

# Pasando revista: en Farmacocinética Medicamentosa en Leche Materna

SAP – SUBCOMISIÓN DE INVESTIGACIÓN  
38° CONGRESO ARGENTINO DE PEDIATRÍA 2017

Presentadora: Dra Agustina Sulier

Coordinador: Dr. Cuestas Eduardo

Secretaria: Dra Canello Paola

Panel de Expertos: Dr Garcia Bournissen

Facundo, Dra Vivas Norma Isabel

Niños alimentados mediante  
Lactancia Materna cuyas madres  
están recibiendo fármacos  
antiepilepticos: desarrollo cognitivo  
a los 6 años

# Titulo

## **Breastfeeding in Children of Women Taking Antiepileptic Drugs: Cognitive Outcomes at Age 6 Years**

**Kimford J. Meador, MD, Gus A. Baker, PhD, Nancy Browning, PhD, Morris J. Cohen, EdD, Rebecca L. Bromley, PhD, Jill Clayton-Smith, MD, Laura A. Kalayjian, MD, Andres Kanner, MD, Joyce D. Liporace, MD, Page B. Pennell, MD, Michael Privitera, MD, and David W. Loring, PhD for the Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs (NEAD) Study Group**

Published in final edited form as:

*JAMA Pediatr.* 2014 August 1; 168(8): 729–736. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.118.

# Introduccion

- Dilema ante los beneficios de lactancia
- Antiepilepticos en la leche materna sospechados de causar daño en el bebe
- Evidencia en animales de apoptosis neuronal por exposición intra-utero a antiepilépticos
- Efecto dosis dependiente, y con breves períodos de exposición

# Objetivo

- Determinar impacto cognitivo de la exposición por medio de la lactancia materna a fármacos anticonvulsivantes

# Materiales y Métodos

- Estudio de cohorte prospectivo multicéntrico desde 14/10/99 hasta el 14/04/2004 en Reino Unido y EEUU
- Población de mujeres embarazadas con epilepsia recibiendo monoterapia con carbamazepina, lamotrigina, fenitoina o Ac. Valproico
- bebés amamantados o no fueron evaluados a los 6 años (N total = 181 niños)

# Materiales y Métodos

## Resultado Primario:

- Variable dependiente: coeficiente intelectual a los 6 años
- Medicion CI: mediante escalas de capacidad diferencial de coeficiente intelectual
- Variable independiente: niños amamantados vs aquellos que no

# Resultados

**Table 1**

Baseline Characteristics of 177 Mothers According to Breastfeeding Status for 181 Children With Data on Both Breastfeeding Status and IQ at Age 6 Years

Variable	Breastfed	Nonbreastfed	Mean Difference (95% CI)	P Value <sup>d</sup>
Mothers, No./total No. (%) <sup>b</sup>	76/177 (42.9)	101/177 (57.1)	Not applicable	.06
Maternal IQ, mean (95% CI)	105 (101 to 109)	95 (92 to 98)	10 (5 to 15)	<.001
Maternal age at delivery, mean (95% CI), y	31 (30 to 32)	30 (29 to 31)	2 (0 to 3)	.03
Standardized dosage, mean (95% CI) <sup>c</sup>	36 (32 to 40)	38 (34 to 43)	-2 (-8 to 4)	.46
Gestational age at delivery, mean (95% CI), wk	39 (39 to 39)	39 (38 to 39)	0 (0 to 1)	.44
Periconception folate use, No./total No. (%)	52/76 (68.4)	54/101 (53.5)	15.0% (0.6% to 29.2%)	.04
United Kingdom site, No./total No. (%)	15/76 (19.7)	34/101 (33.7)	-13.9% (-26.8% to -1.1%)	.04
Seizure or epilepsy type, No./total No. (%) <sup>d</sup>				
Localization related	44/76 (57.9)	65/101 (64.4)	-6.5% (-21.0% to 8.1%)	.36
Idiopathic generalized	22/76 (28.9)	29/101 (28.7)	0.2% (-13.3% to 13.7%)	
Generalized tonic-clonic seizures <sup>e</sup>	10/76 (13.2)	7/101 (6.9)	6.2% (-2.8% to 15.3%)	
Convulsions, No./total No. (%)				
None	60/69 (87.0)	70/94 (74.5)	12.5% (0.6% to 24.4%)	.14
>0 <sup>f</sup>	1/69 (1.4)	3/94 (3.2)	-1.7% (-6.3% to 2.8%)	
Maternal race/ethnicity, No./total No. (%)				
White	62/76 (81.6)	81/101 (80.2)	1.4% (-10.3% to 13.1%)	.13
Black	1/76 (1.3)	6/101 (5.9)	-4.6% (-9.9 to 0.7%)	
Hispanic	7/76 (9.2)	12/101 (11.9)	-2.7% (-11.7% to 6.4%)	
Other	6/76 (7.9)	2/101 (2.0)	5.9% (-0.7% to 12.6%)	

# Regression lineal CI var dep

Effect	<i>F</i> Score	<i>df</i>	Coefficient (95% CI)	<i>P</i> Value
Breastfeeding status	4.1	1	4.1 (0.1 to 8.1)	.045
AED group across 4 drugs	7.9	3	Not applicable	<.001
Maternal IQ	6.8	1	0.2 (0.0 to 0.4)	.01
Periconception folate use	8.1	1	5.7 (1.7 to 9.7)	.005
AED dosage	6.6	1	-0.1 (-0.2 to 0.0)	.01
Propensity score <sup>b</sup>	1.1	1	7.5 (-6.6 to 21.6)	.30

Abbreviation: AED, antiepileptic drug.

# Regresion lineal CI ajustado por lactancia si o no

AED Group	IQ, Mean (95% CI)		Difference	P Value
	Breastfed	Nonbreastfed		
All AEDs	108 (105 to 111) (n = 78)	104 (101 to 106) (n = 103)	4 (0 to 8)	.04
Carbamazepine	107 (101 to 113) (n = 23)	105 (99 to 110) (n = 24)	2 (-6 to 11)	.61
Lamotrigine	113 (110 to 117) (n = 27)	110 (107 to 113) (n = 34)	3 (2 to 8)	.23
Phenytoin	104 (99 to 110) (n = 17)	108 (103 to 113) (n = 20)	-4 (-12 to 4)	.23
Valproate	106 (97 to 115) (n = 11)	94 (88 to 100) (n = 25)	12 (1 to 24)	.04

# Discusión

- No se encontraron efectos adversos cognitivos asociados a la transferencia por la leche materna en pacientes previamente expuestos a los mismos durante el embarazo
- Se evidencia mayor CI a los 6 años y mejores habilidades verbales en los niños amamantados
- Es posible que el efecto negativo este relacionado al nivel en sangre mas que con la duracion de la exposicion
- El nivel de anticonvulsivantes en los niños es dependiente de multiples factores, aunque en general se estima que el nivel es bajo

# Discusión

- Los beneficios de la lactancia materna sobre el neurodesarrollo de los niños supera ampliamente los efectos potencialmente negativos de la exposición a anticonvulsivantes
- La exposición fetal a Ac. Valproico se asocio con menor CI de una manera dosis dependiente

# Conclusión

- Este estudio apoya la recomendación de lactancia materna en madres con epilepsia
- Esta recomendación se basa en los conocidos efectos positivos de la lactancia materna, y la limitada evidencia de riesgo, como muestran los resultados de este estudio
- Los resultados de este estudio sugieren que la falta de lactancia materna representa un riesgo para el desarrollo neurocognitivo del bebe, en concordancia con un numero importante de otros estudios