

Fármacos Antihipertensivos en la Lactancia

Dr. Manuel Eduardo Sáenz Madrigal¹ & Dr. Carlos Adrián Vindas Morera².

1. Cardiólogo Intervencionista, Instructor ACLS AHA, Instructor Escuela de Medicina UCR, FACC
 2. Médico Investigador Clínico. Centro Cardiovascular SM. Hospital La Católica. Unidad de Docencia
- Correspondencia: Centro Cardiovascular SM, Hospital Hotel La Católica Guadalupe, Goicoechea, Apartado Postal 3184-1000 San José; saenzcardiovascular@gmail.com; drcarlosvindas@gmail.com

Recibido 03-VII-2014. Aceptado 14-VII-2014

RESUMEN

Existe vasta literatura en el manejo de la hipertensión arterial durante el embarazo en todas sus variantes, sin embargo existe poca información del manejo de la paciente hipertensa en el posparto cuando está en periodo de lactancia .

Los trastornos hipertensivos son comunes en las mujeres embarazadas y mujeres en el periodo de lactancia, por lo tanto existe la necesidad de conocer cuáles medicamentos son seguros en pacientes cuyo infante está alimentándose de la forma más apropiada durante los primeros meses de vida. En esta revisión se hace énfasis en los fármacos comúnmente utilizados para el tratamiento de la hipertensión arterial, el paso de los mismos hacia la leche materna, y el perfil de seguridad que estos presentan en términos de afectación al lactante.

Muchas mujeres en el periodo de lactancia requieren tratamiento para hipertensión arterial, la mayoría de la evidencia que hay viene de reportes de caso o estudios con cantidades pequeñas de pacientes en los cuales las dosis, tiempos de medición y técnicas de medición varían significativamente. Sin embargo, con la información disponible es posible obtener un perfil de los fármacos más apropiados para utilizar en la mujer hipertensa en periodo de lactancia, en esto se enfoca esta revisión, de tal manera que los clínicos puedan elegir oportunamente qué opción de drogas presentan mayor seguridad y eficacia.

Palabras clave: lactancia, materna, antihipertensivos, hipertensión.

ABSTRACT

Vast literature exists on the management of hypertension during pregnancy in all its variations, but there is little information on the management of the hypertensive post partum breast-feeding patient.

Hypertensive disorders are common in pregnant women and breast-feeding women, there is a need to know what medications are safe for the infant, especially during the first months of life. In this review we focus on the most commonly used antihypertensive drugs, the passage thereof into breast milk, and the safety profile they present in terms of affection to the infant.

Many women giving breastfeeding require treatment for hypertension; most of the existing evidence is case reports or studies with small numbers of patients in whom the dose, time of measurement and measurement techniques vary significantly. However, with the available information is possible to obtain a profile of the most appropriate drugs for use in nursing women, this review focuses on this so that clinicians can choose which option provides more security and efficacy.

Key words: breastfeeding, maternal, antihypertensives, hypertension.

EPIDEMIOLOGÍA

Hipertensión arterial (HTA) se define mayor a 140/90 mmHg, se clasifica grado I hasta 159/99 mmHg y como grado II hasta 179/109 mmHg, igual o mayor a 180/110 se define grado III (1).

Afecta a más de 65 millones de adultos en Estados Unidos y es un factor de riesgo mayor para infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca (2).

La evidencia existente en cuanto a incidencia de mujeres hipertensas en periodo de lactancia es relativamente escasa, sin embargo se ha visto que la prevalencia de HTA en mujeres en edad reproductiva es aproximadamente el 31 %, todas estas mujeres son potencialmente hipertensas dando lactancia.

ETIOLOGÍA

La hipertensión durante el posparto puede ser ocasionada por la persistencia de hipertensión anteparto o intraparto, también

Fármacos Antihipertensivos en la Lactancia

Dr. Manuel Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Adrián Vindas Morera



puede ser hipertensión de inicio reciente o hipertensión arterial crónica preexistente. La hipertensión relacionada con preeclampsia usualmente resuelve espontáneamente en pocas semanas (promedio 16 días) y casi siempre ha desaparecido para las 12 semanas posparto (3,4). Existen otras causas de hipertensión en la mujer en el periodo de posparto, desde efecto adverso de metilergonovina (utilizado para hemorragias posparto), exceso de volumen con suero salino, hasta hiperaldosteronismo como causas secundarias (2).

FÁRMACOS

Varias clases de medicamentos son utilizados en el tratamiento de HTA, en donde se incluyen diuréticos, betabloqueantes, Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), y varios de estos medicamentos son aptos durante la lactancia materna (5).

Todos los medicamentos pasan a la leche materna en alguna medida, sin embargo los niveles relevantes se alcanzan con poca frecuencia. Los medicamentos pasan a leche materna por difusión pasiva o por algunos transportadores activos. Los medicamentos que pasan a leche materna presentan ciertas características bioquímicas, estas generalmente son: bajo peso molecular (menos de 500 Da), usualmente son fármacos que alcanzan altos niveles séricos, generalmente se unen pobremente a proteínas plasmáticas, y alta pKa (drogas predominantemente básicas). La leche materna tiene un pH bajo (7-7,2, ácido) el cual causa que algunos medicamentos con alta pKa se ionicen y queden atrapados en la leche materna. Por lo tanto, de estas características bioquímicas, la más importante parece ser la unión a proteínas (5,6).

Clinicamente se debe considerar la biodisponibilidad oral de la droga en el tracto gastrointestinal del lactante. La etapa de la lactancia también es importante, más medicamentos pueden entrar a la leche materna en la fase de calostro pero solo dosis mínimas son transferidas al lactante durante esta fase por el volumen limitado de calostro. Con leche madura hay un volumen mayor pero menos medicamento entra a la leche materna debido a las uniones intercelulares más estrechas en esta fase (5).

La medida más exacta y útil de exposición es calcular la dosis relativa al infante (DRI), esta es generalmente expresada como un porcentaje de la dosis de la madre (5).

$$\text{DRI} = \text{dosis infante (mg/kg)/día} / \text{dosis madre (mg/kg)/día}$$

En una revisión sistemática se utilizó el radio entre la concentración de droga en leche materna y la concentración de la droga en el plasma (radio leche materna/plasma = LM/P). Un radio LM/P mayor a 1 indica que la droga pasa libremente hacia la leche materna, ya que sus concentraciones son mayores en leche materna que en el plasma. Un radio LM/P de 0,5-1 indica que parte de la droga es excretada a la leche materna, un radio LM/P <0,5 indica excreción limitada y un radio LM/P <0,1 indica excreción nula o insignificante (6).

FACTORES DE RIESGO DEL INFANTE

Los infantes deben ser categorizados como bajo, moderado y alto riesgo. Los de bajo riesgo son aquellos entre 6 – 18 meses de edad, estos reciben menor volumen de leche materna y son capaces de metabolizar y manejar las drogas más efectivamente. Las madres

en la última etapa de la lactancia (>1 año), usualmente, producen cantidades menores de leche. Por eso, la dosis clínica absoluta transferida es baja.

Los infantes de moderado riesgo son recién nacidos en edades entre 2 semanas y 6 meses. Los de alto riesgo son aquellos prematuros, recién nacidos o infantes con condiciones médicas agudas o crónicas que puede afectar el aclaramiento de la droga (p.e. disfunción renal) (5).

BETABLOQUEANTES

Los betabloqueantes son los más estudiados en este tema, el nivel de transferencia a leche materna difiere marcadamente entre los fármacos de esta clase. Bioquímicamente todos son bases débiles, pero tienen diferentes liposolubilidad y unión a proteínas.

Metoprolol, nadolol, acetobutolol, sotalol y atenolol tienen el radio LM/P mayor, cada uno en promedio >1. Esto indica que estas drogas son libremente excretadas en la leche materna, por lo tanto serán ingeridas por el infante. Se han reportado casos donde un agente antihipertensivo causó efectos significativos clínicamente en el lactante con atenolol (el fabricante recomienda uso con precaución durante la lactancia) y acebutolol (el fabricante recomienda no utilización durante la lactancia), estos dos fármacos no son agentes preferidos (5,7,8).

Los síntomas presentados fueron bradicardia, taquipnea, hipotensión, temperatura baja, cianosis; todos estos consistentes con escenario de betabloqueo en el infante. A pesar de este aspecto, la mayoría de los estudios concluyen que la dosis de betabloqueante que recibe el lactante no tendría efecto, incluso para aquellos betabloqueantes con un radio LM/P elevados. Esto se debe a que la dosis del infante (calculado para un lactante que consume 1 000 ml de leche por día) es significativamente menor que la dosis terapéutica para niños. Además los estudios en los que la concentración plasmática de la droga en el infante fue evaluada, los niveles fueron no detectables o muy bajos (6).

Los betabloqueantes de elección son Metoprolol (DRI 1,4%) y propanolol (DRI 0,3%); estos medicamentos no se han asociado con efectos adversos en el infante. En adición a estos el labetalol tampoco ha sido asociado con efectos adversos y tiene unan DRI baja de 0,6%. Estos tres medicamentos se consideran seguros, incluso si el infante está comprometido. Asimismo son compatibles con la lactancia según la Academia Americana de Pediatría (5,8,10,11,13).

No hay información significativa acerca de carvedilol (no recomendado por el fabricante durante la lactancia por su bajo peso molecular) y bisoprolol (el fabricante recomienda uso con precaución durante la lactancia) en lactancia materna (5,8,11).

El NICE *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) en el Reino Unido, recomienda el labetalol en dosis de 100-600 mg por día divididas en 2 a 3 dosis y como segunda opción, sobre todo en pacientes que requieran una sola dosis por día, el atenolol 25 a 100 mg/d (9).

Cabe recalcar que los estudios revisados no consideran el riesgo del lactante, condición fundamental, ya que de esto depende la capacidad de metabolizar la droga.

CALCIOANTAGONISTAS

Existe poca información acerca del paso de estos fármacos a la leche materna, las dihidropiridinas, nimodipinas y nitrendipinas tienen una excreción mínima haciéndolas seguras para las madres dando lactancia (6).

La evidencia para Nifedipina (no recomendada por el fabricante para mujeres en etapa de lactancia) y Diltiazem (no recomendado por el fabricante para mujeres en etapa de lactancia) es insuficiente. Estudios en Nifedipina sugieren una DRI de 2,3 % 1 hora después de una dosis de 30 mg. En otros estudios el radio LM/P de Verapamilo (no recomendado por el fabricante para mujeres en etapa de lactancia) varió de bajo a elevado, los últimos estudios no detectaron Verapamilo en el infante y concluyen que es seguro para la madre en etapa de lactancia. En una paciente que tomó 80 mg de Verapamilo 3 veces al día, el promedio de concentración en la leche fue 25,8 mg/dl; no hubo concentración de droga encontrada en el infante y la DRI fue estimada en 0,15%. Asimismo, se reportó el caso de una paciente que tomaba Diltiazem 60 mg 4 veces al día, en este la DRI fue baja (0,9%). No se han reportado efectos adversos en infantes expuestos a Nifedipina, Verapamilo o Diltiazem (5,6,7).

La Academia Americana de Pediatría considera el uso de Nifedipina, Verapamilo y Diltiazem (a pesar de las altas concentraciones encontradas en leche materna) compatibles con la lactancia. Sin embargo por las bajas concentraciones en leche materna para Nifedipina y Verapamilo, estos son los preferidos para utilizar durante la lactancia (8,10,11).

El NICE recomienda el uso de Nifedipina 10-20 mg 2 veces al día y Amlodipina como segunda línea a 5-10 mg/d para mujeres que requieran una sola dosis diaria (9).

METILDOPA

Los estudios indican que Metildopa tiene una excreción limitada a leche materna, no se han reportado efectos adversos en los lactantes cuyas madres tomaron el medicamento (6).

La *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA) la considera la droga de elección, sin embargo el NICE la recomienda como opcional y no de elección debido a los efectos adversos que puede presentar (sedación, hipotensión postural y depresión) (9).

Otra posible desventaja que presenta es la dosificación, puede requerirse de 3 a 4 veces diarias dado que es un antihipertensivo relativamente débil. A pesar de estas características, la Academia Americana de Pediatría la considera compatible con la lactancia (8,12).

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

Cantidades mínimas de IECA son transferidas a la leche materna. Estos fármacos tienen el radio LM/P más bajo. La unión a proteínas es variable (Captopril 30 %, Enalapril 60 %). No hay reportes de efectos adversos en el lactante cuya madre toma IECA. La evidencia sugiere que estos son una opción segura (6).

Los IECA no son utilizados solamente para HTA, tienen numerosas indicaciones, en donde se incluye insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, diabetes y enfermedad renal. La DRI es estimada en 0,002 % (5).

El NICE recomienda el Enalapril de 5 a 20 mg 2 veces por día en mujeres que fueron tratadas previamente con IECA cuando otras opciones no pueden ser usadas o es necesaria la protección renal/ cardíaca (9).

La Academia Americana de Pediatría considera a Enalapril y Captopril como compatibles con la lactancia; no hay evidencia acerca de otros IECA (8).

Los IECA han sido menos estudiados que los otros antihipertensivos y algunos estudios han descrito efectos renales en el lactante el cual es muy sensible a los efectos de los IECAs, es por esto que su uso en la madre en la etapa de lactancia se considera de precaución. Algunos sugieren evitarlos sobre todo en las primeras 6 semanas de vida del lactante, y considerar el estado hemodinámico del mismo, ya que podría causar oliguria y/o convulsiones (11,12).

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II

No existe datos disponibles acerca del uso de ARA II en madres en periodo de lactancia. Algunos consideran que por sus potenciales efectos renales en el lactante estos deben ser evitados (5,8,14).

DIURÉTICOS

En un reporte de una paciente que tomaba Hidroclorotiazida no se observaron efectos adversos en el lactante. No obstante, es importante tomar en cuenta la hipótesis de que los diuréticos pueden reducir la producción de leche materna, sin embargo no hay estudios que confirmen esta controversia (5).

El NICE no los recomienda por su potencial efecto de causar sed excesiva y potencialmente reducción en la producción de leche materna. Las tiazidas se distribuyen en la leche materna, aún así la Academia Americana de Pediatría considera Clorotiazida, Hidroclorotiazida, Bendroflumetiazida y Clortalidona como compatibles con la lactancia. Los diuréticos de asa cruzan a leche materna y podrían suprimir la lactancia, la Academia Americana de Pediatría no da recomendaciones en cuanto a su uso en la lactancia (8,9,11,12,14).

Con respecto a los diuréticos ahorradores de potasio (Espironolactona) existe poca información con respecto a su uso en la lactancia, sin embargo se considera compatible con la lactancia materna según la Academia Americana de Pediatría (8).

HIDRALAZINA

Este fármaco se excreta en leche materna en cantidades muy distantes de la dosis pediátrica y es segura, especialmente en casos de uso corto después del parto (10).

CONCLUSIONES

Metildopa parece ser el medicamento de elección a pesar de los efectos adversos que han sido descritos, en el ámbito nacional es posiblemente uno de los más utilizados.

Fármacos Antihipertensivos en la Lactancia

Dr. Manuel Eduardo Sáenz Madrigal & Dr. Carlos Adrián Vindas Morera



Actualmente, con la información existente, los beta bloqueadores parecen ser una buena opción en el tratamiento de la HTA en la mujer en periodo de lactancia materna, los preferidos son Propranolol, Labetalol y Metoprolol por su alto perfil de seguridad. En todo caso se recomienda evaluar al lactante por signos de betabloqueo.

En cuanto a los calcioantagonistas, se podría pensar en ellos como medicamentos de segunda línea, en este caso los preferidos son Nifedipina y Verapamilo por su concentración baja en leche materna.

Los diuréticos, IECA y ARA II son medicamentos aún con poca evidencia, en este momento, por sus posibles efectos adversos en el riñón del lactante y/o la posible disminución en la producción de leche materna hace que estos fármacos no sean recomendables durante la lactancia.

En todos los casos debe considerarse los factores de riesgo del lactante, ya que esto determina la capacidad de metabolización de la droga en el organismo del mismo.

Agradecimiento al Dr. Carlos Torres Soto, jefe del servicio de neonatología del Hospital México por la revisión de este artículo y considerarlo de utilidad clínica.

BIBLIOGRAFÍA

- Mancia, Fagard, Narkiewicz, Redo, Zanchetti, Bohm. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2013, 31:1281–1357
- Kwok Leung Ong, Bernard M.Y. Cheung, Yu Bun Man, Chu Pak Lau and Karen S.L. Lam. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among United States Adults 1999–2004. *Hypertension*. 2007;49:69-75
- Podmow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010;29(3):294.
- Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(6):470.
- Rowe , Baker, Hale et al. Maternal Medication, Drug Use, and Breastfeeding. *Pediatr Clin N Am* 60 (2013) 275–294
- Berdmore, Morris, Gallery et al. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk: a systematic review. *Hypertension in Pregnancy*, 21(1), 85-95 (2002)
- Drug information data base. Up to Date 2013.
- Firas A Ghanem & Assad Movahed. Use of Antihypertensive Drugs during Pregnancy and Lactation. *Cardiovascular Therapeutics* 26 (2008) 38–49
- Bramham, Nelson-Piercy, Brown, Chappel. Postpartum management of hypertension. *BMJ* 2013; 346: f894
- Spencer, Gonzalez, Barnhart. Medications in the Breast-Feeding Mother. *American Family Physician*. Volume 64, Number 1 / July 1, 2001
- Phyllis August. Management of hypertension in pregnant and postpartum women. *Up to Date*. nov 25, 2013
- Scott Moses. 2013 Family Practice Notebook, LLC. Obstetrics Book, Pharmacology Chapter, Medications in Lactation.
- Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, Sumner J. Yaffe. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. Ninth edition. January 7 2011. Lippincott Williams
- Priscilla Igbo Pemu, Elizabeth Ofili. Hypertension in Women—Part II *The Journal of Clinical Hypertension*. VOL. 10 No. 6 JUNE 2008