



Congreso Virtual Mexicano de Anestesiología

Octubre 1 - Diciembre 31

congresodeanestesiologia.com

congresodeanestesiologia.org



congresodeanestesiologia.mx

SEGURIDAD DE LA LACTANCIA EN EL NEONATO DESPUÉS DE ANESTESIA

RESUMEN

La lactancia materna ha aumentado respaldada por las recomendaciones de la *World Health Organization* y la *American Academy of Pediatrics*. Al anestesiólogo se le puede presentar una madre lactante que esté muy motivada para amamantar a su bebé inmediatamente en el puerperio. La anestesia implica la administración de fármacos con el potencial de sedación y efectos respiratorios indeseables en el lactante. La administración de fármacos de corta acción, bajas dosis y antagonizables minimiza la posibilidad de efectos secundarios indeseables. El objetivo debe ser evitar o minimizar la administración de opioides e hipnosedantes (benzodiacepinas), aplicar agentes de acción corta o ultracorta, la aplicación de analgesia neuroaxial (epidural/espinal) cuando sea posible y evitar agentes con metabolitos activos. La valoración clínica estrecha y frecuente del lactante es muy importante. La literatura disponible señala que, aunque los anestésicos y analgésicos disponibles actualmente se transfieren a la leche materna, las cantidades transferidas son casi siempre clínicamente insignificantes y representan poco o ningún riesgo para el lactante.

INTRODUCCIÓN

La leche humana es la fuente ideal de nutrición en el recién nacido y lactantes (1-4). Tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la *American Academy of Pediatrics* (AAP) recomiendan que los neonatos sean amamantados (pecho materno) hasta los 6 meses de edad y continúen tomando leche hasta 1 año de edad (1,4). Como resultado, hay una tendencia al alza hacia la lactancia materna. El 90% de las mujeres en todo el mundo amamantan a sus bebés (5). Existen varias ventajas de la lactancia materna para el vínculo madre y bebé, el desarrollo de la inmunidad del recién nacido/lactante y una óptima nutrición para el bebé (1,6-9). Las ventajas para la madre son: involución posparto del tamaño uterino, disminución en el riesgo de cáncer ovárico y mama, protección contra el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y anticoncepción durante el período de lactancia materna (6,7,10,11).

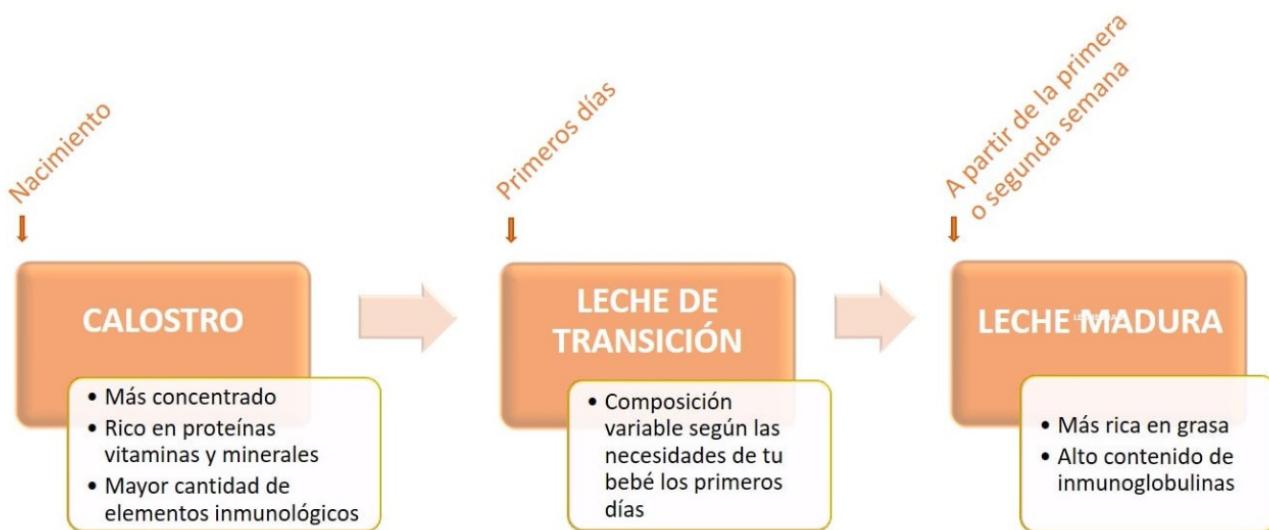
Existe la preocupación de que los anestésicos y fármacos suministrados en el perioperatorio se secretan en la leche materna, pudiendo tener efectos nocivos en el bebé. La decisión de permitir la lactancia materna después de algún tratamiento farmacológico debe equilibrar la seguridad y el beneficio tanto para la madre como para el bebé. ¿Cuánto tiempo debe esperar una madre después de recibir anestesia y/o analgesia antes de que el bebé pueda amamantarse de manera segura? Pocos estudios han abordado este tema (12-15). El cirujano, anestesiólogo y pediatra enfrentan el manejo del recién nacido y la madre lactante

que necesita anestesia y/o analgesia posparto, postcesárea o cualquier otro procedimiento quirúrgico. Las preocupaciones que surgen incluyen: seguridad de la anestesia general y el uso de medicación perioperatoria, analgesia postoperatoria, extracción con extractor de leche y desechar la leche materna, impacto en la producción de leche materna, tipo y por cuánto tiempo debe monitorearse al bebé y circunstancias especiales que involucran al bebé, por ejemplo, prematuridad, gemelos y otras situaciones clínicas neonatales, incluidos los síndromes congénitos. Con el aumento de la lactancia materna a los bebés, una revisión sobre anestesia y lactancia materna, transferencia de anestésicos a la leche materna y sus efectos en el lactante son útiles, especialmente con el uso de agentes más nuevos.

FISIOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA DE LA LACTANCIA CON PECHO MATERNO

La leche humana es secretada por el tejido alveolar de las mamas y está regulada por la prolactina y oxitocina, hormonas que son secretadas por los lóbulos anterior y posterior de la glándula pituitaria, respectivamente (16). En el embarazo aumenta la secreción de prolactina, estrógenos y progesterona, que causan el desarrollo lobuloalveolar de las mamas. Después de la expulsión de la placenta, hay una súbita disminución en los niveles de estrógeno y progesterona, lo que inicia la lactancia. La succión del bebé induce la liberación refleja de oxitocina y la eyección de leche. La succión también estimula la liberación de prolactina, que mantiene y aumenta la secreción de leche. Después del nacimiento del bebé cuando la madre comienza a amamantar, la leche temprana secretada las primeras 48-72 h es muy rica en proteínas (anticuerpos) y baja en grasas (calostro). Una vez que se establece la secreción normal de leche, al inicio de la lactancia, el bebé recibe una leche más acuosa llamada *leche de transición* o *primera leche* seguida de una leche más espesa con alto contenido lipídico llamada *leche final*. La capacidad o incapacidad de amamantar al bebé o extraer leche mediante extractor de leche del seno materno depende de varios factores que incluyen: capacidad del bebé para succionar, enfermedades en la madre o bebé, estrés materno, deshidratación, administración de fármacos, y el momento y la frecuencia de la lactancia o el bombeo de la leche materna (4). El estrés que provoca la anestesia, cirugía y patologías asociadas pueden influir en la capacidad de la madre para producir leche. Los anticonceptivos orales utilizados en el posparto, especialmente aquellos que contienen estrógenos, pueden disminuir la secreción de leche. Los galactogogos, para aumentar la producción de leche, incluyen preparaciones a base de hierbas, así como domperidona y metoclopramida (17,18). Sin embargo, faltan estudios controlados para demostrar tanto la seguridad como la eficacia de estos compuestos. En los Estados Unidos, las preparaciones a base de hierbas están excluidas de la regulación por la *Food and Drug Administration* (FDA). Por lo tanto, no se recomienda su uso por la madre embarazada o lactante. Cuando la madre no puede amamantar, la leche materna se puede extraer manualmente o con un extractor de leche. La leche extraída puede almacenarse y administrarse al bebé a través de un biberón o sonda de alimentación, según la situación. El mecanismo de transferencia de drogas en la leche materna ha sido ampliamente revisado en el pasado (19,20). Los medicamentos administrados a la madre generalmente pasan del plasma materno a la leche materna por difusión pasiva, donde una columna de leche permanece en contacto con los lactocitos (21-23). Varios factores afectan la transferencia de drogas en la leche humana: concentración plasmática materna de la droga, unión a proteínas plasmáticas, ionización de la droga, solubilidad de los fármacos en lípidos, y peso molecular de la droga (19,24). Las drogas altamente unidas a proteínas plasmáticas maternas tienen menos probabilidades de transferirse a la leche materna (22,25). El contenido de lípidos en la leche es variable no solo desde la *primera leche* a la *última*, sino también conforme van pasando las horas del día e

incluso de mama a mama (23,26). Pocos estudios informan diferentes concentraciones de fármacos en el calostro, leche de transición y leche madura (26).



La susceptibilidad del bebé a un fármaco que se secreta en la leche humana depende de la dosis de este en la madre, frecuencia de alimentación, volumen de leche ingerida, potencial duración de la acción del medicamento en el bebé y la madurez del bebé (19, 24,25). El fármaco ideal sería uno con alta unión a proteínas maternas, alto grado de ionización, corta vida media, baja biodisponibilidad oral y baja solubilidad en lípidos. La magnitud del riesgo de exposición del lactante a los fármacos del plasma materno se describe utilizando diversos índices: concentración de la droga en la leche y plasma materno (relación M:P) e índice de exposición (24, 25,27).

INDUCTORES Y ANESTÉSICOS UTILIZADOS EN QUIRÓFANO

Propofol

Hay un informe del caso de una mujer de 33 años que recibió propofol, mivacurio y remifentanyl en una anestesia para una cirugía laparoscópica por un embarazo ectópico. La paciente informó que, 8 horas después de la cirugía, comenzó con galactorrea de color verde azulado. Esta coloración permaneció durante 48 h, aunque no hay comentarios sobre el efecto en el bebé en ese informe (30). Un estudio investigó los niveles de propofol en la leche materna y plasma de cinco mujeres lactantes que recibieron propofol para anestesia general. El estudio reveló que, en promedio, el 0.025% de la dosis de propofol administrada a la madre se detectó en la leche materna (31). En ese estudio, se recolectó la leche materna de 24 h para el estudio, leche que no se dio a los lactantes, por lo tanto, no se midieron los posibles efectos clínicos en el lactante (31). Un estudio similar también reveló una concentración muy baja de propofol en la leche materna de mujeres que recibieron propofol para anestesia general para cesárea (32). Los autores informan que no hay signos neurológicos de depresión farmacológica en los recién nacidos (32).

Green Breast Milk after Propofol Administration

Torsten Birkholz, M.D.; Gerlinde Eckardt, Ph.D.; Stefan Renner, M.D.; Andrea Irouscheck, M.D.; Joachim Schmidt, M.D.
Anesthesiology 11 2009, Vol.111, 1168-1169.

We would like to report an unusual observation of green breast milk after propofol administration. A 33-yr old woman underwent emergency laparoscopic removal of an ectopic pregnancy under general anesthesia with 474 mg propofol as a target-controlled infusion, fentanyl, remifentanil, mivacurium, and metamizole.

Preoperative medication included dimenhydrinate, metamizole, and piritramide, with additional metamizole, butylscopolamine, and metoclopramide postoperatively.

About 8 h after surgery, the patient reported that the first breast milk pumped showed a bluish green color, which changed to green during the course of the day, and which resolved 48 h postoperatively. Urine color was not monitored. Metabolites of phenoles like propofol (2, 6-diisopropylphenol) are a known cause of green urine.¹ The exact chromophoric compound responsible is not known. As propofol is also excreted into the breast milk,² it was suspected as a cause in this case.

Tiopental

Se encontraron concentraciones mínimas de tiopental en leche materna (0.9 mcg/mL en leche madura y 0.034 mcg/mL en el calostro, respectivamente; relación leche/plasma <1, [33]). Los autores concluyeron que estas concentraciones no son tóxicas para el lactante. En otro estudio, en cesáreas con anestesia general, la relación calostro/plasma de tiopental a las 4 y 9 h fue 0.67 y 0.68, respectivamente (34). Las concentraciones medias de tiopental en el calostro fueron 1.98 mg/mL a los 30 min, 0.91 mg/mL a las 4 h, y 0.59 mg/mL a las 9 h, respectivamente (34). Llegaron a la conclusión de que el tiopental puede administrarse en las mujeres lactantes. Actualmente, este inductor ya casi no se utiliza.

Etomidato

Hay poca información sobre etomidato en el contexto de la lactancia materna y anestesia. En el estudio descrito anteriormente, los autores utilizaron tiopental (5 mg/kg) o etomidato (0.3 mg/kg) en la inducción de la anestesia para cesárea electiva (34). La relación calostro/etomidato plasmático fue de 1.2 a los 30 min. El etomidato no se detectó en ninguna de las muestras de plasma materno 2 horas después, pero aún era detectable en nueve de las 20 muestras de calostro, con un valor medio de 16.2 ng/mL a las 2 h. Los autores concluyeron que una rápida disminución en las concentraciones de etomidato en el calostro permite una temprana alimentación del recién nacido después de la cesárea (34). Con base a esto, el etomidato puede administrarse en mujeres lactantes.

Ketamina

No hay estudios con respecto a la transferencia de ketamina a la leche humana. Hay un estudio que sugiere que la administración de ketamina podría afectar negativamente el deseo o motivación de amamantar en ratas lactantes (35). No se pueden obtener conclusiones sobre el uso de ketamina en mujeres lactantes y los efectos en el lactante.

| Transferencia de inductores de la anestesia en la leche materna, ND, no disponible. | | | |
|--|----------------------|---|---|
| Inductor | Dosis (mg/kg) | Porcentaje presente en leche materna | Relación de concentración plasmática: leche o calostro |
| Propofol (29-32) | 1.5-2.5 | 0.025% | <1 |
| Tiopental (29,33,34) | 3-5 | ND | 0.6 |
| Etomidato (29,34) | 0.2-0.4 | ND | 1.2 a los 30 min |
| Ketamina (29) | 1-2 | ND | ND |

Anestésicos Inhalados Volátiles

No hay información sobre las concentraciones en leche humana en mujeres a quienes se administró un anestésico volátil. Los niveles de desflurano o sevoflurano en la leche no tienen importancia clínica en el transcurso de las primeras 24 h después de anestesia general inhalada, debido a una rápida eliminación de estos. Existen posibles problemas de seguridad por la exposición laboral a vapores y gases anestésicos inhalados (principalmente N₂O). El *National Institute for Occupational Safety and Health Administration* (NIOSH, *Centers for Disease Control and Prevention*, USA) recomienda que ningún trabajador esté expuesto a >2 ppm (concentraciones máximas) de los vapores halogenados durante un período de 1 h (www.cdc.gov/niosh/docs/1970/77-140.html). La utilización de sistemas de evacuación de vapores y minimizar las fugas y derrames ayudan a reducir los riesgos potenciales.

El uso de xenón como gas en anestesia se ha descrito en los últimos años. Su ventaja es su rápido inicio y eliminación, y sus características están cerca de un gas anestésico ideal. Sin embargo, su alto costo es un factor limitante. En un informe que describe el uso de anestesia general con propofol, remifentanilo y xenón en cuatro mujeres en periodo de lactancia, se encontró que los niveles de xenón en la leche materna eran cero inmediatamente después de la extubación (36). Quizás, en el futuro, el uso de xenón como agente inhalatorio en anestesia general sea beneficioso para la madre que amamanta y sin efecto alguno para el lactante (36).

Las concentraciones ambientales de N₂O, sevoflurano y desflurano en quirófano, área de recuperación anestésica y unidad de cuidados intensivos (UCI) se han detectado según informes en un estudio (37). Aunque, la concentración de los tres agentes estaba por debajo de las concentraciones mínimas (sobre todo N₂O, 100 ppm, promedio), estaban por encima del umbral de 0.1 CAM para protección materna (ley de protección materna en Alemania) en el área de recuperación anestésica. Los autores concluyeron que las mujeres embarazadas (p. ej. enfermeras, doctoras, personal de limpieza) y los lactantes no deben permanecer en quirófanos y sala de recuperación anestésica debido al aumento en las concentraciones en estas áreas (37). En otro informe, los autores midieron la concentración de halotano de una muestra de leche materna de una anestesióloga que estaba lactando (38). No había un sistema de eliminación de gases anestésicos del entorno de la sala de operaciones en ese momento. La concentración medida en la leche fue de 2 ppm, similar al nivel en el ambiente de la sala de operaciones. El coeficiente de partición leche/gas varió entre 2.3 y 1.4. Los autores atribuyeron esto al cambio en el contenido de grasa en la leche materna y también si

el halotano se midió o no en la leche inicial o final (38). Con base en la evidencia disponible y el hecho de que los anestésicos inhalados se excretan rápidamente y tienen una biodisponibilidad oral deficiente, y con el uso de sistemas de eliminación en los quirófanos, los anestésicos volátiles pueden suministrarse de manera segura en mujeres lactantes.

ANALGÉSICOS OPIOIDES UTILIZADOS EN EL TRANS Y POSTANESTESIA

Fentanyl

Se ha estudiado la concentración de fentanilo en la leche humana (31). Después de administrar 100 mcg de fentanilo iv, en la inducción anestésica, se midió la concentración de fentanilo junto con las concentraciones de propofol y midazolam. Los autores informan que en una recolección de leche de 24 h, luego de anestesia general, se observó 0.033% de la dosis materna de fentanilo en la leche materna. La lactancia materna se considera aceptable después de dosis únicas para la madre; sin embargo, no hay información disponible después de múltiples inyecciones intravenosas. En un estudio con 50 pacientes a quienes se les administró vía epidural una dosis de fentanilo 100 mcg o sufentanilo 10-50 mcg para cesárea, los autores no encontraron ningún nivel detectable del opioide en la leche materna (39). Según la evidencia disponible, se pueden administrar dosis únicas de fentanilo en anestesia general o epidural en mujeres lactantes.

Fentanilo para el tratamiento del dolor crónico. El parche transdérmico, pastilla transmucosa, y el comprimido oral (Fentora) no se recomiendan según instrucciones del fabricante en mujeres lactantes debido al riesgo potencial de sedación y/o depresión respiratoria en lactantes. Se ha informado en la literatura la utilización del parche transdérmico de fentanilo 100 mcg/h en una embarazada durante todo el embarazo para el tratamiento del dolor crónico (40). El nivel de fentanilo en la leche materna fue 6.4 ng/mL y el nivel de fentanilo en sangre del neonato era indetectable, lo que sugiere que el uso del parche de fentanilo puede ser una opción en una mujer lactante para el tratamiento del dolor crónico (40). Los síntomas de abstinencia de opioides pueden ocurrir en cualquier bebé cuya madre haya recibido tratamiento crónico con fentanilo. Estos síntomas pueden ocurrir luego de la interrupción de la lactancia.

Morfina

La secreción de morfina por la leche materna ha sido ampliamente estudiada. La morfina se transfiere a la leche humana en pequeñas cantidades. La morfina tiene una biodisponibilidad oral del 30%; su metabolito activo, la morfina-6-glucurónido, tiene una biodisponibilidad del 4%. Es importante tener en cuenta que la morfina-6-glucurónido también es más potente y requiere eliminación renal. Se ha informado una concentración plasmática de morfina de 125 ng/mL que induce sedación en el 50% de los recién nacidos en comparación con una concentración mucho menor de 12 ng/mL para cirugía cardíaca en niños mayores (41,42).

No se espera que la administración de una dosis única de morfina a la madre cause efectos perjudiciales en los lactantes. Sin embargo, existe una considerable preocupación con respecto al uso de dosis repetidas de morfina y codeína en madres lactantes. En un estudio de cinco mujeres lactantes a las que se les administró morfina epidural (4 mg) o parenteral (im o iv; 5-15 mg cada 4-6 horas), se encontró que la concentración máxima de morfina en la leche era de 82 mcg/L a los 30 min (82 ng/mL después de la administración epidural y 500

ng/mL (500 mcg/L) después de la administración parenteral (10 mg iv y 5 mg im; 43). Se descubrió que la vida media de la morfina en la leche materna humana era 3 h. Los autores sugieren, basándose en sus hallazgos, que un lactante alimentado exclusivamente con leche materna recibiría 75 mcg/kg/día de morfina; <6% de la dosis materna de morfina ajustada al peso (43). De hecho, mayores concentraciones de morfina en la leche materna (100 ng/mL en leche de transición y 10 ng/mL en leche madura) se ha informado en el caso de una mujer, 21 días después del parto, que recibió morfina oral, lo que sugiere que la cantidad que puede recibir un bebé es variable y puede ser mucho más elevada: es decir, 0.8-12% de la dosis oral materna (44).

Se han estudiado los niveles de morfina y morfina-6-glucurónido en el calostro de siete mujeres después de su cesárea que recibieron analgesia intravenosa controlada por el paciente con morfina (45). Se informó que la concentración de morfina en la leche (calostro) varía de <1 a 48 ng/mL y de morfina-6-glucurónido de <5 a 1084 ng/mL. La seguridad de la lactancia materna para los lactantes cuyas madres toman analgesia con morfina controlada por el paciente es cuestionable (45).

Morfina para el tratamiento del dolor crónico. La administración de morfina intratecal a la madre a través de una bomba para el tratamiento del dolor crónico dio como resultado niveles mínimos en el plasma y leche materna. En ese caso, las concentraciones en leche materna eran indetectables (46). El uso crónico de morfina por parte de una madre lactante puede conducir a niveles más altos de morfina en el lactante, especialmente en neonatos o en lactantes con disfunción hepática o renal. La administración de morfina en mujeres que estén lactando debe usarse con precaución. Prematuros, neonatos y lactantes menores tiene un riesgo especial de exposición aguda y crónica a opioides.

Remifentanyl

No hay datos publicados sobre el uso de remifentanilo administrado por vía materna y sus efectos en el lactante. Sin embargo, tiene una vida media ultracorta, menor de 10 min y, por lo tanto, puede considerarse segura para las madres lactantes (49). Sin embargo, debido a su corta duración de acción, no es adecuado para el dolor postoperatorio agudo. Su uso se ha descrito recientemente para la analgesia controlada por el paciente en el trabajo de parto (50).

Tramadol

Tramadol y su metabolito activo, O-desmetiltramadol, se excretan en la leche materna. Un estudio con 75 puérperas que recibieron tramadol para el dolor posparto mostró concentraciones promedio en leche de 748 mcg/L para tramadol y 203 mcg/L para O-desmetiltramadol 6 h después de la administración de 100 mg vía oral a las madres. Esto expondría a un bebé a una dosis diaria promedio de 112 mcg/kg para tramadol y 30 mcg/kg para el metabolito O-desmetiltramadol (62). Estos 75 recién nacidos se compararon con otros 75 recién nacidos cuyas madres no tomaron tramadol, pero sí tomaron otros opiáceos o antiinflamatorios no esteroideos. No se observaron efectos clínicos adversos en los lactantes. No hubo diferencias entre estos dos grupos de lactantes con respecto a la puntuación de capacidad neurológica y adaptativa (63). Al igual que con cualquier bebé cuya madre está recibiendo un opioide, debe observarse si hay signos de depresión respiratoria, sedación y disminución del estado de alerta.

Otros analgésicos opioides. No hay informes en la literatura médica acerca de la farmacocinética de la nalbufina, butorfanol y pentazocina con respecto a la leche materna.

| Transferencia de opioides a la leche materna (15); ND, datos no disponibles. | | | | |
|---|----------------------|---------------------|--------------------------------------|-------------------------------|
| Opiode | Dosis materna | Relación M:P | % en calostro o leche materna | Biodisponibilidad oral |
| Morfina | 15 mg iv | 1.1-3.6 | 0.8-12% | 26% |
| Meperidina | 50-150 mg | 0.82-1.59 | ND | <50% |
| Fentanyl | 50-400 mcg iv | ND | 0.033% | ND |
| Alfentanyl | 50 mcg/kg iv | ND | ND | ND |

BENZODIACEPINAS

Las benzodiacepinas a menudo se usan para hipnosis, sedación y ansiolisis (64). Los más utilizados son el diazepam, lorazepam y midazolam (64). El diazepam actúa más tiempo en comparación con los otros dos restantes y tiene un metabolito activo, el desmetil-diazepam, que tiene una vida media de 30-100 horas. La administración de diazepam en el trabajo de parto y cesárea deben evitarse, ya que puede causar puntuaciones APGAR más bajas en el recién nacido. Por otro lado, el lorazepam tiene una vida media más corta en comparación con el diazepam y no tiene un metabolito activo. Su efecto sobre el comportamiento neonatal es mínimo en comparación con el diazepam (65). El midazolam es 2-3 veces más potente que el diazepam y se ha vuelto popular entre los anestesiólogos debido a su solubilidad en agua, titulación y rápida acción.

Diazepam

El diazepam se transfiere a la leche materna. Las proporciones de leche/plasma para el diazepam y su metabolito activo desmetil-diazepam varían entre 0.1-0.11 y 0.08-0.13, respectivamente (66,67). En un estudio (56) se encontraron mínimas concentraciones de diazepam y su metabolito en la leche materna. En otro estudio de nueve mujeres a las que se les administró diazepam en el trabajo de parto, se observó que los niveles de diazepam en el plasma infantil persistían hasta 10 días (68).

Lorazepam

En un estudio con cuatro mujeres lactantes que recibieron lorazepam 3.5 mg vía oral como medicación preanestésica 2 h antes de la cirugía, se encontró que la concentración de lorazepam en la leche materna era de 8-9 ng/mL (70). Se encontró que esto era mucho menor que las concentraciones informadas de 23-82 ng/mL en el recién nacido como se informó en otro estudio; niveles insuficientes para causar depresión neuroconductual neonatal (65).

**Transferencia de benzodiacepinas a la leche materna humana (15);
ND, datos no disponibles**

| Fármaco | Dosis materna (mg/día) | Vida media adulto (h) | Vida media neonato (h) | Relación leche:plasma | Biodisponibilidad oral (%) |
|-----------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|----------------------------|
| Diazepam | 30 | 43 | 20-50 | 0.10-0.58 | 99 |
| Lorazepam | 5 | 14 | ND | 0.15-0.26 | 90 |
| Midazolam | 15 | 1.9 | 6.5-23 | 0.15 | 27 |

Midazolam

En un estudio, a cinco mujeres lactantes bajo anestesia general se les administró medicación preanestésica con midazolam seguido de anestesia general con propofol y fentanilo (31). Los investigadores encontraron que un promedio de 0.005% de la dosis materna de midazolam se encontró en leche materna recolectada en 24 h, lo que representa 0.009% del clearance de eliminación (31). Los autores concluyeron que la cantidad de midazolam (así como propofol y fentanilo) excretada en la leche materna no es una justificación para que se interrumpa la lactancia (31). En un estudio aleatorizado, los investigadores encontraron que en mujeres que recibieron midazolam 15 mg oral, la relación leche/plasma fue 0.15. Los autores concluyeron que el midazolam se transfiere en cantidades poco significativas en la leche materna, sobre todo si la lactancia se lleva a cabo 4 horas después de su administración oral (71).

La administración de midazolam como medicación preanestésica o en el transanestésico bajo anestesia general o regional se considera una opción segura en mujeres lactantes, siempre y cuando se suministren dosis mínimas suficientes. En cambio, la utilización de diazepam no es conveniente en términos de efectos secundarios en el lactante. Lorazepam puede aplicarse, pero con precaución.

ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Este grupo de fármacos disminuye, evita o "ahorra" que se aplican opioides intravenosos y, por lo tanto, son ideales en el dolor postoperatorio agudo. El ketorolaco, vía intravenosa, se usa frecuentemente en el intra y postoperatorio. La distribución de ketorolaco en la leche materna se ha estudiado en mujeres (n=10) que estaban entre el 2º y 6º día del puerperio (72). Recibieron ketorolaco, vía oral, 10 mg, 4 veces/día durante 2 días. Se extrajeron muestras simultáneas de leche y plasma materno cuatro veces durante el período de dosificación y al día siguiente (día 3). Las concentraciones de ketorolaco en la leche materna oscilaron entre 5.2 y 7.9 ng/mL. La relación leche/plasma varió de 0.015 a 0.037. Los autores estimaron que la exposición de ketorolaco al lactante es del 0.016% al 0.040% de la dosis materna (72). Se recomienda que los AINEs con vidas medias cortas, por ejemplo, derivados propiónicos (ibuprofeno), se apliquen en mujeres lactantes (73). La cantidad de exposición al fármaco en el lactante puede minimizarse si la madre toma el medicamento en el momento

que está dando de lactar a su bebé, de modo que la siguiente alimentación se administre después de un período de tiempo que sea equiparable a la vida media del fármaco (73) . Los AINEs pueden suministrarse a las mujeres lactantes.

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES Y ANTAGONISTAS

Estos son compuestos de amonio cuaternario (74). Son poco solubles en lípidos y se distribuyen ampliamente en el líquido extracelular (74). Muy poca biodisponibilidad oral; por lo tanto, su administración puede considerarse segura para el lactante. El suxametonio tiene una latencia de pocos segundos (30-45 seg) y rápida eliminación (5-8 min). Con base a estos hechos, es decir, una deficiente absorción oral y una rápida eliminación de la circulación materna, se considera seguro utilizar BNM en embarazadas o lactantes en anestesia. Los BNM no despolarizantes utilizados actualmente en la práctica clínica incluyen atracurio, cisatracurio, rocuronio y pancuronio. Hasta la fecha, no hay datos sobre la farmacocinética de estos medicamentos en la leche materna. Con base a la escasa biodisponibilidad oral y la escasa solubilidad de los lípidos, pueden considerarse seguros para su uso en la madre lactante. Igual que con cualquier medicamento para el que no existan datos con respecto a la farmacocinética en la leche materna, es necesaria una estrecha observación del bebé. Los fármacos para revertir la acción de los BNM no despolarizantes son los anticolinesterásicos, generalmente neostigmina junto con un antimuscarínico (atropina, glicopirrolato) para bloquear los efectos muscarínicos de los anticolinesterásicos (75,76).

Los anticolinérgicos más utilizados por la mayoría de los anestesiólogos son la atropina y glicopirrolato (76). La atropina es una amina terciaria, que se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se encuentra en concentraciones mínimas en la leche materna. El glicopirrolato es un compuesto de amonio cuaternario, que no cruza la barrera hematoencefalica del sistema nervioso central, por lo tanto, no se espera encontrarlo en la leche materna. Además, se absorbe poco a través del tracto gastrointestinal (12). No existen estudios en humanos sobre la farmacocinética de estos medicamentos en la leche materna humana (12).

Los anticolinesterásicos son la neostigmina, fisostigmina, piridostigmina y edrofonio (76). Estos también se usan en el tratamiento de la miastenia gravis, así como para la reversión del bloqueo neuromuscular en la anestesia general. La neostigmina es un compuesto de amonio cuaternario con una vida media de 15-30 min. En un informe de seis lactantes amamantados a cuyas madres se les administró neostigmina para el tratamiento de la miastenia gravis, un recién nacido parecía tener espasmos abdominales después de un episodio de lactancia. Los esfuerzos para detectar la neostigmina en la leche materna fracasaron (77). En un informe de dos bebés cuyas madres recibieron piridostigmina para el tratamiento de la miastenia gravis, la dosis por kilogramo de piridostigmina ingerida por el lactante fue solo del 0.1% de la que tomó la madre (dosis orales maternas 180-300 mg/día), por lo tanto se considera seguro para el lactante (78). No existen datos sobre la farmacocinética de la fisostigmina y edrofonio en la leche materna.

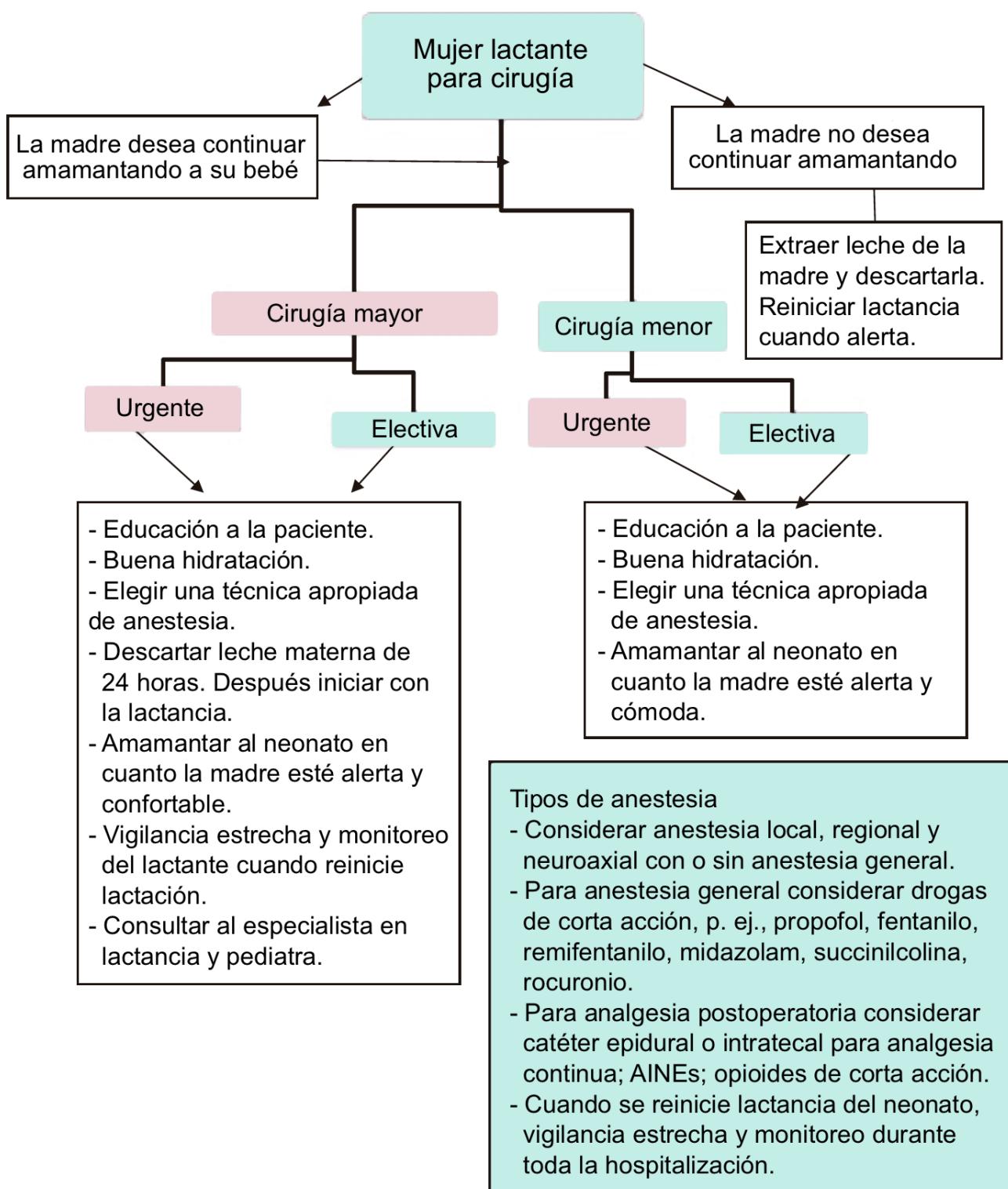
ANTIEMÉTICOS

Los antieméticos comúnmente utilizados en el perioperatorio son la metoclopramida, proclorperazina, prometazina y ondansetrón.

La metoclopramida es un antiemético y se ha utilizado como galactogogo (17). En un informe de cinco lactantes amamantados a cuyas madres se les administró metoclopramida oral, 10 mg tres veces al día, por insuficiente secreción láctea, los niveles séricos de metoclopramida fueron indetectables (<2 mcg/mL) en cuatro lactantes. En el quinto lactante, los niveles séricos fueron de 20.9 y 18.6 mcg/mL a los 4 y 14 días después del parto, con un promedio del 8% de los niveles séricos de la madre (79). No hay datos reportados sobre el uso de los medicamentos restantes mencionados anteriormente con respecto a la farmacocinética en la leche materna o los efectos en el lactante. La metoclopramida y ondansetrón (debido a la ausencia de efectos secundarios sedantes) pueden utilizarse de manera segura en mujeres lactantes.

ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales más utilizados son lidocaína, bupivacaína y ropivacaína (80). Estos compuestos aminoamida son solubles en lípidos (80). Se secretan en pequeñas cantidades en la leche materna. El efecto dependerá de la ruta de administración y duración de esta. Estudios demuestran una asociación negativa entre la analgesia epidural para trabajo de parto y una lactancia más temprana (81). En un estudio controlado aleatorizado en 30 embarazadas que recibieron y no recibieron analgesia epidural postcesárea, los investigadores encontraron que las mujeres en el grupo con analgesia epidural tuvieron una lactancia más exitosa y un mejor aumento del peso infantil (82). Sin embargo, en ese estudio, los autores usaron bupivacaína epidural sin narcóticos y no midieron la producción de leche o los niveles de bupivacaína en la leche materna (82,83). En un informe de caso de una madre lactante de 33 años que se sometió a una colecistectomía, los autores administraron una infusión intrapleural continua de bupivacaína 0.25% a una tasa de 0.13 mL/kg/h (83). Los autores estimaron que el lactante recibió el 0.1% de la dosis materna de bupivacaína y concluyeron que era seguro para el lactante (83). Se ha informado de la excreción de bupivacaína y lidocaína en la leche materna después de la anestesia epidural para la cesárea (84). Se recogieron muestras de sangre y leche a las 2, 6 y 12 h. El estudio indicó que la lidocaína, bupivacaína y su metabolito 2,6-pipecoloxilidida se excretaron en la leche materna (84). Los autores informaron una relación leche/suero de 1.07 ± 0.82 , 0.34 ± 0.24 y 1.37 ± 0.61 para lidocaína, bupivacaína y pipocolixilidida, respectivamente (84). Los autores concluyeron que el uso de lidocaína y bupivacaína era seguro con respecto a la lactancia materna (84). Un estudio de Giuliani señaló que había seguridad por el uso de lidocaína para la anestesia local en extracciones dentales en mujeres en período de lactancia (85). Los anestésicos locales, especialmente la lidocaína, bupivacaína y ropivacaína pueden usarse de manera segura en mujeres lactantes.



MANEJO DE LA ANESTESIA EN LA MADRE Y LACTANCIA

Preparación Preoperatoria

Esta es una situación única en la que hay que considerar la presencia de dos pacientes: la madre y el feto. Por lo tanto, además de una historia clínica y exploración completas, examen clínico e investigaciones cuando sea apropiado, en el caso de una madre que desee amamantar, debe tenerse un historial de anteriores lactancias, intención de amamantar en el postoperatorio, historial de fármacos que tome actualmente y de dependencia a drogas. En el supuesto de una cirugía no obstétrica, esta debe programarse de tal manera que el bebé pueda ser amamantado justo antes del procedimiento. Se debe evitar un período prolongado de ayuno preoperatorio y debe evitarse deshidratación con una correcta fluidoterapia en la paciente en periodo de lactancia que está en espera de cirugía. Durante la visita preoperatoria, debe explicarse que, aunque se harán intentos para administrar fármacos con baja capacidad de transferencia en la leche materna, todavía habrá alguna cantidad de estos en la leche materna. Aunque la cantidad de los fármacos suministrados son clínicamente insignificantes, debe monitorearse estrechamente al neonato. La elección de la técnica anestésica, las ventajas de la analgesia neuroaxial (epidural o espinal) y las estrategias para el manejo del dolor postoperatorio también deben explicarse claramente.

Selección de la Técnica Anestésica

Esto dependerá del tipo y el lugar anatómico de la cirugía, así como del grado de confortabilidad que el paciente exponga al anestesiólogo. La anestesia local, anestesia regional y el bloqueo neuroaxial (epidural o espinal) pueden usarse como técnicas únicas o en combinación con anestesia general inhalada o intravenosa. Las ventajas de los bloqueos nerviosos o del neuroaxial incluyen una recuperación más rápida de la anestesia y volver al estado basal para que la madre pueda amamantar lo antes posible, disminuyendo además la necesidad de opioides intravenosos, benzodiacepinas e inductores endovenosos para una anestesia general. Además, con estas técnicas, hay menor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios en comparación con la anestesia general. La literatura disponible, aunque un poco conflictiva, sugiere en gran medida el retorno temprano y una mayor duración de la lactancia materna en mujeres que recibieron anestesia epidural o espinal en comparación con la anestesia general (86-88).

Anestesia General

El midazolam o lorazepam deben ser la opción para la medicación preanestésica si es necesario inducir cierto grado de ansiolisis. El propofol, tiopental o etomidato pueden usarse de manera segura; aunque no hay literatura sobre el impacto de la ketamina en la lactancia y sus efectos en el lactante. Para el mantenimiento de la anestesia, el N₂O, sevoflurano, isoflurano o desflurano pueden considerarse seguros. El bloqueo neuromuscular se puede facilitar de manera segura con los fármacos que se usan actualmente, como suxametonio, rocuronio, atracurio y cisatracurio. Los revertidores también pueden administrarse de manera segura. Los antieméticos deben ser aquellos con mínimos efectos sedantes, como ondansetrón y dexametasona, aunque no se ha encontrado que los antieméticos de rutina afecten al lactante. La madre debe estar muy bien hidratada en el transcurso de todo el perioperatorio. El objetivo debe ser la administración de fármacos de corta acción para facilitar la recuperación temprana sin problemas de la madre que está amamantando, rápida

y amplia eliminación, y maximizar el uso de analgésicos no sedantes ni opioides y el uso de anestésicos locales cuando sea posible para promover analgesia postoperatoria.

Opciones si la madre quiera suspender temporalmente la lactancia materna

Estas opciones incluyen extraer y almacenar la leche materna antes del procedimiento quirúrgico; el lactante menor o mayor puede alimentarse con biberón con leche materna previamente extraída y almacenada o, en el postanestésico, extraer la leche materna mediante succionador y descartarla por 24 horas, para reanudar la lactancia horas después(22). Debido a que la exposición del lactante durante más de 24 h a la mayoría de los fármacos transferidos por leche materna rara vez exceden el 1-2% de la dosis materna (89), algunos anestesiólogos recomiendan reanudar la lactancia 24 horas después de haber finalizado la cirugía.¡No hay datos científicos que respalden la ausencia de la secreción láctea postoperatoria a menos que la madre no esté lo suficientemente despierta para amamantar correctamente, en cuyo caso puede sentirse demasiado débil para extraer leche.

CONCLUSIONES

Todos los fármacos suministrados a la madre se secretan por la leche materna, exponiendo así al lactante a posibles efectos adversos. Los efectos adversos al neonato de los fármacos administrados a la madre dependen de varios factores. Estos factores son el tipo de fármaco, cantidad de leche ingerida por el lactante, edad y madurez del lactante (15,20,90). Las reacciones adversas a medicamentos en lactantes amamantados luego de la exposición materna a estos son poco frecuentes; la mayoría son incidentes menores y especialmente en lactantes <2 meses (91,92). El objetivo debe ser minimizar la exposición del lactante al fármaco. En general, las características ideales de un fármaco para una mujer que amamanta son (1) el medicamento se secreta o transporta en mínima cantidad en la leche materna, (2) el medicamento tiene una vida media de eliminación corta y (3) el medicamento debe tener metabolitos inactivos.

La técnica anestésica de elección depende del tipo de cirugía (mayor o menor), urgencia de la cirugía (emergencia o electiva), lugar de la cirugía y la experiencia del anestesiólogo. El objetivo debe ser minimizar la administración de opioides y benzodiacepinas, usar agentes de corta acción y evitar agentes que tienen metabolitos activos. A menudo, se aconseja a la madre que amamanta que se somete a un procedimiento quirúrgico que interrumpa la lactancia en el postoperatorio. Sin embargo, con el advenimiento de nuevos anestésicos y la literatura disponible, esta práctica parece innecesaria y de hecho es desventajosa para el lactante (12,15,90). La literatura actual señala que aunque los anestésicos se transfieren a la leche materna, la cantidad transferida es clínicamente insignificante y representa poco o ningún riesgo para el lactante. La administración de una anestesia implica suministrar fármacos de manera aguda con potencial de sedación y efectos respiratorios en el lactante. Sin embargo, la administración a muy corto plazo de estos fármacos minimiza la posibilidad de estos efectos. Idealmente, sería apropiado que la madre amamante al bebé tan pronto como se sienta alerta y cómoda.

Las frecuentes valoraciones clínicas del lactante son importantes para identificar la aparición de cualquier efecto adverso en el bebé. Sugerimos que los lactantes amamantados de madres en el postanestésico o aquellos en tratamiento con medicamentos depresores respiratorios, sean monitoreados clínicamente (especialmente en el caso de bebés

prematuros). Debido a que no hay pautas estandarizadas establecidas, cada caso debe atenderse de individualmente. El monitoreo clínico del lactante amamantado, en casos extremos, implica la utilización de un oxímetro de pulso o un monitor de apnea; aunque esto también tendrá implicaciones en la utilización y combinación de los recursos del equipo de adultos y pediatría. La investigación adicional en esta dirección será útil para ayudar a los médicos a manejar a la madre y al bebé amamantado en el postoperatorio. Como lo ilustran los recientes informes de efectos adversos en neonatos y lactantes por el uso de opioides maternos, incluso los informes de casos individuales deben aumentar la conciencia de los posibles efectos significativos en el lactante, independientemente de la clase de drogas. Un recurso útil sobre el uso de fármacos durante la lactancia es LactMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/?report=classic). Esta base de datos, patrocinada por la *USA National Library of Medicine*, es una lista de medicamentos revisada por pares y actualizada continuamente y en los niveles de drogas en la leche materna, los efectos sobre el lactante (si corresponde) y cualquier efecto sobre la lactancia.



Drugs and Lactation Database (LactMed)

Bethesda (MD): [National Library of Medicine \(US\)](#); 2006-.

[Copyright and Permissions](#)

Search this book

The LactMed® database contains information on drugs and other chemicals to which breastfeeding mothers may be exposed. It includes information on the levels of such substances in breast milk and infant blood, and the possible adverse effects in the nursing infant. Suggested therapeutic alternatives to those drugs are provided, where appropriate. All data are derived from the scientific literature and fully referenced. A peer review panel reviews the data to assure scientific validity and currency.

Finalmente, cada caso debe juzgarse individualmente y un enfoque de equipo con buena comunicación entre anestesiólogo, cirujano y pediatra es importante para el manejo seguro del recién nacido/lactante cuya madre recibe anestesia para cualquier tipo de procedimiento quirúrgico.

REFERENCIAS

1. Rautava S, Walker WA. Academy of Breastfeeding Medicine founder's lecture 2008: breastfeeding an extrauterine link between mother and child. *Breastfeed Med* 2009;4:3-10.
2. Lawrence PB. Breast milk. Best source of nutrition for term and preterm infants. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:925-941.
3. Eidelman AI, Schanler RJ. American Academy of Pediatric section on breast feeding: breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics* 2012;129:e827-e841.
4. Gartner LM, Morton J. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005;115:496-506.
5. Heird WC. Progress in promoting breastfeeding, combating malnutrition, and composition and use of infant formula, 1981-2006. *J Nutr* 2007;137:499S-502S.

6. Labbok MH, Clark D. Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource. *Nat Rev Immunol* 2004;4:565-572.
7. Ruiz-Palacios GM, Calva JJ. Protection of breast-fed infants against *Campylobacter* diarrhea by antibodies in human milk. *J Pediatr* 1990;116:707-713.
8. Xanthou M, Bines J. Human milk and intestinal host defense in newborns: an update. *Adv Pediatr* 1995;42:171-208.
9. Gillman MW, Rifas-Shiman SL. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 2001;285:2461-2467.
10. Labbok MH, Hight-Laukaran V. Multicenter study of the Lactational Amenorrhea Method (LAM): I. Efficacy, duration, and implications for clinical application. *Contraception* 1997;55:327-336.
11. Clavano NR. Mode of feeding and its effect on infant mortality and morbidity. *J Trop Pediatr* 1982;28:287-293.
12. Lee JJ, Rubin AP. Breast feeding and anaesthesia. *Anaesthesia* 1993;48:616-625.
13. Lang C, Geldner G. Anesthesia in the breastfeeding period. Excretion of anesthetic agents and adjuvants into breast milk and potential pharmacological side-effects on the suckling infant. *Anaesthetist* 2003;52:934-946.
14. Bond GM, Holloway AM. Anaesthesia and breast-feeding—the effect on mother and infant. *Anaesth Intensive Care* 1992;20:426-430.
15. Hale TW. Anesthetic medications in breastfeeding mothers. *J Hum Lact* 1999;15:185-194.
16. Lawrence RA, Lawrence RM. Physiology of Lactation. 7th edn, Chapter 3. Maryland Heights, MO: Elsevier Mosby, Inc, 2011:62-97.
17. Anderson PO, Valdes V. A critical review of pharmaceutical galactagogues. *Breastfeed Med* 2007;2:229-242.
18. Sachs HC. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics* 2013;132:e796-e809.
19. Wilson JT, Brown RD. Drug excretion in human breast milk: principles, pharmacokinetics and projected consequences. *Clin Pharmacokinet* 1980;5:1-66.
20. Hale TW. Maternal medications during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:696-711.
21. Ito S, Lee A. Drug excretion into breast milk overview. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:617-627.
22. Bowes WA Jr. The effect of medications on the lactating mother and her infant. *Clin Obstet Gynecol* 1980;23:1073-1080.
23. Lawrence RA, Lawrence RM. Medications, Herbal Preparations, and Natural Products in Breast Milk. 7th edn, Chapter 12. Maryland Heights, MO: Elsevier Mosby, Inc, 2011:364-405.
24. Atkinson HC, Begg EJ, Darlow BA. Drugs in human milk. Clinical pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet* 1988;14:217-240.
25. Anderson PO. Drug use during breast-feeding. *Clin Pharm* 1991;10:594-624.
26. Lawrence RA, Lawrence RM. Biochemistry of Human Milk. 7th edn, Chapter 4. Maryland Heights, MO: Elsevier Mosby, Inc, 2011:98-152.
27. Ito S, Koren G. A novel index for expressing exposure of the infant to drugs in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1994;38:99-102.
28. Horlocker TT, Brown DR. Evidence-based medicine: haute couture or the emperor's new clothes? *Anesth Analg* 2005;100:1807-810.
29. Sear JW. Essential drugs in anesthetic practice: clinical pharmacology of intravenous anesthetics. In: Alex Evers MM, Evan K, eds. *Anesthetic Pharmacology: Basic Principles and Clinical Practice*, 2nd edn. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2011:444-465.

30. Birkholz T, Eckardt G. Green breast milk after propofol administration. *Anesthesiology* 2009;111:1168-1169.
31. Nitsun M, Szokol JW. Pharmacokinetics of midazolam, propofol, and fentanyl transfer to human breast milk. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:549-557.
32. Dailland P, Cockshott ID. Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *Anaesthesia* 1989;71:827-834.
33. Andersen LW, Qvist T. Concentrations of thiopentone in mature breast milk and colostrum following an induction dose. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987;31:30-32.
34. Esener Z, Sarihasan B. Thiopentone and etomidate concentrations in maternal and umbilical plasma, and in colostrum. *Br J Anaesth* 1992;69:586-588.
35. Yamamoto Y. Exposure to common anesthetic agents alters pup-retrieval response in lactating rats. *Exp Anim* 2005;54:369-372.
36. Stuttmann R, Schafer C. The breast feeding mother and xenon anaesthesia: four case reports. *Breast feeding and xenon anaesthesia*. *BMC Anesthesiol* 2010;10:1.
37. Byhahn C, Lischke V, Westphal K. Occupational exposure in the hospital to laughing gas and the new inhalation anesthetics desflurane and sevoflurane. *Dtsch Med Wochenschr* 1999;124:137-141.
38. Cote CJ, Kenney NB. Trace concentrations of halothane in human breast milk. *Br J Anaesth* 1976;48:541-543.
39. Madej TH, Strunin L. Comparison of epidural fentanyl with sufentanil. Analgesia and side effects after a single bolus dose during elective caesarean section. *Anaesthesia* 1987;42:1156-1161.
40. Cohen RS. Fentanyl transdermal analgesia during pregnancy and lactation. *J Hum Lact* 2009;25:359-361.
41. Chay PC, Duffy BJ. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of morphine in neonates. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:334-342.
42. Lynn AM, Opheim KE. Morphine infusion after pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 1984;12:863-866.
43. Feilberg VL, Rosenborg D. Excretion of morphine in human breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:426-428.
44. Robieux I, Koren G. Morphine excretion in breast milk and resultant exposure of a nursing infant. *J Toxicol Clin Toxicol* 1990;28:365-370.
45. Baka NE, Bayoume F. Colostrum morphine concentrations during postcesarean intravenous patient-controlled analgesia. *Anesth Analg* 2002;94:184-187.
46. Oberlander TF, Robeson P. Prenatal and breast milk morphine exposure following maternal intrathecal morphine treatment. *J Hum Lact* 2000;16:137-142.
47. Edwards JE, Rudy AC. Hydromorphone transfer into breast milk after intranasal administration. *Pharmacotherapy* 2003;23:153-158.
48. Sauberan JB, Anderson PO. Breast milk hydrocodone and hydromorphone levels in mothers using hydrocodone for postpartum pain. *Obstet Gynecol* 2011;117:611-617.
49. Stoelting RK, Hillier SC. Opioid agonists and antagonists. In: Stoelting RK, Hillier SC eds. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2006:87-126.
50. Douma MR, Verwey RA. Obstetric analgesia: a comparison of patient-controlled meperidine, remifentanil, and fentanyl in labour. *Br J Anaesth* 2010;104:209-215.
51. Stambaugh JE Jr, Lane C. Analgesic efficacy and pharmacokinetic evaluation of meperidine and hydroxyzine, alone and in combination. *Cancer Invest* 1983;1:111-117.

52. Kuhnert BR, Kuhnert PM. Disposition of meperidine and normeperidine following multiple doses during labor. II. Fetus and neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:410-415.
53. Quinn PG, Kuhnert BR. Measurement of meperidine and normeperidine in human breast milk by selected ion monitoring. *Biomed Environ Mass Spectrom* 1986;13:133-135.
54. Wittels B, Scott DT. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. *Anesthesiology* 1990;73:864-869.
55. Al-Tamimi Y, Ilett KF. Estimation of infant dose and exposure to pethidine and norpethidine via breast milk following patient-controlled epidural pethidine for analgesia post caesarean delivery. *Int J Obstet Anesth* 2011;20:128-134.
56. Borgatta L, Jenny RW. Clinical significance of methohexitone, meperidine, and diazepam in breast milk. *J Clin Pharmacol* 1997;37:186-192.
57. Koren G, Cairns J. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006;368:704.
58. Madadi P, Ross CJ. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:31-35.
59. Berlin CM Jr, Paul IM. Safety issues of maternal drug therapy during breastfeeding. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:20-22.
60. Lam J, Kelly L. Central nervous system depression of neonates breastfed by mothers receiving oxycodone for postpartum analgesia. *J Pediatr* 2012;160:33-37.
61. van den Anker JN. Is it safe to use opioids for obstetric pain while breastfeeding? *J Pediatr* 2012;160:4-6.
62. Ilett KF, Paech MJ. Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:661-666.
63. Amiel-Tison C, Barrier G. A new neurologic and adaptive capacity scoring system for evaluating obstetric medications in full-term newborns. *Anesthesiology* 1982;56:340-350.
64. Stoelting RK, Hillier SC. Benzodiazepines (chapter 5). In: Stoelting RK, Hillier SC, eds. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*, 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2006:140-154.
65. McBride RJ, Dundee JW. A study of the plasma concentrations of lorazepam in mother and neonate. *Br J Anaesth* 1979;51:971-978.
66. Patrick MJ, Tilstone WJ, Reavey P. Diazepam and breast-feeding. *Lancet* 1972;1:542-543.
67. Erkkola R, Kanto J. Diazepam and breastfeeding. *Lancet* 1972;1:1235-1236.
68. Cole AP, Hailey DM. Diazepam and active metabolite in breast milk and their transfer to the neonate. *Arch Dis Child* 1975;50:741-742.
69. Dusci LJ, Good SM. Excretion of diazepam and its metabolites in human milk during withdrawal from combination high dose diazepam and oxazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:123-126.
70. Summerfield RJ, Nielsen MS. Excretion of lorazepam into breast milk. *Br J Anaesth* 1985;57:1042-1043.
71. Matheson I, Lunde PK. Midazolam and nitrazepam in the maternity ward: milk concentrations and clinical effects. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:787-793.
72. Wischnik A, Manth SM. The excretion of ketorolac tromethamine into breast milk after multiple oral dosing. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:521-524.
73. Needs CJ, Brooks PM. Antirheumatic medication during lactation. *Br J Rheumatol* 1985;24:291-297.

74. Stoelting RK, Hillier SC. Neuromuscular blocking drugs (chapter 8). In: Stoelting RK, Hillier SC, eds. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2006:208-250.
75. Stoelting RK, Hillier SC. Anticholinesterase drugs and cholinergic agonists (chapter 9). In: Stoelting RK, Hillier SC, eds. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2006:251-265.
76. Stoelting RK, Hillier SC. Anticholinergic drugs (chapter 10). In: Stoelting RK, Hillier SC, eds. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2006:266-275.
77. Fraser D, Turner JW. Myasthenia gravis and pregnancy. *Proc R Soc Med* 1963;56:379-381.
78. Hardell LI, Lindstrom B. Pyridostigmine in human breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1982;14:565-567.
79. Kauppila A, Arvela P. Metoclopramide and breast feeding: transfer into milk and the newborn. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:819-823.
80. Stoelting RK, Hillier SC. Local anesthetics (chapter 7). In: Stoelting RK, Hillier SC, eds. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*, 4th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Williams, 2006:179-207.
81. Baumgarder DJ, Muehl P. Effect of labor epidural anesthesia on breastfeeding of healthy full-term newborns delivered vaginally. *J Am Board Fam Pract* 2003;16:7-13.
82. Hirose M, Hara Y. The effect of postoperative analgesia with continuous epidural bupivacaine after cesarean section on the amount of breast feeding and infant weight gain. *Anesth Analg* 1996;82:1166-1169.
83. Baker PA, Schroeder D. Interpleural bupivacaine for postoperative pain during lactation. *Anesth Analg* 1989;69:400-402.
84. Ortega D, Viviand X. Excretion of lidocaine and bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:394-397.
85. Giuliani M, Grossi GB. Could local anesthesia while breast-feeding be harmful to infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:142-144.
86. Lie B, Juul J. Effect of epidural versus general anesthesia on breastfeeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:207-209.
87. Kiehl EM, Anderson GC. Social status, mother-infant time together, and breastfeeding duration. *J Hum Lact* 1996;12:201-206.
88. Halpern SH, Levine T. Effect of labor analgesia on breastfeeding success. *Birth* 1999;26:83-88.
89. Berlin CM Jr. Pharmacologic considerations of drug use in the lactating mother. *Obstet Gynecol* 1981;58:17S-23S.
90. Montgomery A, Hale TW. ABM clinical protocol #15: analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother. *Breastfeed Med* 2006;1:271-277.
91. Anderson PO, Pochop SL. Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42:325-340.
92. Ito S, Blajchman A. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1393-1399.