- evitar la prescripción de preparados con múltiples principios activos en su composición, ya que es difícil valorar la posible potenciación de efectos teratogénos.
- evitar la polifarmacia, la politerapia, las prescripciones de complacencia, desaconsejar la automedicación y vigilar el cumplimiento.
- considerar que en principio ningún medicamento es totalmente inocuo, ni siquiera los preparados tópicos.
- prescribir siempre racionalmente (la mujer en edad fértil puede ser una gestante potencial

Estudios recientes sobre esta población especial persiguen ampliar la información sobre medicamentos de uso frecuente, un ejemplo de ellos es un estudio realizado en Dinamarca, acerca del paracetamol.⁶

Lactancia materna

La lactancia materna como alimentación de forma exclusiva, se considera la mejor forma de alimentación para los recién nacidos durante los primeros seis meses de vida. Según la OMS, a partir de esta edad, sigue siendo la alimentación idónea, junto con el inicio de la nutrición complementaria, aconsejando que se debería mantener la lactancia hasta los 2 años, o hasta cuando madre y/o hijo lo deseen. Por ello se realizan campañas encaminadas a fomentar su implantación, como base de una buena práctica alimentaria. No sólo supone un buen método de nutrición, sino que parece el más específico para las necesidades del lactante; adicionalmente, constituye un importante factor de

Contactos:

- www.cdfc.sld.cu/boletines-atencion-primaria-de-salud
- e-mail: bitfarmacoepidemiologia@mss.sld.cu



protección celular y humoral, y de fortalecimiento de la relación materno-filial.^{5,7,8}

La lactancia materna se ha asociado con una reducción en la tasa de mortalidad infantil así como de la morbilidad de enfermedades infecciosas. Así mismo, mejora el desarrollo cognitivo y disminuye el riesgo de aparición de alteraciones mediadas inmunológicamente, como la enfermedad de Crohn o la Diabetes Mellitus tipo 1. La tabla 2 expresa los beneficios de la lactancia materna para el niño y la madre.^{5,7}

Los medicamentos u otros compuestos químicos presentes en la leche materna, podrían afectar al lactante. Un estimado de entre el 90 y 99% de las madres utilizan algún medicamento durante la primera semana después del parto, por tanto es importante considerar los riesgos que puede representar para el niño lactante.⁵

Un estudio brasilero mostró que alrededor del 96 % de las mujeres que lactan recibían medicamentos en el periodo posparto inmediato. Otros estudios —uno alemán y un australiano— establecen entre el 50 y el 66 %, respectivamente. Las principales causas para el consumo de medicamentos en la lactancia se encuentran la depresión posparto (17 %) y la mastitis (14 %); también experimentan infecciones del tracto urinario, infecciones respiratorias, dolores musculoesqueléticos, y problemas dentales. La atopía (3 %), la disminución de la secreción láctea (3 %) y el deseo de contracepción (4%) son otros de los motivos de consulta y prescripción de fármacos. Un 75 % de los médicos se sienten con confianza al tratar la mastitis pero no experimentan igual confianza para enfrentar un dolor cervical o una depresión postparto. Por lo que la toma de decisiones ante una madre que se encuentra lactando, es parte de las controversias y de las incertidumbres, de la profesión médica. En ocasiones los facultativos prohíben ciertos fármacos aun cuando existen estudios que demuestran su seguridad en esta etapa. La incertidumbre en la toma de decisión sobre el uso de medicamentos en este periodo, la complejidad de esta etapa, la necesidad de disponer información confiable y consistente, la no existencia de guías de evidencias y los riesgos sobre el lactante son algunas de las dificultades enunciadas en una encuesta realizada a médicos generales en Victoria, Australia.^{9,10,11}

Por otra parte, casi todos los fármacos se excretan en la leche materna en mayor o menor medida, lo cual no implica ne-

Tabla 2: Beneficios de la lactancia materna para la madre y el niño

| Niño | Madre |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Específica para sus necesidades y con ventajas nutricionales: mejora el balance calcio/fosfato. • Incrementa la absorción de hierro y, por consiguiente, disminuye la incidencia de anemia. • La composición de la leche materna se adapta en función de la demanda y necesidades del crecimiento del lactante. • Brinda protección inmunológica debido a la presencia de inmunoglobulinas del tipo IgA, IgM e IgG, presencia de la fracción C3,C4 del complemento y lactoferrina. • Profilaxis alérgica. • Incrementa el vínculo psicológico entre madre e hijo. • Protege frente a la infección debido a que disminuye la posibilidad de contaminación bacteriana de la propia leche, al no tener que ser manipulada para su preparación. | <ul style="list-style-type: none"> • Mejora la recuperación tras el parto. • Incrementa el vínculo psicológico entre madre e hijo. • Menores riesgos de salud ya que se asocia a una menor incidencia de cáncer de mama y ovario. |

cesariamente toxicidad para el lactante, dado que el medicamento deberá alcanzar determinadas concentraciones para originar efectos en el niño.^{2,3}

De forma general, se podrán considerar seguros a todos aquellos fármacos en los que la dosis que recibe el lactante es inferior al 10% de la recibida por la madre (en mg/kg). Sin embargo, no se pueden descartar posibles reacciones de hipersensibilidad, las cuáles podrían presentarse a concentraciones bajas del medicamento. La transferencia del fármaco desde el plasma materno a la leche, depende de la dosis administrada, la periodicidad de la administración, la cantidad de leche producida y las características físico-químicas del medicamento.^{2,3}

La ingesta diaria de leche dependerá de la edad y el sexo del lactante. En el recién nacido, la afinidad de las proteínas plasmáticas por los medicamentos es menor que en niños mayores, por tanto la concentración de principio activo en forma libre se encuentra incrementada, con una mayor biodisponibilidad de los fármacos.

La excreción de los medicamentos a través de la leche de la madre se realiza tanto por difusión pasiva como por medio de sustancias transportadoras; aunque la mayoría de los medicamentos pasan a la leche desde el plasma por difusión pasiva.⁵ La cantidad de medicamento que se excreta a través de la leche depende de factores de la madre, del niño y del propio medicamento. Entre

los factores relacionados con el fármaco se encuentran su peso molecular, el grado de unión a proteínas plasmáticas, pH, grado de ionización y liposolubilidad.⁵ Ver tabla 3.

De forma general, los medicamentos de elevado peso molecular y aquellos que se inactivan o alteran en medio ácido (heparina, epinefrina, ciertas penicilinas, y cefalosporinas) suelen ser escasamente absorbidos en el tracto gastrointestinal, por ello la cantidad que llegue al lactante sea muy escasa.⁵

No existe ninguna duda sobre la superioridad de la lactancia materna frente a la lactancia artificial y, como regla general, debe defenderse su práctica en todas las circunstancias, incluso cuando una madre está recibiendo algún tratamiento farmacológico. Sin embargo, dado que los fármacos pueden excretarse por la leche materna, en menor o mayor medida según sus características fisicoquímicas y farmacocinéticas, y ser absorbidos por el lactante, surge la posibilidad de que puedan producir reacciones adversas en el recién nacido.

La literatura también sugiere categorías de riesgo de los medicamentos utilizados cuando una madre lacta, lo que orienta al profesional sanitario. La tabla 4 presenta la empleada en España (Boletín Terapéutico Andaluz).⁵

Algunos medicamentos se clasifican en dos categorías a la vez, debido a que la información disponible no permite establecer definitivamente su pertenencia a una



Tabla 3 Factores que determinan la excreción de los Medicamentos en la leche materna

| Factores maternos | Factores del niño | Factores relacionados con el medicamento |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Composición de la leche: los medicamentos más lipófilos se excretan en mayor concentración en la leche madura que en el calostro. Fisiología de la glándula mamaria: cantidad de leche producida, etc. Farmacocinética: una insuficiencia hepática y/o renal de la madre podría determinar que aumentase la concentración de un medicamento, con mayor riesgo de paso a leche. Intervalo de administración. | <ul style="list-style-type: none"> Capacidad de succión del niño y frecuencia de las tomas. Tiempo transcurrido desde la administración del medicamento a la madre. Biotransformación del fármaco: existen diferencias respecto a los adultos. | <ul style="list-style-type: none"> Propiedades fisicoquímicas Ionización: al ser la leche más ácida que el plasma, los medicamentos ligeramente básicos difunden mejor en la leche respecto a los que son ligeramente ácidos. Liposolubilidad: fármacos más liposolubles pasan mejor a la leche materna Peso molecular: a mayor peso molecular del fármaco, más dificultad para penetrar en la leche. Propiedades farmacocinéticas: absorción gastrointestinal, unión a proteínas plasmáticas, entre otras. |

Tabla 4. Categorías de riesgo en la lactancia.

| Categoría | Definición |
|---|--|
| A. Compatible con la lactancia | medicamentos que no han mostrado riesgos para el lactante, por lo que en principio podrían administrarse a la madre durante la lactancia. |
| B. Precaución | medicamentos que podrían utilizarse con precaución durante la lactancia, vigilando la posible aparición de efectos adversos en el lactante. Se trataría de medicamentos relativamente contraindicados por existir un riesgo teórico de toxicidad o efectos adversos leves en el lactante; medicamentos contraindicados en ciertas condiciones clínicas determinadas del lactante; o, determinadas dosis o vía de administración. |
| B*. Precaución por no disponerse de datos sobre su excreción en leche materna | se recomienda utilizar un medicamento alternativo más seguro durante la lactancia. En ocasiones, aunque no se disponga de datos sobre la excreción en leche materna, la consideración teórica de sus características fisicoquímicas o farmacocinéticas, pueden hacer que no se recomiende la utilización del fármaco, por existir un riesgo de toxicidad potencial significativa. |
| C. Contraindicado | medicamentos contraindicados por haberse descrito efectos adversos graves o porque se considere elevada la probabilidad de que ocurran. |

sola o bien porque existen divergencias o discrepancias entre opiniones de distintos autores.⁵

Entre los medicamentos contemplados en la categoría C se pueden mencionar los antifúngicos como el ketoconazol (su uso se asocia a inhibición de síntesis de testosterona en niños), antihistamínicos (efectos desconocidos, excreción significativa), cimetidina (supresión de la acidez gástrica, estimulación del SNC) ciprofloxacina (riesgo potencial de artropatías) y contraceptivos orales combinados (efectos adversos sobre la lactancia, alteraciones en la producción y composición de la leche, menor aumento de peso del lactante, evitar hasta 6 meses después del parto). Otros medicamentos que no se aconsejan son el metronidazol, el tinidazol, el omeprazol, y la tetraciclina.^{2,3}

De igual forma existen fármacos que se deben administrar con precaución durante la lactancia y para los cuales es necesario vigilar la posible aparición de reacciones adversas en el lactante; especialmente a dosis elevadas o en períodos de tiempo largos. La lista puede ser consultada en el Formulario Nacional de Medicamentos y ejemplos de ellos son el los anticoagulantes orales, los corticosteroides, el diazepam, la ranitidina, la vitamina D y las sulfonilureas.^{2,3}

En Cuba, el Formulario Nacional de Medicamentos impreso y su versión web (<http://fnmedicamentos.sld.cu>) recogen la clasificación del uso de medicamentos en el embarazo y la lactancia en la sección de precauciones de cada medicamento incluido en el cuadro básico nacional, por ser estas poblaciones especiales.

Abordaje de los principales problemas y sus recomendaciones para la lactancia

Las infecciones, la depresión, el dolor y la contracepción coinciden en ser los principales motivos de uso de medicamentos en la lactancia; se enuncian a continuación las recomendaciones para el tratamiento de los mismos según un Guía basada en la evidencia publicada en la Australian Family Physician.⁹

Con relación al uso de antimicrobianos y el manejo de las principales infecciones (ver tabla 5), es necesario vigilar en el lactante los cambios a la flora gastrointestinal como diarrea, vómitos, y reacciones alérgicas.

El abordaje de la depresión y la selección del antidepresivo deben estar basado en el estado clínico de la paciente y la experiencia previa de su uso. Como se aprecia en la tabla 6 los Inhibidores de la recaptación de serotonina son los que se prefieren, pero también aquellos con vida media corta, en lugar de los de vida media prolongada. Este grupo de fármacos se excretan escasamente en la leche materna, por lo que la cantidad ingerida por el lactante es insignificante, pero debido a la inmadurez de su sistema metabólico y de los procesos de excreción tienen un riesgo incrementado de efectos adversos. Por lo que en este caso debe ser valorada la relación beneficio/riesgo y administrar solo si los beneficios justifica los riesgos potenciales. Para el caso de los antidepresivos y los ansiolíticos deben ser considerados de manera individual, evitar el uso por tiempo prolongado, abolir altas dosis y frecuentes administraciones, y estar alerta ante la sedación y signos de pobre alimentación del lactante.

Contactos:

- www.cdfc.sld.cu/boletines-atencion-primaria-de-salud
- e-mail: bitfarmacoepidemiologia@mss.sld.cu



Tabla 5. Infecciones postparto comunes y los fármacos recomendados

| | | Antibiótico sugerido | Recomendación para la lactancia |
|-------------------------------|--|---|--|
| Mastitis | Síntomas sistémicos, tratamiento temprano con antibióticos. En la celulitis severa los antibióticos deben ser administrados por vía parenteral. | di/flucoxacilina cefalexina oxacilina cefazolina | Compatible Compatible Datos no disponibles Compatible |
| | Pacientes con hipersensibilidad inmediata a penicilina | clindamicina | Compatible |
| | Aislamiento de S. aureus meticilina resistente | cotrimoxazol | Compatible |
| Endometritis | Infección leve a moderada | amoxicilina/clavulánico (sulbactam)+ azitromicina | Compatible (para la asociación con sulbactam se reporta riesgo de diarrea, dolor abdominal) Compatible (dosis única de azitromicina se considera segura) |
| Amigdalitis | 1 ^{era} opción | fenoximetilpenicilina | Compatible |
| | Pacientes con pobre cumplimiento o intolerantes a la terapia oral | penicilina benzatinica | Compatible |
| | Pacientes con hipersensibilidad a las penicilinas | eritromicina azitromicina | Compatible Compatible |
| Infección del tracto urinario | ITU aguda no complicada | cotrimoxazol nitrofurantoina cefalexina | Compatible Compatible Compatible |
| | Si resistencia probada a los fármacos anteriores | ciprofloxacina norfloxacina | Riesgo de efectos adversos mínimos en el lactante , sin amenaza para la vida |
| Aftas del pezón/ de la mama | Tratamiento tópico (aplicar al pezón después de la lactancia) | miconazol crema tintura de violeta genciana al 0,5 % | Riesgo de efectos adversos mínimos en el lactante , sin amenaza para la vida |
| | Oral | fluconazol nistatina | Compatible Compatible |

Fuente: modificado de Lisa H Amir, Marie V Pirotta, Manjri Raval. *Breastfeeding. Evidence based guidelines for the use of medicines. Australian family physician Vol. 40, no. 9, september 2011.*

El manejo del dolor, requiere el uso de analgésicos, los que son compatibles como muestra la tabla 7. Para el caso de los AINE se prefiere el ibuprofeno por su pobre transferencia dentro de la leche, ya que aquellos con vida media larga como el naproxeno pueden acumularse en el lactante con el uso prolongado.

El tema de la contracepción como otra condición que con frecuencia se presenta en el postparto. Los contraceptivos solo de progesterona son seguros y se prefieren al no inhibir la lactancia. Sin embargo, es importante que no se debe iniciar antes de las 6 semanas posteriores al parto.

Otro problema importante sobre el uso de medicamentos en la lactancia está relacionado con aquellos que afectan la secreción láctea. Según Amir, la domperidona es de los fármacos que incrementa la secreción láctea y es el fármaco preferido para lograr este efecto. Aun cuando la metoclopramida también es compatible con la lactancia. El asma, la alergia, migraña,

Tabla 6. Antidepresivos y ansiolíticos en el periodo posparto las recomendaciones para la lactancia.

| Medicamentos | Recomendaciones para la lactancia |
|---------------------------------------|---|
| Antidepresivos | |
| sertralina (1 ^{era} opción) | Compatible |
| paroxetina/fluoxetina | Compatible |
| amitriptilina/imipramina | Evitar |
| ansiolíticos | |
| oxazepam (1 ^{era} opción) | Riesgo de efectos adversos mínimos en el lactante , sin amenaza para la vida |
| diazepam, clonazepam, alprazolam | No son la primera opción debido a su larga duración de acción (vida media prolongada) puede acumularse en el lactante durante el uso crónico. Riesgo de efectos adversos mínimos en el lactante , sin amenaza para la vida |
| medicina natural | |
| raiz de st. john | Información limitada. Se reportan efectos adversos en el lactante incluyendo cólicos, somnolencia y letargo. |

Fuente: modificado de Lisa H Amir, Marie V Pirotta, Manjri Raval. *Breastfeeding. Evidence based guidelines for the use of medicines. Australian family physician Vol. 40, no. 9, september 2011.*



Tabla 7. Principales analgésicos y su uso en la lactancia.

| Medicamentos | Recomendaciones para la lactancia |
|--------------------------|---|
| paracetamol | Analgésico de elección en la lactancia. Puede ser usado a las dosis habitualmente recomendadas. |
| ibuprofeno | Compatible |
| otros aine (diclofenaco) | Compatible |
| codeína | Compatible. Puede ser usada a las dosis recomendadas menor que 240 mg/día. Usar con precaución en los metabolizadores rápidos. Monitorear al lactante por riesgo de sedación, apnea y pobre alimentación. |
| tramadol | Compatible |

Fuente: modificado de Lisa H Amir, Marie V Pirota, Manjri Raval. *Breastfeeding. Evidence based guidelines for the use of medicines. Australian family physician Vol. 40, no. 9, september 2011.*

Tabla 8. Medicamentos en condiciones crónicas y sus recomendaciones para la lactancia.

| Condición | Fármaco | Recomendaciones para la lactancia |
|------------------------------|---|--|
| Asma | Agonistas betaadrenérgicos (salbutamol, terbutalina) | Compatible |
| | Corticosteroides (budesonida, beclometasona) | Compatible |
| | Anticolinérgicos (bromuro de ipatropio) | Compatible |
| | Teofilina | Compatible |
| Alergia | Antagonistas H1 Corticosteroides Antihistamínicos sedantes y menos sedantes | Investigación limitada de antihistamínicos sedantes- la mayor preocupación es la sedación de la madre. Los antihistamínicos con escasas propiedades sedantes se consideran seguros durante la lactancia |
| Migraña | sumatriptán | Riesgo de efectos adversos mínimos, no amenazantes para la vida. |
| Hipocolesterolemia | atorvastatina | Riesgo de efectos adversos mínimos, no amenazantes para la vida. |
| Diabetes | metformina | Compatible |
| Agentes diagnósticos | Compuestos radioactivos Contrastes iodado intravenosos gadolinio | Se deberá esperar hasta 5 tiempos de vida media antes de volver a lactar (98 % del fármaco es eliminado) Existe limitada información acerca de los contraste iodados y gadolinio (ambos tipos se excretan escasamente por la leche materna) |
| Necesidad de anticoagulación | warfarina | Compatible |
| Necesidad de contracepción | Medios naturales, barrera y dispositivos intrauterinos | 1 ^{era} elección |
| | Métodos de progestágenos solo | Alternativa |
| | Contraceptivos que contienen estrógenos | 2 ^{da} Alternativa |

Fuente: modificado de Lisa H Amir, Marie V Pirota, Manjri Raval. *Breastfeeding. Evidence based guidelines for the use of medicines. Australian family physician Vol. 40, no. 9, september 2011.*

hipocolesterolemia y la diabetes se abordan según se refleja en la tabla 8.

No obstante, las estrategias de lactancia orientan evitar dar el pecho cuando la concentración del medicamento es máxima, administrar el medicamento antes del periodo más largo de sueño del niño o inmediatamente después de darle el pecho, retirar la lactancia momentáneamente o retirar periódicamente la leche si la medicación se administra durante un tiempo corto; así como, interrumpir la lactancia si el medicamento es demasiado tóxico para el niño y es necesario para la salud de la madre. La tabla 9 muestra las consideraciones generales para minimizar el riesgo.

Otro tema importante a considerar en esta población es el uso de medicina natural y tradicional. En Australia, alrededor del 40% de los habitantes usan algún tipo de medicina alternativa y complementaria diariamente, el uso de la misma en las mujeres que amamantan, también es común.⁹

El uso de productos naturales y tradicionales a menudo se percibe como algo común y por lo tanto, más seguros que los medicamentos sintéticos. Tradicionalmente, algunas preparaciones a base de fitofármacos se han utilizado para tratar infecciones virales, la depresión y para aumentar la leche materna. Sin embargo, hay pocos datos que apoyen la eficacia o la seguridad de la mayoría de estos productos para la madre y el niño.⁹

Los siguientes productos naturales y tradicionales de uso común no son recomendados para su uso por las mujeres que amamantan debido a la falta de evidencia: dong quai (*Angelica sinensis*), matricaria (*Tanacetum parthenium*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), espin blanco (*Crataegus oxyacantha*), castaño de indias (*Aesculus hippocastanum*), caléndula (*Caléndula officinalis*), kava kava y cáscara sagrada. Otras como la Cimicifuga racemosa no se recomiendan al tener actividad moduladora de receptores de estrógenos podría disminuir la producción de leche materna.

Otros productos como la tintura de equinácea y la de valeriana tienen alto contenido de alcohol, el cual está contraindicado en madres que lactan, y aunque este producto es bastante bien tolerado se han reportado reacciones alérgicas, por lo que debe utilizarse con precaución hasta que su seguridad sea demostrada en estudios posteriores. Por otra parte, el paso del ajo a la leche materna puede afectar el olor y el gusto de la misma, por lo que

Contactos:

- www.cdfc.sld.cu/boletines-atencion-primaria-de-salud
- e-mail: bitfarmacoepidemiologia@msp.sld.cu



Tabla 9. Consideraciones generales para minimizar el riesgo por medicamentos utilizados durante la lactancia.

| En la madre | En el niño | Del medicamento |
|--|--|---|
| <p>¿Es necesario el medicamento?</p> <ul style="list-style-type: none"> Algunas situaciones clínicas son autolimitadas y/o relativamente leves. Investigar si existe una terapia alternativa que no requiera medicamentos. | <ul style="list-style-type: none"> A menor edad gestacional, mayor inmadurez en el metabolismo y función renal. Los recién nacidos pretérminos presentan menor capacidad de tolerar medicamentos respecto a los niños nacidos a término y a los lactantes. La situación clínica individual del niño, podría contraindicar la utilización de ciertos medicamentos. | <ul style="list-style-type: none"> Seleccionar un medicamento para el que se haya establecido la inocuidad durante la lactancia o que está indicado en uso pediátrico. Seleccionar un medicamento que no se excrete en la leche materna. Utilizar la mínima dosis eficaz durante el menor tiempo posible. Utilizar la vía tópica como alternativa a la oral o parenteral, cuando sea factible. Utilizar agentes de acción corta, evitando los de liberación sostenida. Utilizar fármacos que no tengan metabolitos activos. |

grandes cantidades de este producto en la dieta debe ser evitada. Existen reportes anecdóticos de aparición de cólicos abdominales en lactantes expuestos.¹⁰

El Aloe vera otro producto ampliamente utilizado, debe ser empleado en este período con precaución, aunque se considera que la administración tópica es improbable que incremente el riesgo de efectos adversos en el lactante. Se ha reportado diarrea en lactantes cuyas madres han tomado extracto de Aloe vera por vía oral, lo que sugiere que los componentes de antroquinona se excretan en la leche materna.

El mejor mensaje para nuestros profesionales es el hacer un buen uso de los medicamentos para conseguir una madre feliz y un bebé sano.

El paracetamol es el analgésico y antipirético de elección en el embarazo y también en el lactante pequeño desde que, en los años 80, comenzó el declive del uso de la aspirina. Se realizó un estudio de cohortes de base poblacional de aproximadamente 100.000 recién nacidos reclutados entre 1996 y 2003 en el Danish National Birth Cohort, con el objetivo de determinar la asociación entre exposición prenatal a paracetamol y la aparición de asma en niños de 18 meses y siete años de edad. Los principales resultados del estudio reflejaron que el uso del paracetamol se asocia con episodios de sibilancias y asma en los niños, con la diferencia de que parece existir un mayor riesgo en el primer trimestre. El número necesario para dañar (NND) fue de 27 (IC 95% 23-32), basado en el riesgo de presentar asma/bronquitis a los 18 meses. Sin embargo, el diseño del estudio no permite establecer causalidad en dicha asociación de forma definitiva,⁶ por lo que se hace necesario mantener estrecha vigilancia y seguimiento en estas poblaciones especiales y elevar los estudios de base poblacional.

Mensajes claves para recordar

- La mayoría de los fármacos son bastante seguros durante la lactancia. Sin embargo, se debe evitar el uso de medicamentos y productos naturales que no son necesarios.
- Los fármacos que son seguros en su uso en el lactante, son generalmente seguros en las madres lactantes.
- Seleccionar los fármacos con datos de evidencia en lugar de aquellos de reciente introducción.
- Elegir cuando sea posibles fármacos con vida media corta, alta unión a proteínas plasmáticas, baja disponibilidad por vía oral y alto peso molecular.
- La edad y el peso del lactante debe ser considerado.
- Si es posible emplear tratamiento tópico o local.
- Los medicamentos utilizados en los 3 a 4 primeros días de postparto, generalmente producen niveles subclínicos en el lactante por los limitados volúmenes de leche.
- Descontinuar la lactancia por horas/ días puede ser necesario particularmente con compuestos radioactivos.
- Fármacos a evitar incluye antineoplásicos, ergotamina, metotrexate y radiofármacos.

2. Reacciones adversas en embaradas y en mujeres que lactan notificadas al sistema cubano de farmacovigilancia

Cuba cuenta con un sistema de farmacovigilancia descentralizado a partir de la red de farmacoepidemiología. Dicho sistema se basa en el método de notificación espontánea y combina el mismo con técnicas de vigilancia activa para la identificación de reacciones adversas por medicamentos (RAM). El país tiene una elevada tasa de reporte de efectos adversos, siendo mayor de 600 notificaciones de RAM x millón de habitantes y uno de sus objetivos es la descripción de los mismos en poblaciones especiales.

El sistema de farmacovigilancia cubano no está exento de la ocurrencia de reacciones adversas por medicamentos en embarazadas y en el año 2010 se realizó un estudio con el objetivo de describir este fenómeno en dicha población. El mismo se clasificó como observacional, descriptivo y transversal, para caracterizar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en embarazadas, notificadas a la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia (UCFV) en los años 2003 al 2007, basado en el método de notificación espontánea de sospecha de RAM. Fueron seleccionados la totalidad de los reportes en el periodo de estudio. Se identificaron los medicamentos que con mayor frecuencia provocaron RAM y se clasificaron de acuerdo a las categorías de riesgo en el embarazo. Las RAM fueron clasificadas también según severidad, causalidad y frecuencia. Se determinaron las RAM evitables y las causas de evitabilidad.¹¹



Los fármacos que con mayor frecuencia ocasionaron RAM fueron en primer lugar las tabletas de una combinación a dosis fija de fumarato ferroso, ácido fólico, ácido ascórbico y retinol, conocida como Prenatal®, que representó el 27.7% de las RAM y que no tiene establecido la categoría de riesgo en el embarazo, le siguieron el fumarato ferroso (6.9%) (categoría A), metronidazol (5.9%) (categoría B) y lidocaína hiperbárica (4.8%) (categoría B). En cuanto a severidad predominaron las RAM leves (65.9%), en la causalidad las probables (63.8%) y en la frecuencia de aparición, las frecuentes (66%). Las RAM evitables constituyeron un 8.3% y las causas principales de evitabilidad fueron las indicaciones y las dosis inadecuadas. Entre los medicamentos que más causaron efectos indeseables están los que no tienen clasificación de riesgo en el embarazo.¹¹

Las RAM en embarazadas se comportaron en cuanto a severidad y causalidad, de forma similar a las descritas en la población general de Cuba durante el período de estudio, no así para la frecuencia de aparición; estas disminuyeron el número de reportes de RAM de baja frecuencia de aparición en las embarazadas (de 39.2% en el 2003 a 29.6% en el 2007) y aumentó en la población general de Cuba (de 11.3% en el 2003 a 35.9% en el 2007).

Se consideró que los resultados encontrados están en correspondencia con los cambios fisiológicos que ocurren en el embarazo, en el que existe un aumento de la demanda de suplementos vitaminas y minerales para el feto en formación, por lo que se le indican a la embarazada. Además en este período aumenta la predisposición de padecer infecciones genitourinarias, lo que lleva al aumento en la prescripción de antimicrobianos como el metronidazol y la nitrofurantoína.¹¹

Una pequeña proporción de RAM fue evitable pero con grandes daños para la salud, ya que 2 ocasionaron muertes, siendo las principales causas de evitabilidad las indicaciones y dosis inadecuadas.¹¹ Los datos obtenidos ponen de manifiesto como la prescripción inadecuada puede causar daños a la salud tan graves como la muerte del paciente, lo que puede evitarse con el perfeccionamiento del personal sanitario, al exigir y brindar herramientas para su preparación, así como insistir en la no automedicación.¹¹

En la red de farmacoepidemiología y el sistema de farmacovigilancia, aun son pocos los estudios sobre esta población especial, por lo que es interés del sistema seguir de manera continua la ocurrencia de efectos indeseables.

Bibliografía

1. Medicamentos y embarazo. Disponible en: <http://www.easp.es/web/documentos/MBTA/00001174documento.pdf>
2. Colectivo de autores. Formulario Nacional de Medicamentos. MINSAP. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Ed ECIMED. La Habana 2006, 554.
3. Colectivo de autores. Guía Terapéutica para la APS. Ed ECIMED. La Habana 2010,342-5.
4. Anuario estadístico del 2010. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2011/04/anuario-2010-e-sin-graficos1.pdf>
5. Medicamentos y lactancia. Boletín Terapéutico Andaluz nº 19, 2001. (www.easp.es/cadime)
6. Aizpurua P, Esparza MJ. La exposición prenatal a paracetamol podría aumentar el riesgo de episodios de sibilancias y asma en niños. Evid Pediatr. 2008;4:32.
7. OMS / UNICEF. Protección, promoción y apoyo de la lactancia natural: la función especial de los servicios de maternidad. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1989.
8. Jayawickrama et al., GPs' decision-making when prescribing medicines for breastfeeding women: Content analysis of a survey BMC Research Notes 2010, 3:82
9. Lisa H Amir, Marie V Pirota, Manjri Raval. Breastfeeding. Evidence based guidelines for the use of medicines. Australian family physician Vol. 40, no. 9, september 2011.
10. Knoppert D. Safety and efficacy of drugs in pregnancy. J Popul Ther Clin Pharmacol [Internet]. 2011 [citado 2012 feb 27];18(3):e506–512. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22113261>.
11. McDonald K, Amir LH, Davey M-A. Maternal bodies and medicines: a commentary on risk and decision-making of pregnant and breastfeeding women and health professionals. BMC Public Health [Internet]. 2011 [citado 2012 feb 27];11 Suppl 5:S5. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22168473>
12. Is it safe for breastfeeding women to take herbal medicines? UK Medicines Information (UKMi) pharmacists for NHS healthcare professionals. March 2010. Disponible en: www.nelm.nhs.uk.
13. Furones Mourelle JA, López Verde L, Jiménez López G, Ávila Pérez J. Reacciones adversas por medicamentos en embarazadas, reportadas al sistema de farmacovigilancia de cuba en los años 2003 - 2007. Rev Electron Biomed / Electron J Biomed 2011;2:21-29.

Autores del boletín:

- Dra. Jiménez López, Giset Especialista en Farmacología
- Dra. Calvo Barbado, Dulce Especialista en Farmacología
- Dra. Alfonso Orta, Ismary Especialista en Farmacología
- Dra. López Leyte, Midsay Especialista en Farmacología
- Dr. Silva Herrera, Lázaro Especialista en MGI

Comité editorial:

- Dra. Calvo Barbado, Dulce Especialista en Farmacología
- Dr. Furones M., Juan Antonio Especialista en Farmacología.
- Dr. Pérez Peña, Julián Especialista Administración Salud
- Dra. Orta Alfonso, Ismary Especialista en Farmacología
- Dra. Jiménez López, Giset Especialista en Farmacología
- Dra. Cruz Barrios, María Aida Especialista en Farmacología
- Dr. Sansó Soberats, Félix Especialista en MGI
- Dra. Delgado Martínez, Ibis Especialista en Medicina Interna
- Dra. López Leyte, Midsay Especialista en Farmacología
- Dr. Hernández Núñez, Alfredo Especialista en Pediatría
- Dra. Pérez Barrera, Elisa Especialista en MGI
- Dr. Francisco Martínez, Wilfredo Especialista en MG
- Lic. en Farmacia, Corredera Hernández, Mayra

Comité Asesor:

- Lic. en Farmacia Debesa García, Francisco
- Ing. Lara Bastanzuri, Cristina Master en Economía de la Salud
- Dra. Rodríguez Piñeiro, Deborah Especialista en Administración de Salud
- Dra. Piloto, Mercedes Especialista en Ginecoobstetricia

Coordinadora del Boletín:

- Dra. Calvo Barbado, Dulce Especialista en Farmacología bitfarmacoepidemiologia@msp.sld.cu

Diseño Gráfico y Maquetación:

- Di. OLANO Colaboración ACCS-Habana

Contactos:

- www.cdfc.sld.cu/boletines-atencion-primaria-de-salud
- e-mail: bitfarmacoepidemiologia@msp.sld.cu