

11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

113

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

CONCENTRACIONES EN PLASMA Y LECHE DE ACENOCUMARINA DE MUJERES ANTICOAGULADAS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

RBA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

PARA OBTENER EL TITULO DE: ESPECIALIDAD GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DR. LUIS EDUARDO ROMERO NAVA

296511

ASESORES: DRA. AURORA BELMONT GOMEZ DR. VICTOR VIDAL GONZALEZ.



INPer

MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO DE TESIS.

**“CONCENTRACIONES DE ACENOCUMARINA EN
PLASMA Y LECHE DE MADRES
ANTICOAGULADAS DURANTE EL PUERPERIO.”**

AUTOR:

DR. LUIS EDUARDO ROMERO NAVA.
Residente de Ginecología y Obstetricia.

TUTORES:

DRA. AURORA BELMONT GOMEZ.
Jefe del Departamento de Farmacología.
Instituto **Nacional** de Perinatología.

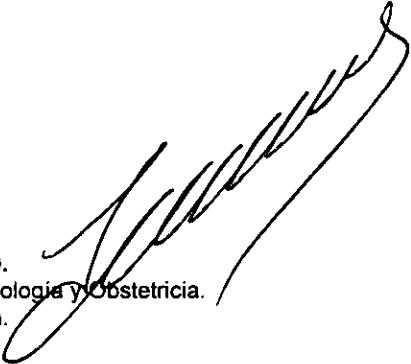
DR. VICTOR MANUEL VIDAL GONZALEZ.
Jefe del Departamento de Hematología.
Instituto **Nacional** de Perinatología.

TITULO DE TESIS.

**“CONCENTRACIONES DE ACENOCUMARINA EN
PLASMA Y LECHE DE MADRES ANTICOAGULADAS
DURANTE EL PUERPERIO.”**

DR. ROBERTO AHUED AHUED.

Profesor titular del curso de Ginecología y Obstetricia.
Instituto Nacional de Perinatología.



TUTORES:

DRA. AURORA BELMONT GOMEZ.

Jefe del Departamento de Farmacología.
Instituto Nacional de Perinatología.



DR. VICTOR VIDAL GONZALEZ.

Jefe del Departamento de Hematología.
Instituto Nacional de Perinatología.



AGRADECIMIENTOS.

Como todo en la vida quiero dar las gracias a Dios, por darme la oportunidad de existir, de estar consciente, el tener salud, de poder convivir, de haber nacido en una familia, por tener las oportunidades que me han brindado, por tener una educación, por poder enamorarme, por disfrutar el poder amar, por el tener un hijo y poder legar cosas que para mí son importantes.

A mis padres por su amor, por los valores que me inculcaron, por su ejemplo a seguir y por cada instante en que me enorgullezco de poder llamarme su hijo.

A mi esposa. Beatriz, de quien me enamorado cada vez más con cada pensamiento y día que pasa. Quien sin importar qué me brinda su apoyo, confianza, comprensión y amor, impulsándome ha lograr cada una de las metas y cosechar los frutos que entre ambos nos hemos propuesto.

A mi hijo, Luis. quien con una simple sonrisa hace que valga la pena vivir.

A mi Instituto Nacional de Perinatología, por permitirme el conocer amigos y compañeros, por darme la oportunidad de aprender esta especialidad con lecciones teórico-prácticas así como humanas por medio de maestros y pacientes.

INDICE.

I.	SINTESIS DEL PROYECTO	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
III.	ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS	4
IV.	JUSTIFICACION	11
V.	OBJETIVOS	12
VI.	HIPOTESIS	12
VII.	METODOLOGIA	13
VIII.	RESULTADOS	14
IX.	DISCUSION	23
X.	COMENTARIO	24
XI.	BIBLIOGRAFIA	25

SINTESIS DEL PROYECTO.

Es un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo, en el cual se determinaron las concentraciones de acenocumarina en plasma y en leche de madres anticoaguladas durante 45 días postparto, una vez conseguido el grado de anticoagulación requerido para manejar su patología procoagulante con este fármaco.

Todas las pacientes fueron atendidas en el Instituto Nacional de Perinatología. La anticoagulación administrada a cada paciente fue de acuerdo a su diagnóstico, dos pacientes requirieron anticoagulación leve, nueve moderada y cinco intensa. Los recién nacidos el 37.5% fueron de término hipotróficos, el 18.75% fue de pretérmino y el resto de término eutróficos. En ningún paciente se detectó datos de hemorragia.

Las concentraciones plasmáticas promedio de acenocumarina fueron de 0.18, 0.19, 0.20 y 0.21 $\mu\text{g/ml}$ durante los días 5, 15, 30 y 45 de postparto. No se encontró acenocumarina en leche materna durante los primeros días postparto, sino hasta el día 30 donde las concentraciones promedio fueron bajas de 0.011 $\mu\text{g/ml}$ y para el día 45 de 0.012 $\mu\text{g/ml}$. Los valores de los índices de excreción en leche materna fueron de 0.054 y 0.057 los días 30 y 45, lo que representa que aproximadamente el 5% de acenocumarina se elimina en leche materna. Por otro lado la dosis calculada de acenocumarina que pudiera recibir el lactante a través de la leche materna fue inferior a las dosis recomendadas 1.79 $\mu\text{g/Kg/día}$.

Lo anteriormente encontrado nos permite recomendar lactancia materna en hijos de madres anticoaguladas con acenocumarina

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Durante el embarazo y en el puerperio inmediato, el riesgo para el tromboembolismo venoso es substancialmente elevado. Cerneca en 1997 encontró que las concentraciones de fibrinógeno se incrementan en el embarazo, mientras que la proteína S siempre disminuye, progresivamente durante el embarazo. Conforme avanza la edad gestacional se observa un incremento en los factores procoagulantes (tiempo de protrombina y fibrinógeno), una reducción de anticoagulantes (proteína C activa, proteína S activa) y un incremento para los fragmentos de protrombina 1+2 (F1+2). Considerando la fibrinólisis hay un incremento en el antígeno activador del plasminógeno (t-PA) y del inhibidor activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) durante el embarazo. Los valores de PAI-1 incrementan a partir de la semana 31. Las variaciones más importantes en los procoagulantes (expresado por tiempo de protrombina y fibrinógeno) se observan a partir de la semana 20 de gestación. Los niveles de F1+2 se incrementaron gradualmente durante el embarazo, y luego cayeron en el puerperio. Por lo anterior se concluye que las variaciones durante el embarazo de tiempo de protrombina, fibrinógeno, proteína S activa, F1+2 y PAI-1. La existencia de un estado de hipercoagulabilidad en el embarazo es sugerida por un incremento en los niveles de F1+2. (1)

Se estima que la trombosis de las venas profundas o la embolia pulmonar complican aproximadamente 1 de cada 2,500 embarazos. Por lo que se debe de comprender el uso efectivo de los medicamentos anticoagulantes durante el embarazo. (2)

La heparina se ha convertido en el medicamento anticoagulante favorito durante el embarazo. Este medicamento conlleva riesgos para osteopenia y trombocitopenia, así como para hemorragia, en la madre. La warfarina es teratogénica y puede causar complicaciones hemorrágicas en la madre y en el feto. Existen pocos ensayos clínicos para guiar para un régimen anticoagulante óptimo durante el embarazo y el puerperio. (4)

En el esquema tradicional de alternancia, durante las primeras 12 semanas de la gestación, la paciente recibe heparina de bajo peso molecular, de la semana 12 a la 37,

se administran anticoagulantes orales a las dosis requeridas, y posterior a la semana 37 se efectúa el cambio de heparina vía subcutánea en el término de una semana, una vez que se ha revertido de manera natural el efecto de la acenocumarina, se programa para la terminación del evento obstétrico. Posterior a la resolución de éste y de corroborar la ausencia de complicaciones inmediatas, se le inicia nuevamente el esquema de anticoagulación oral con acenocumarina, el cual continúa durante el puerperio.

La acenocumarina es un anticoagulante que se absorbe bien por vía oral. su excreción por leche materna no está bien estudiada, hay autores que refieren no haber detectado este fármaco en leche materna sin mencionar el período de estudio y otros autores contraindican la lactancia. En vista que en mucho tiempo las técnicas analíticas para medir anticoagulantes orales no eran muy finas, los datos reportados sobre concentraciones en leche materna son medio inciertos, y por otro lado el recomendar o no lactancia materna en pacientes anticoaguladas con acenocumarina no es del todo confiable. Motivo por el cual nos llevo a la tarea de medir las concentraciones de acenocumarina tanto en plasma como en leche materna en diferentes etapas del puerperio que nos permitan calcular su excreción en leche para recomendar lactancia materna.

ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS.

Los anticoagulantes deben de ser indicados durante el embarazo para el tratamiento o profilaxis del tromboembolismo venoso, y en pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, para la prevención de la trombosis valvular y el embolismo sistémico. Ocasionalmente, la anticoagulación está también indica en las mujeres embarazadas con enfermedad cardíaca congénita o valvular. La estadística de mortalidad materna por embolismo es la causa principal de muerte materna en el mundo occidental. Estas estadísticas, y el incremento de la comprensión de los factores de riesgo para trombosis están llevando a un aumento en el uso de medicamentos anticoagulantes durante el embarazo y el puerperio. El conocimiento de la farmacología básica, efectos potencialmente adversos, indicaciones clínicas y las consideraciones especiales relacionadas con los usos de estos agentes durante el embarazo es, por lo tanto, importante para los obstetras. La heparina es el anticoagulante de elección para la prevención y el tratamiento de la trombosis venosa en el embarazo, por no cruzar la placenta. La warfarina se debe de evitar generalmente en las mujeres embarazadas porque si atraviesa la placenta y puede dar un incremento en el riesgo de anomalías fetales. Por otra parte la eficacia de la heparina en la prevención del embolismo sistémico de las válvulas mecánicas cardíacas continúa sin aprobarse, la warfarina permanece como el anticoagulante de elección en el segundo trimestre del embarazo para estas pacientes. (6)

En 1966 el Departamento de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos publicó una guía sobre estudios de reproducción para evaluar la seguridad de los fármacos; y a partir de 1969 estableció la obligación de presentar la información necesaria para clasificar a los medicamentos por su riesgo al feto.

Esta clasificación considera la información disponible sobre efectos teratogénicos en humanos y animales para evaluar el riesgo al feto contra el beneficio potencial a la madre.

La cumarina está catalogada como medicamento del grupo D. Existe un riesgo alto de malformaciones congénitas. Puede aceptarse el riesgo cuando la prescripción intrínseca

es racional a lo que se agrega en forma coaligada un problema de salud específico e individual. La acenocumarina puede producir síndrome de warfarina y hemorragia. (7, 8, 18)

Los anticoagulantes orales, son componentes de la 4-hidroxycumarina, y produce su efecto anticoagulante por interferencia en la síntesis hepática de los factores de la coagulación vitamina K dependientes: factor II, VII, IX, X (al igual que la proteína C y S). Los anticoagulantes orales tienen un peso molecular mucho menor de 4,000 daltons, por lo que pueden atravesar fácilmente la placenta, y pueden producir efectos adversos significativos en el sistema nervioso central y hemorragia sobre el embrión y el feto. Su mecanismo de acción probablemente se deba a una hemorragia en cualquiera de los diferentes órganos. (9)

En 1966, Disaia, fue el primero en reportar múltiples anomalías congénitas debido al uso de warfarina en el embarazo, posteriormente se reportaron que las anomalías típicas que se presentaban eran: hipoplasia nasal, epífisis punteadas, anomalías en los ojos y retraso en el desarrollo.

En una revisión de 418 nacimientos, donde se utilizaron los derivados de la cumarina, Hall reporta que se presentaron alteraciones en el 4% de todos los nacimientos; pero estas alteraciones se asociaban con la ingesta en el primer trimestre. (9)

Existe otro estudio por Itube-Alessio, donde reporta que en 72 nacimientos, el uso de warfarina en mujeres con prótesis valvulares, la embriopatía se presentó en un 28.6% de los infantes expuestos entre la sexta y duodécima semana de gestación. (10)

Existe evidencia de que la embriopatía por warfarina ocurre solamente cuando los anticoagulantes orales se administran entre la semana 6 y 12 de gestación y que los anticoagulantes orales no son fetopáticos cuando se administran en las primeras seis semanas de gestación. (11)

Las anomalías del sistema nervioso central asociado con los anticoagulantes, incluyen, displasia de línea media dorsal, con agénesis del cuerpo calloso, malformaciones Dandy-Walker, atrofia cerebelar media, displasia de la línea media ventral con atrofia óptica, ceguera y hemorragia. (9) Sin embargo existen reportes donde no se presentan complicaciones con el uso de anticoagulantes entre la semana 12 y 37, donde son reemplazados con heparina.

Por lo anterior, pacientes con riesgo de trombosis o con trombosis durante el embarazo donde es necesario su uso, se debe restringir al segundo y tercer trimestre, y evitar en las primeras 12 semanas de gestación y la terapia con anticoagulantes orales debe ser evitada en las semanas previas al nacimiento, por el riesgo de hemorragia perinatal causado por trauma del nacimiento en los fetos anticoagulados. (11, 12)

La anticoagulación durante la gestación es de manera obligada en circunstancias bien definidas entre las que incluyen: enfermedad tromboembólica recurrente, déficit congénito de inhibidores de la coagulación, prevención del embolismo de **origen cardíaco**, fibrilación auricular secundaria o primaria pero con factores de riesgo asociados (edad, disfunción ventricular o dilatación auricular), fibrilación auricular y cardioversión electiva, doble prótesis valvular cardíaca durante los primeros 3 meses del implante o bien con factores de riesgo asociados (fibrilación auricular, aurícula izquierda dilatada, embolismo previo), miocardiopatía dilatada, cardiopatía con endocarditis bacteriana asociada. El embolismo cardíaco cerebral de origen cardíaco, con documentación fehaciente del mismo.

Se requieren establecer los siguientes grupos de pacientes de acuerdo al grado de intensidad necesaria para la anticoagulación:

Grupo 1. Anticoagulación en grado leve:

Manejo farmacológico profiláctico de la trombosis venosa profunda, incluyendo cirugía de alto riesgo.

Síndrome primario de anticuerpos antifosfolípido con antecedente de trombosis.

Antecedente de enfermedad tromboembólica venosa.

Grupo 2. Anticoagulación en grado moderado:

Trombosis venosa profunda.
Tromboembolia pulmonar.
Flebotrombosis extensa con factores de riesgo asociados.
Ataque de isquemia transitoria.

Grupo 3. Anticoagulación en grado intenso:

Trombosis venosa profunda recurrente.
Tromboembolia pulmonar recurrente.
Injertos arteriales.
Válvulas cardíacas mecánicas e injertos cardíacos.
Enfermedades cardíacas específicas durante el periodo grávido puerperal.

Esta separación por grupos significa que las dosis de impregnación, mantenimiento y los cambios posteriores de los anticoagulantes en sus respectivos grupos, se ajustan a los requerimientos individuales de cada paciente.

Según sea la indicación para el empleo de anticoagulantes orales, se usará un nivel de anticoagulación diferente denominada PIN (proporción internacional normalizada), que resulta del tiempo de protrombina (TP) del paciente **entre el TP testigo**, que se señala a continuación:

GRUPO DE PACIENTES	INDICE DE COAGULACION
1	1.5 a 1.9
2	2.0 a 2.5
3	2.6 a 3.5

Por lo anterior se desprende que a cada paciente se le ajustará el valor del tiempo de protrombina, de acuerdo a la indicación médica de la anticoagulación.

En los casos de prótesis valvulares mecánicas altamente embolígenas (Starr Edwards) se recomienda un PIN más alto (3-4), y es recomendable su asociación con dipiridamol o aspirina. Para los modelos más recientes de prótesis con menor actividad embolígena, se

logra adecuada prevención con PIN de 2.6 a 3.5, exceptuando las pacientes con embolismo previo durante la anticoagulación.

Al someterse a una paciente con terapia anticoagulante a un procedimiento invasivo, se debe de considerar diferentes valores de PIN, ya que es variable la probabilidad de que se presente la complicación de un evento hemorrágico. (3)

La heparina se ha convertido en el medicamento anticoagulante favorito durante el embarazo. Este medicamento conlleva riesgos para osteopenia y trombocitopenia, así como para hemorragia, en la madre. La warfarina es teratogénica y puede causar complicaciones hemorrágicas en la madre y en el feto. Existen pocos ensayos clínicos para guiar para un régimen anticoagulante óptimo durante el embarazo y el puerperio. (4)

En el esquema tradicional de alternancia, durante las primeras 12 semanas de la gestación, la paciente recibe heparina de bajo peso molecular, de la semana 12 a la 37, se administran anticoagulantes orales a las dosis requeridas, y posterior a la semana 37 se efectúa el cambio de heparina vía subcutánea en el término de una semana, una vez que se ha revertido de manera natural el efecto de la acenocumarina, se programa para la terminación del evento obstétrico. Posterior a la resolución de éste y de corroborar la ausencia de complicaciones inmediatas, se le inicia nuevamente el esquema de anticoagulación oral a la paciente.

El efecto anticoagulante de la acenocumarina, se puede notar ostensiblemente luego de 48 horas de su administración repetida, pero el tiempo que tarda en tener un efecto sostenido y controlado habitualmente es hasta las dos semanas de tratamiento continuo. (3)

Existen riesgos durante perinatales al utilizar anticoagulantes orales. Por ejemplo, Born en 1992, estudió a 60 embarazos de 49 mujeres con válvulas cardíacas mecánicas. El grupo 1 consistió en 40 embarazos, en el cual las pacientes tomaban anticoagulantes orales y el grupo 2, 20 embarazos, con pacientes sin anticoagulantes orales. Al analizar

los eventos obstétricos se observaron 7 abortos y una mola hidatidiforme espontáneos en las pacientes tomando anticoagulantes orales. La incidencia de prematuridad y de bajo peso al nacer fueron mayores en el caso de mujeres con anticoagulantes orales que las que no se encontraban tomándolos (46.6% vs 10.5%). Se encontró una asociación entre prematuridad y la clase funcional de la New Heart Association de la madre (61.5% en clases III y IV vs 22.2% en clases I y II). Existieron 5 muertes neonatales, todas en el grupo uno. Tres infantes tuvieron defectos relacionados con la warfarina. Se concluyó que el embarazo en pacientes con válvulas artificiales es una situación de alto riesgo para ambos, el feto y la madre. (5)

La warfarina se detecta en el plasma luego de su administración oral y la concentración alcanza el pico en 2 a 8 horas. Su distribución está casi totalmente (99%) unida a proteínas plasmáticas en especial a la albúmina, y se distribuye con rapidez en un volumen equivalente al espacio de la albúmina (0.14 L/kg). Las concentraciones en el plasma fetal se aproximan a los valores maternos, pero la warfarina activa no se encuentra en la leche (a diferencia de otras cumarinas e indandionas).

Lewis y colaboradores en los años setenta, realizaron un ensayo de la leche de 13 madres que tomaban warfarina a dosis terapéuticas. La concentración de warfarina ($<0.08 \mu\text{mol}$ por litro) en leche materna o en el plasma de los neonatos, quienes todos tuvieron tiempos de protrombina normales. Por lo que aparentemente es seguro anticoagular a madres que van a lactar. En contraste, la fenindiona es insegura porque se transfiere de la leche humana y anticoagular a los infantes. (13)

Orme y colaboradores en 1977 midieron warfarina con un método sensitivo y específico en el plasma y leche materna de 13 madres, encontrando concentraciones de warfarina menores de 25 ng/ml (0.8 micromolas) en leche materna y en siete de las madres que estaban lactando a sus infantes, no se encontraron en ningún de lo ellos warfarina en plasma. Se concluyó en este estudio, que las madres pueden lactar al recibir warfarina y puede ser seguro para los infantes. (14)

Se realizó un estudio en 1981 por Houwert de Jong en la que se estudiaron 20 mujeres recibiendo Sintrom postparto, a quienes se les midió concentraciones séricas y lácteas de acenocumarina durante varias veces hasta después de 6 hrs de su administración sin ser detectado este en leche materna. En apoyo a estos hallazgos, no se encontró alteraciones en los valores de trombotest en los neonatos de éstas madres. Por lo que sugieren la lactancia por cortos periodos de tiempo en hijos de madres anticoaguladas con acenocumarina. (15)

Igualmente otros autores refieren que la acenocumarina es segura en la lactancia materna por no detectarse en la leche. Pero se refieren dificultades para detectar este fármaco en el plasma. Gerson señala que el problema de la detección de los anticoagulantes en leche materna es por el tipo de técnicas analíticas para su detección, de tal manera que la indicación o contraindicación de lactancia de pacientes que reciben este medicamento es incierta. (16)

Otros autores agrupan a la acenocumarina dentro del grupo II de medicamentos peligrosos para el lactante cuando la madre lo usa de forma continua. La acenocumarina es un medicamento que se absorbe bien por vía oral, los datos sobre su excreción en leche materna son contradictorios. El Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos del Sector Salud refiere que se contraindica la lactancia en mujeres que reciben acenocumarina. (18,19)

En 1989 Fondevila en Argentina analizó el estado de coagulación de siete neonatos a término, lactantes de madres bajo terapia anticoagulante crónica con acenocumarina como profilaxis tromboembólica después de un reemplazo valvular cardiaco. Se observaron que los tiempos de protrombina en neonatos fueron significativamente mayores que los correspondientes valores maternos. Los datos se compararon con los obtenidos del grupo control, sin mostrar alteraciones ni signos de efectos antivitaminicos de K. Estos resultados indicaron que las madres que reciben dosis terapéuticas de acenocumarina pueden lactar sus infantes: la actividad anticoagulante en la leche materna parece ser insignificante para alterar el tiempo de protrombina neonatal. (17)

JUSTIFICACION.

El Instituto Nacional de Perinatología es un centro de referencia de tercer nivel, donde se reciben a pacientes para el control del embarazo de alto riesgo, dentro de éstas se atienden pacientes con la necesidad de manejo de anticoagulantes orales por alguna trombofilia primaria o secundaria.

Estos anticoagulantes los pacientes los continúan recibiendo durante el puerperio. Ante los datos contradictorios en la literatura acerca de la excreción de acenocumarina en leche materna, existen conductas a favor y en contra de la lactancia materna en mujeres que están recibiendo acenocumarina. Debido a los beneficios que proporciona la leche materna al recién nacido es necesario que se compruebe si la acenocumarina se excreta en leche materna durante diferentes períodos del puerperio que nos permita indicar una lactancia materna lo más segura posible para el neonato.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

*Determinar la excreción de acenocumarina en leche durante diferentes etapas del puerperio en mujeres anticoaguladas con éste fármaco.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 1) Determinar la concentración de acenocumarina en plasma y leche de pacientes anticoaguladas durante diferentes etapas del puerperio.
- 2) Determinar el índice de excreción de acenocumarina en leche materna.
- 3) Calcular la dosis de acenocumarina que recibirá un lactante a través de la leche materna.

HIPOTESIS.

La excreción de acenocumarina en leche materna es baja.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

*Determinar la excreción de acenocumarina en leche durante diferentes etapas del puerperio en mujeres anticoaguladas con éste fármaco.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 1) Determinar la concentración de acenocumarina en plasma y leche de pacientes anticoaguladas durante diferentes etapas del puerperio.
- 2) Determinar el índice de excreción de acenocumarina en leche materna.
- 3) Calcular la dosis de acenocumarina que recibirá un lactante a través de la leche materna.

HIPOTESIS.

La excreción de acenocumarina en leche materna es baja.

METODOLOGIA.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y prospectivo en el Instituto Nacional de Perinatología del primero de marzo del 2000 al veintinueve de febrero del 2001. De la población total de pacientes puérperas del INPer, se seleccionaron pacientes en su puerperio inmediato con la necesidad de anticoagulación oral con acenocumarina, así también se seleccionó a sus recién nacidos, quienes no tuvieron manejo con anticoagulantes o compromiso hematológico. Se excluyeron a mujeres fuera de su puerperio inmediato con anticoagulación oral con acenocumarina, que requirieron otro anticoagulante o recibieron otro medicamento que interaccione con acenocumarina, así como pacientes con productos con anticoagulantes y/o compromiso hematológico.

Todas las pacientes fueron evaluadas por el Hematólogo del Instituto, quien indicó el tipo y grado de anticoagulación. Estas pacientes fueron evaluadas mensualmente durante todo su embarazo. Al momento de la resolución del embarazo se avisaba al servicio de Farmacología Clínica para la obtención de las muestras de sangre y leche.

Se tomo primer día del estudio, dentro de los cinco días postparto, al tener el grado de anticoagulación ideal para cada paciente, una muestra de sangre y leche (5cc) antes de la dosis y otras tres horas postdosis para medir las concentraciones de acenocumarina en ambos líquidos biológicos. Este estudio se repitió los días 15, 30 y 45 postparto.

Los datos clínicos y constantes hematológicas de la madre y del recién nacido se obtuvieron del expediente clínico.

Se permitió la lactancia a libre demanda de acuerdo a los resultados obtenidos en la sangre y leche.

Las concentraciones de acenocumarina en sangre y leche materna se realizaron por la técnica de espectrofotometría y cromatografía de líquidos de alta resolución utilizando como estándar acenocumarina extraída por medio de cloroformo.

El análisis farmacocinético de acenocumarina en leche y sangre materna se realizó por pacientes y por día de estudio. El cálculo de las constantes farmacocinéticas se obtuvo por el método farmacocinético de momentos estadísticos. El índice de excreción se obtuvo en relación a la concentración en leche/plasma. La dosis calculada que pudiera recibir el lactante a través de la leche materna se determinó considerando una ingesta de leche de 150ml/kg/día, considerando la concentración máxima de acenocumarina en sangre, el índice de excreción y el volumen de leche que ingiere el lactante. (20, 21)

Se utilizará un ANOVA para determinar diferencias en las constantes farmacocinéticas en los diferentes días de estudio.

RESULTADOS.

Durante un año que se realizó el estudio. se identificaron 22 pacientes que cursaron su puerperio inmediato y que requerían de tratamiento farmacológico a base de anticoagulantes orales por su patología de base y que cumplían con los criterios de inclusión. Dos de pacientes no desearon participar en el estudio, cuatro pacientes se les inhibió la lactancia materna por su médico tratante, por lo se analizó los datos de 16 pacientes.

De las 16 pacientes con las que se cuentan para el estudio, se catalogaron de acuerdo al grado de anticoagulación que requerían para su patología de base (de anticoagulación leve, moderada e intensa). Por lo que se formaron 3 grupos de pacientes; para el grupo uno o de anticoagulación leve, se contó un dos pacientes, para el grupo dos o de anticoagulación moderada se obtuvieron 9 pacientes y para el de anticoagulación intensa se contó con cinco pacientes. Fig. 1

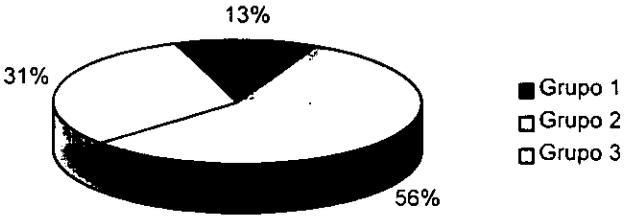


Figura 1. Grupos de pacientes de acuerdo a grado de anticoagulación.

Los promedio de edad de las pacientes fue de 28.9 años y por grupo fue de 24.5, 32 y 33.4 años para el grupo uno, dos y tres respectivamente. La gestación promedio por paciente fue de 2.68 gestas. Tabla 1

Tabla 1. Características de pacientes púerperas que requirieron anticoagulación en grado leve (grupo 1), moderada (grupo 2) e intensa (grupo 3).

PACIENTE	EDAD	PARIDAD	PATOLOGIA
GRUPO 1			
P1	30	G2 P1	Ant. Trombosis venosa cerebral.
P2	19	G3 P2	Síndrome antifosfolípido y Ant. de EVC.
GRUPO 2			
P3	44	G2 A1	TVP
P4	32	G2 C1	Ant. TVP
P5	28	G4 P3	Ant. EVC
P6	28	G3 P2	Ant. TVP
P7	32	G3 P2	Ant. TVP
P8	36	G4 P2 A1	Ant. TVP, TVP
P9	23	G1	TVP
P10	27	G4 P1 C1 A1	Ant. TVP, LES
P11	38	G5 A2 C2	TVP recurrente, epilepsia
GRUPO 3			
P12	22	G2 A1	Válvula mecánica. estenosis mitral.
P13	35	G1	EVC trombótico, EHIE severa
P14	37	G4 P1 A2	Ant. TEP, fiebre reumática
P15	30	G2 A1	Válvula mecánica (Strar-Edwards), Epilepsia
P16	43	G1	DLM, prótesis valvular

** Ant: Antecedente, TVP: trombosis venosa profunda, TEP: tromboembolia pulmonar, EVC: Evento cerebral vascular, EHIE: Enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo, LES: Lupus eritematoso sistémico., DLM: Doble lesión mitral.

Las patologías más frecuentes fueron la trombosis venosa profunda presentándose en un 46%, seguida de evento vascular cerebral con un 24% y por válvulas mecánicas con un 18%; la tromboembolia pulmonar y el síndrome antifosfolípidos tuvieron un porcentaje del 6% cada una de ellas. Fig. 2

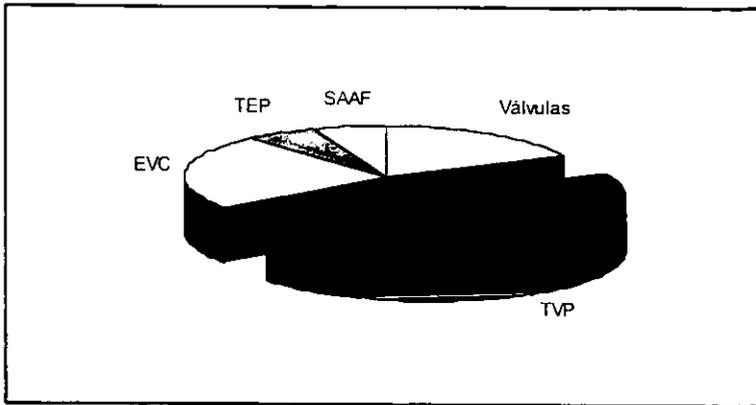


Figura 2. Procesos patológicos encontrados en un grupos de 16 pacientes.

El promedio de edad gestacional en que se inició la anticoagulación oral en las pacientes fue de 16.4 semanas, con una media de 16.7. Del total de pacientes, el 18.75 % no se hospitalizaron para el intercambio de anticoagulante parenteral, ya que ingresaron al Instituto en trabajo de parto en fase activa, o bien, se les inició inhibición de la anticoagulación oral con vitamina K y plasma para resolución urgente del embarazo por alguna razón obstétrica. El promedio de edad gestacional en la cual se realizó el intercambio de anticoagulante fue de 36.6 semanas de embarazo. El promedio de estancia hospitalaria del puerperio de las pacientes al ser egresadas con su PIN ideal de anticoagulación fue de 5.25 días, con una media de 5 días. Tabla 4

La vía de resolución de los embarazos de las pacientes fueron las siguientes: se lograron cuatro nacimientos por eutocia, cuatro partos instrumentados, con las indicaciones de electivos y profilácticos todos ellos sin reportarse complicaciones. Se realizaron ocho cesáreas cuyas indicaciones fueron tres por baja reserva fetal, dos por presentación pélvica, dos electivas y una por preeclampsia severa con cervix desfavorable. Fig. 3

Tabla 4. Inicio de anticoagulación, cambio de anticoagulación, días de estancia hospitalaria y PIN en pacientes puerperas con anticoagulación grado leve (grupo 1), moderado (grupo 2) e intenso (grupo 3).

PACIENTE	INICIO TRATAMIENTO EG SEMANAS	PIN	CAMBIO TRATAMIENTO EG SEMANAS	HOSPITALIZACIÓN días	PINPP
<i>GRUPO 1</i>					
P1	17.4	2.8	***	2	1.5
P2	***	***	***	3	2.01
<i>GRUPO 2</i>					
P3	23	1.9	37.4	6	2.59
P4	25	***	36.2	3	1.6
P5	24	***	36.3	10	2.09
P6	9	3	36.6	5	1.83
P7	12.3	1.53	36.3	5	3.1
P8	11.3	2.1	37	6	2.6
P9	26.4	3.4	***	5	1.81
P10	4	1.25	37	4	1.7
P11	18	***	36	8	1.8
<i>GRUPO 3</i>					
P12	12	2.9	37.6	4	3.2
P13	18	2.2	33.4	4	2.7
P14	***	***	37.1	4	2.47
P15	14.6	3.4	37.2	7	2.25
P16	16	3.5	37	8	1.87

EG: Edad gestacional, PINPP: PIN en puerperio.

El Apgar al minuto después del nacimiento fue en promedio de 7.25, con una mediana de 8, y el promedio a los 5 minutos fue de 9. Hubo 5 productos con Apgar bajo al nacimiento (menores de 6 al minuto), de estos tres tuvieron un Apgar de 6/9. Los dos Apgares más bajos al minuto (4/9 y 5/9) fueron de productos que cursaron con meconio de dos y tres cruces, uno resolviéndose por eutocia y otro por cesárea con indicación de baja reserva fetal. Ningun producto presentó repercusión gasométrica y todos ellos se egresaron del Instituto sin compromiso alguno. Tabla 5

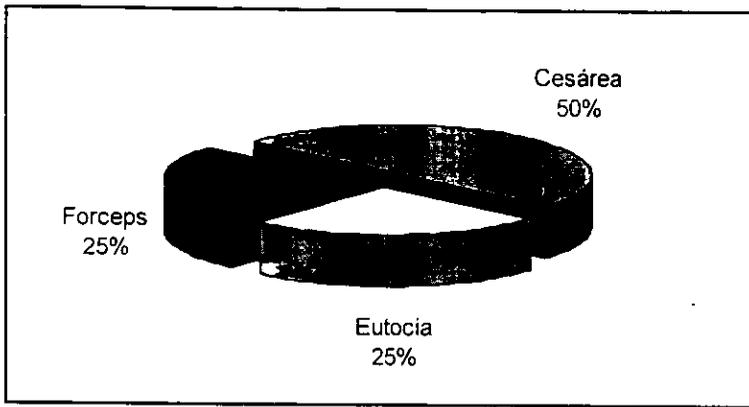


Figura 3. Vías de resolución de embarazo de las pacientes anticoaguladas.

El peso promedio de los neonatos de 2664.06 gramos, con una mediana de 2685 gramos. El 37.5% de los recién nacidos fueron de término hipotróficos, 18.75% fueron pretérminos y el resto fueron recién nacidos de término eutróficos. El promedio de la edad gestacional por fecha de última menstruación al momento de la resolución del embarazo fue de 38 semanas y por Capurro fue de 38.5 semanas. Se presentó un caso de corioamnioitis sin complicaciones tanto para la madre como para el neonato. Se reportaron dos recién nacidos con trisomía 21, ambos hijos de madres con más de 35 años de edad, siendo este diagnóstico corroborado por cariotipo. Tabla 5

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 5.
Recién nacidos de pacientes del grupo uno, dos y tres de anticoagulación.
Anticoagulación en grado leve, moderado e intenso.

PACIENTE	APGAR	PESO	SDG	CAPURRO	VIA NAC.
GRUPO 1					
RN1	8 / 9	3240	35.3	40.2	Eutocia
RN2	6 / 9	2010	37.4	38.1	Cesárea
GRUPO 2					
RN3	6 / 9	2450	37.4	36.3	Cesárea
RN4	6 / 9	3400	36.5	37.4	Cesárea
RN5	8 / 9	1175	36.3	35.6	Cesárea
RN6	4 / 8	2920	41	42	Eutocia
RN7	8 / 9	3100	40.6	40	Fórceps
RN8	8 / 9	3000	39	41.1	Eutocia
RN9	5 / 9	2230	38.2	39	Cesárea
RN10	8 / 9	3640	41	39.5	Fórceps
RN11	8 / 9	3450	37.6	39.1	Cesárea
GRUPO 3					
RN12	9 / 9	2270	38	39.1	Fórceps
RN13	8 / 9	1800	33.5	33.4	Cesárea
RN14	8 / 9	3170	39.1	38.2	Eutocia
RN15	8 / 9	2400	37.2	38.1	Fórceps
RN16	8 / 9	2370	38.4	36	Cesárea

**RN: Recién nacido. SDG: Semanas de gestación, VIA NAC.: Vía de nacimiento.

Las concentraciones plasmáticas promedio de acenocumarina fueron de 0.18, 0.19, 0.20 y 0.21 $\mu\text{g/ml}$ durante los 5, 15, 30 y 45 días posparto respectivamente, mostrando diferencia estadística entre los primeros y últimos días de estudio ($0 < 0.005$). Fig 4

Los valores promedio de $t_{1/2}$ fue de 11.5, 12.5, 14 y 15 hr durante los 5, 15, 30 y 45 días posparto respectivamente ($p > .001$). Tabla 6. Durante los primeros días posparto los niveles de acenocumarina en leche fueron de cero, excepto en cuatro pacientes cuyos niveles fueron de .01 $\mu\text{g/ml}$, para el día 30 de puerperio la concentración promedio de acenocumarina en leche materna fue de $.011 \pm .001$ y para los 45 días de $.012 \pm .001$ $\mu\text{g/ml}$ sin mostrar diferencia estadísticamente significativa entre estos dos periodos. Los valores promedio de IE en los días 30 y 45 fue de .054 y .057. Fig 5 y Tabla 6. Por otro lado la dosis calculada de acenocumarina que podría ingerir el lactante a través de la

leche materna se obtuvo en los días 30 y 45 que fue donde se detecto concentraciones de acenocumarina en leche materna, estos valores promedio fue de 1.62 y 1.79 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ para el día 30 y 45 de posparto respectivamente. Tabla 6

Tabla 6. Constantes farmacocinéticas de acenocumarina en plasma y leche de mujeres durante el puerperio.

Constantes de Acenocumarina	DIAS POSPARTO			
	5	15	30	45
Concentración plasmática $\mu\text{g}/\text{ml}$	$.18 \pm .022$	$.19 \pm .021$	$.20 \pm .019$	$.22 \pm .020$
ke hr ⁻¹	$.069 \pm .007$	$.060 \pm .006$	$.047 \pm .006$	$.046 \pm .006$
t _{1/2} hr	11.5 ± 0.82	12.5 ± 1.92	14.0 ± 1.1	15.0 ± 1.2
IE	-	-	$.054 \pm .008$	$.057 \pm .009$
Dosis teórica $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$	-	-	$1.62 \pm .009$	$1.79 \pm .009$

ke= constante de eliminación, t_{1/2}= vida media de eliminación, IE= índice de excreción en leche materna

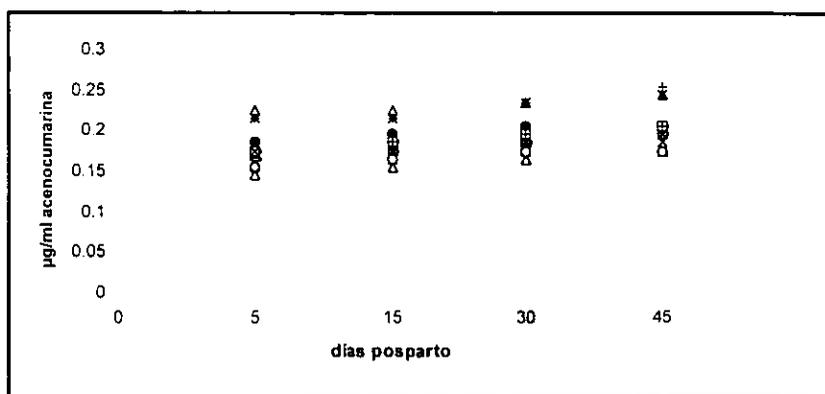


Fig. 4. Concentraciones de acenocumarina en plasma de mujeres anticoaguladas durante los primeros 45 días postparto.

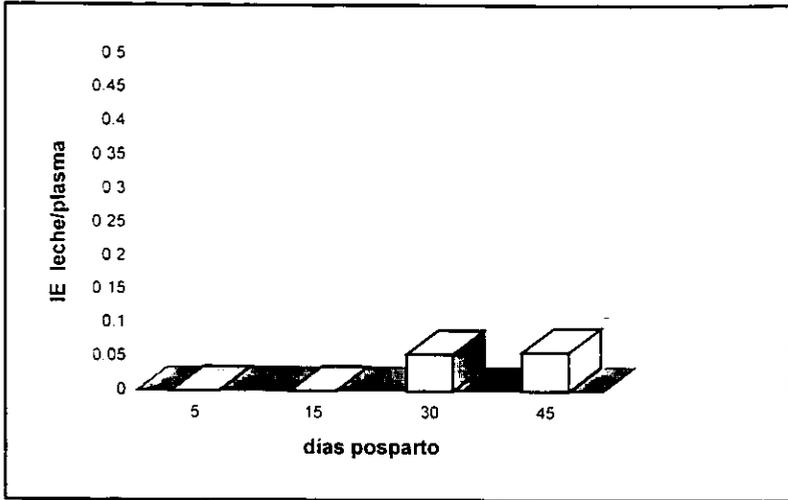


Fig. 5. Índices de excreción de acenocumarina de leche materna en mujeres anticoaguladas.

DISCUSION.

Comparando el número de pacientes del estudio, con el número de pacientes trombofílicas estudiadas por Ramírez en el Instituto Nacional de Perinatología en dos años (1998-2000), se encontró que este únicamente en el año de marzo del 2000 a febrero del 2001, aumentó la cantidad de pacientes con este problema de coagulación, de 39 en dos años a 22 pacientes en sólo un año. De acuerdo a la vía de resolución, Ramírez menciona un 74% de nacimientos por vía abdominal, 15% eutocias y un 7% de partos instrumentados, comparándose con un 37% de cesáreas, 38% de eutocias y 25% de partos instrumentados en el presente estudio, observándose una disminución importante en la resolución por vía abdominal. Además de que el 78% de los recién nacidos de estas pacientes anticoaguladas tuvieron un Apgar normal al nacimiento y el 22% un Apgar bajo y en este trabajo fue de un 69% con Apgar normal y 31% fue bajo. En ninguno de los dos trabajos se reportaron productos con repercusión gasométrica. (23)

La acenocumarina es uno de los anticoagulantes orales más utilizados en el manejo de pacientes con trombofilias primarias y secundarias durante el segundo y tercer trimestre del embarazo cuando ya no existe riesgo para su efecto teratogénico. Este medicamento se absorbe bien por vía oral, se refiere concentraciones máximas a tres y seis horas postdosis. Los niveles sanguíneos reportados por algunos autores oscilan entre 0.2 y 0.36 $\mu\text{g/ml}$. En nuestro estudio las concentraciones máximas se oscilaron entre 0.15 y 0.26 $\mu\text{g/ml}$ obteniendo los niveles más bajos en los cinco primeros días postparto en comparación con los obtenidos a los 45 días. La vida media de eliminación de acenocumarina algunos autores la reportan entre ocho a once horas, sin embargo otros autores reportan vidas medias hasta de veinte horas. La vida media obtenida en las pacientes estudiadas fue de 11.5 ± 0.82 horas en los primeros días postparto, la cual aumentó a 15 horas al final de estudio, estando estos valores dentro de los encontrados en la literatura. Estos cambios encontrados en las concentraciones plasmáticas y en la vida media de eliminación durante los periodos del puerperio pueden deberse a los cambios fisiológicos que sufre las pacientes durante estas etapas como es el aumento en

la función hepática y el aumento en la función renal que se observa durante todo el embarazo y que no se restaura inmediatamente en el postparto. (9-21)

Algunos autores refieren concentraciones bajas de acenocumarina en leche y algunos otros no encontraron evidencia de este fármaco en leche materna. (22) En nuestro estudio durante los primeros días postparto no se encontró acenocumarina en leche materna hasta del día 30 donde los niveles oscilaron entre 0.01 y 0.013 $\mu\text{gr/ml}$ y para el día 45 estos oscilaron entre 0.01 y 0.015 $\mu\text{gr/ml}$. Los índices de excreción oscilaron entre 0.054 y 0.057, lo cual nos indica que menos del 6% de la acenocumarina encontrada en sangre se excreta en leche materna. Por otro lado, la dosis calculada de acenocumarina que puede recibir un neonato a través de la leche fue de 1.79 $\mu\text{gr/kg/día}$, siendo esta un valor insignificante para el lactante.

COMENTARIO.

En base a los datos obtenidos podemos decir que la acenocumarina no se excreta en leche materna en los primeros quince días postparto y posteriormente su excreción es mínima. Por otro lado, la dosis que pudiera recibir el lactante hijo de madre bajo el tratamiento de acenocumarina es menor al 0.08% de la dosis recomendada. En base a esto la lactancia materna en mujeres bajo acenocumarina es segura.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Cerneca F, Ricci G. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 1997; 73 (1): 31-36.
- 2.- Dizon-Townson D, Branch DW. Anticoagulant treatment during pregnancy: An update. **Semin Thromb Hemost.** 1998; 24(5) Suppl 1:55-62.
- 3.- **Normas y Procedimientos de Obstetricia y Ginecología.** INPer. 1998.
- 4.- Greaves M. Anticoagulants in pregnancy. **Pharmacol Ther.** 1993; 59(3): 311-327.
- 5.- Born D, Martínez EE, Almeida PAM. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: The effects of anticoagulation on mother, fetus, and neonate. **Am Heart J.** 1992;124(2): 413-417.
- 6.- Horn EH. Anticoagulants in pregnancy. **Curr Obstet Gynaecol.** 1996; 6(2):111-118.
- 7.- Coustan D, Muchizuk T. **Handbook of Prescribing medications during pregnancy.** 3ra edición. Lippincot-Raven. 1998.
- 8.- Rodríguez Palomares C, Echániz Avilez L. **Efectos teratogénicos de los medicamentos.** Marketing y Publicidad de México. 1996.
- 9.- Hall JG, Paul RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of antitrombolysis during pregnancy. **Am J Med.** 1980;68:122-140.
- 10.- Iturbe-Alessio I, Fonseca CM, Mutchiniko C. Risk of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. **N Eng J Med.** 1986; 315:1390-1393.
- 11.- Ginsberg JS, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. **Chest.** 1998; 114(5): 524S-530S.
- 12.- Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a statement for healthcare professionals. **Circulation.** 1996; 93: 2212-2245.
- 13.- Lewis PG, Swiet M. **N Engl J Med.** 297; 26: 1471, 1970.
- 14.- Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M, Serlin MJ, Sibeon R, Baty JD. May mothers given warfarin breast-feed their infants? **Br Med J.** 1977;18:1564-5.

- 15.- Houwert de Jong M, Gerards LJ, Tetteroo-Tempelman CA. May mothers taking acenocoumarol breast feed their infants? **Eur J Clin Pharmacol**. 1981; 21(1):61-4.
- 16.- Gerson B, Anhalt J. Oral anticoagulants in high pressure liquid chromatography and therapeutic drug monitoring. **Am. Soc. Clin. Pathol**. 1980. pp 231-243.
- 17.- Fondevila CG, Meschengieser S, Blanco A, Penalva L, Lazzari MA. Effect of acenocoumarine on the breast-fed infant. **Thromb Res**. 1989;56(1):29-36
- 18.- **Cuadro básico catálogo de medicamentos**. Consejo de Salubridad General. Tercera edición. México. 2000.
- 19.- Rivero S.O. **Uso de medicamentos en Hematología**. En uso de medicamentos en la clínica. McGraw Hill. 2000, pp 235-256.
- 20.- Wilson JP. Determinants and Consequences of Drug Excreting in Breast milk. **Drug Metab Rev**. 1983; 14: 619-652.
- 21.- Gibaldi M. **Pharmacokinetics**. Marcel Deker Inc. 1982.
- 22.- Briggs GG, Freedman RK, Yaffe SJ. **Drug in pregnancy and Lactation**. LWW. 5ta edición. 1998.
- 23.- Ramirez MT. **Manejo de la trombosis durante el embarazo: Complicaciones maternas y resultados perinatales**. Tesis para obtener título de especialidad en Ginecología y Obstetricia. INPer. 2000.