



COMUNICACIÓN CORTA CASE REPORT

INFLUENCIA DEL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA EN LAS GRASAS, CALCIO Y CREMATOCRITO DE LECHE MATERNA

Resumen

Objetivos: Determinar si el acetato de medroxiprogesterona posparto produce variación en los niveles de grasas totales, calcio y crematocrito de la leche materna en transición y madura.

Diseño: Estudio transversal y comparativo. **Institución:** Hospital Regional de Cajamarca, Perú, y Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Perú. **Participantes:** Madres lactantes.

Intervenciones: En 1998, en el Hospital Nacional Cayetano Heredia se analizó 79 muestras de leche de madres lactantes en los primeros tres meses posparto; ellas recibieron acetato de medroxiprogesterona posparto (24) o no lo recibieron (controles, 55). Se determinó los valores de grasas totales, calcio y crematocrito. **Principales medidas de resultados:** Variación de valores de grasas totales, calcio y crematocrito. **Resultados:** En las mujeres que recibieron acetato de medroxiprogesterona posparto, los niveles de grasas totales fueron 4,8 +/- 2,3 g/dL, y en los controles, 4,6 +/- 2,9 g/dL; el calcio en los casos fue 55,6 +/- 23,9 mg/dL y 55,5 mg/dL en los controles; y el crematocrito, en los casos 10,6 +/- 3,8% y en los controles 11,7 +/- 4,4%. No se encontró diferencias significativas. **Conclusiones:** El acetato de medroxiprogesterona posparto no modificó los valores de grasas, calcio y crematocrito de la leche materna en los primeros tres meses posparto.

Palabras clave: Acetato de medroxiprogesterona posparto, leche materna, crematocrito, calcio, grasas.

JORGE ARTURO COLLANTES CUBAS¹

¹ Departamento de Ginecoobstetricia, Hospital Regional de Cajamarca, Lima, Perú

El autor declara no existir conflicto de intereses

Trabajo presentado como Tema Libre al XIX Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología, Lima, noviembre 2012.

Correspondencia:
Jorge Arturo Collantes Cubas
Correo electrónico:
jorgecollantes@hotmail.com

Rev peru ginecol obstet. 2013;59: 275-279

Influence of medroxyprogesterone acetate on breast milk fat, calcium and crematocrit

ABSTRACT

Objectives: To determine whether postpartum medroxyprogesterone acetate produces variation in levels of total fat, calcium and crematocrit of transitional and mature milk. **Design:** Transversal and comparative study. **Setting:** Hospital Regional de Cajamarca, Peru and Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima, Peru. **Participants:** Lactating mothers. **Interventions:** In 1998 79 samples of maternal milk of mothers three months post partum were analyzed at Hospital Nacional Cayetano Heredia. These women either received medroxyprogesterone acetate (24) or not (55 controls). Total fat, calcium and crematocrit were determined. **Main outcome measures:** Total fat, calcium and crematocrit values. **Results:** In women receiving medroxyprogesterone acetate total fat levels were 4.8 +/- 2.3 g/dL, and in controls, 4.6 +/- 2.9 g/dL; calcium levels were respectively 55.6 +/- 23.9 mg/dL in cases and 55.5 mg/dL in controls; and crematocrit, 10.6

+/- 3.8 in cases and 11.7 +/- 4.4% in controls. There were no significant differences. **Conclusions:** Medroxyprogesterone acetate did not alter breast milk fat, calcium and crematocrit levels in the first three months postpartum.

Keywords: Medroxyprogesterone, postpartum, breast milk, crematocrit, calcium, fats.

INTRODUCCIÓN

En el Hospital Nacional Cayetano Heredia, aproximadamente 20% de las madres que dieron a luz en agosto de 1998 decidieron usar como método de planificación familiar 'la ampolla' de acetato de medroxiprogesterona (Depo Provera – AMP) durante el puerperio inmediato (tres días posparto), según el Sistema Informático Perinatal.



El acetato de medroxiprogesterona (AMP) es una suspensión microcristalina (MPA, 17-hidroxi-6^a-metil pregn-ene-3,20-dione 17-acetato) que actúa como anticonceptivo^(1,2). La dosis máxima que podría ingerir un niño es de 13 000 ng de AMP/d, siendo la dosis al final del intervalo de la inyección, de 300 ng de AMP/D^(3,4). Los niveles plasmáticos de AMP al segundo y tercer mes post inyección en mujeres que están menstruando oscilan entre 1-1,5 ng/mL^(1,2).

La interrogante de si AMP alteraba la producción de leche fue parcialmente respondida por Juan Zañartu y col., quien demostró que la duración de la lactancia en madres a las que se aplicó AMP fue comparable a la de los controles⁽⁵⁾, y que los progestágenos que tienen poca o ninguna conversión estrogénica no se asocian a supresión de la lactancia. En otra serie, se muestra que la duración media de la lactancia en mujeres que recibieron AMP posparto y un mes después fue mayor que la de los controles⁽⁶⁾.

Resuelta esta interrogante, surgió otra: saber si los componentes de la leche (no solo la cantidad) podrían verse alterados.

Existe una investigación realizada en la India, en que AMP de 150 mg IM aplicada al cumplir los dos meses posparto mostró un incremento en las proteínas y en la cantidad de leche, mientras que el AMP de 300 mg IM aplicado al primer mes mostró un incremento en la cantidad de leche, pero una significativa disminución de proteínas, grasas y calcio⁽⁷⁾; lo que podría tener una repercusión en el lactante y también en la madre. Existen investigaciones que asocian el uso de AMP a pérdida de la densidad ósea y riesgo de osteoporosis⁽⁸⁻¹¹⁾.

El motivo de la presente investigación es saber si al utilizar tan tempranamente –dentro de los tres primeros días posparto– la medroxiprogesterona 150 mg intramuscular, las grasas totales, el calcio y el crematocrito sufren alguna variación, tanto en la leche en transición como en la leche madura.

MÉTODOS

Se captó 79 madres que acudieron al control de sus hijos (0 a 3 meses posparto), en los consultorios de Pediatría del Hospital Nacional Cayetano Heredia, en los meses de octubre y noviembre de 1998. Se incluyó madres que no estaban usando algún método de planificación familiar, o usaban dispositivo intrauterino, método de barrera o se hubieran sometido a bloqueo tubárico bilateral, y aquellas que

estuvieran usando acetato de medroxiprogesterona. Se excluyó madres que usaban otro método hormonal, como anticonceptivos orales, Norplant o que no deseaban la extracción de leche.

Las muestras fueron tomadas en condiciones asépticas, procesadas en el Laboratorio de Bioquímica de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. El calcio se determinó por absorción atómica con espectrofotómetro de absorción atómica, modelo 3110-Perkin Elmer y lámpara de calcio de cátodo hueco Photonics. Las grasas totales se determinaron por titulación con hidróxido de sodio al 0,1% y el crematocrito se obtuvo centrifugando la leche en capilares x 15 minutos a 10 000 revoluciones por minuto. Se usó el programa SPSS 11,5 y la prueba de t de student pareado para las comparaciones.

RESULTADOS

Se analizó 79 muestras de leche madres que estaban en los primeros tres meses posparto, y que recibieron acetato de medroxiprogesterona⁽²⁴⁾ o fueron controles⁽⁵⁵⁾.

Las madres que usaron medroxiprogesterona fueron similares a los controles en edad, peso, índice de masa corporal, talla, número de lactadas por día.

La edad gestacional, el peso al nacer, la talla al nacer, el índice de Capurro, el peso y talla del lactante al momento de la extracción fueron similares (tabla 1).

Se determinó los niveles de grasas totales, calcio y crematocrito (tabla 2), sin encontrar diferencias significativas. No hubo diferencias significativas entre las grasas totales de leche en transición –considerada desde los 5 hasta los 15 días posparto–, 5,6 +/- 1,5 g/dL y 3,6 +/- 2,2 g/dL y leche madura –considerada desde los 15 días hasta los 15 meses (5,3 +/- 2,7 y 4,9 +/- 2,8, respectivamente) en las mujeres que usaron medroxiprogesterona en los tres primeros meses posparto y los controles.

No hubo diferencias significativas entre el crematocrito de leche en transición (11,7 +/- 5,7% y 10,5 +/- 4,7%) y la leche madura (10,9 +/- 3,3% y 10,6 +/- 4,5%), de mujeres que se colocaron medroxiprogesterona en los tres primeros días posparto y los controles. La correlación fue significativa entre crematocrito y grasas totales de leche en transición con AMP ($r = 0,8308$; $p < 0,041$) y sin AMP ($r = 0,696$; $p < 0,001$).

No hubo diferencias significativas entre el calcio de leche en transición (57,9 +/- 28,8 mg/L y 57,4 +/- 28,5 mg/L) y leche madura (57,7 +/- 22,7 mg/L)



Tabla 1. Características de las madres y lactantes.

Madre	(n = 55)		(n = 24)		p
	x	DE	x	DE	
Edad	24,3	6,9	22,8	5,5	0,455
Peso	57,9	8,5	53,9	3,8	0,06
Talla	1,54	0,05	1,53	0,05	0,653
Índice de masa corporal	24,7	3,1	23,2	2,1	0,12
Lactadas por día	11,7	3,2	13,0	4,0	0,22
Días posparto	22,2	17,0	28,6	20,9	0,231
Recién nacido					
Edad gestacional	38,1	1,4	39,8	1,1	0,008*
Peso al nacer	3 065,8	495,9	2 923,7	974,8	0,683
Talla al nacer	49,3	1,9	50,7	2,4	0,222
Capurro	38,6	1,1	38,9	1,6	0,630
Peso actual	3 659,5	1 649,7	4 048	1 226,1	0,436
Talla actual	51,6	5,9	52,5	3,1	0,569

DE: desviación estándar

y 44,7 ± 25,1 mg/L) de mujeres que utilizaron medroxiprogesterona en los tres primeros días posparto y los controles (tabla 2).

DISCUSIÓN

En este estudio mostramos que no hubo diferencias significativas en las grasas totales, el creatocrito y el calcio de leche en transición y madura de madres que se aplicaron o no la ampolla de medroxiprogesterona intramuscular en los tres primeros días posparto, aunque hubo una tendencia al incremento de estos en las mujeres que se aplicaron AMP respecto a los controles. Con respecto a las grasas totales, sabemos que son mayores en la leche madura que en la de transición; pero, en las mujeres que se aplicaron AMP hubo tendencia al aumento con respecto a los controles. Estos hallazgos son semejantes a los de Toddywalla ⁽⁷⁾ con respecto a la inyección de 150 mg de AMP y difieren en relación a la inyección de 300 mg en la que hubo una clara disminución de las grasas totales. Cabe resaltar

que las condiciones de ambas investigaciones son diferentes: varía el tiempo de aplicación de la ampolla y el tiempo de seguimiento. La síntesis y secreción de grasas en leche es compleja, pues hay síntesis de novo en las células alveolares a través de las vías de la glucosa, pentosa, entre otros; difusión de ácidos grasos de cadena larga del plasma hacia las células, hidrólisis en los capilares de las lipoproteínas a triglicéridos a través de la enzima lipoproteína lipasa, que aparentemente está regulada por hormonas como la prolactina, de crecimiento, insulina⁽¹²⁾. Las dosis altas de AMP actuarían a nivel enzimático produciendo una disminución de las grasas, y el volumen y duración de la lactancia no se alterarían, por no actuar directamente inhibiendo la PRL. Por ello se propone investigar los niveles de lipoproteína lipasa, PRL, posparto, con AMP y controles.

Con respecto a nuestros resultados, no podemos asegurar que los componentes de la grasa total -como ácidos grasos, triglicéridos, coles-

Tabla 2. Grasas totales, creatocrito y calcio en madres que recibieron acetato de medroxiprogesterona y controles.

	Sin medroxiprogesterona		Con medroxiprogesterona		
	(n = 55)		(n = 24)		
	X	DE	X	DE	P
Calcio (mg/dL)	55,5	24,5	55,6	23,9	0,987
Creatocrito (%)	11,7	4,4	10,6	3,8	0,321
Grasas totales(g/dL)	4,6	2,9	4,8	2,3	0,795



terol-, no varían. Se conoce que el estudio de las grasas en la leche no es sencillo, pues varían en una misma lactada durante el día, según la dieta materna y según el momento de lactada previa^(13,14). Estos factores podrían modificar algunos de nuestros resultados.

Es necesario seguir investigando la influencia del AMP en las grasas de la leche, ya que variaciones de estas pueden ser perjudiciales para el lactante; por ejemplo, los ácidos grasos esenciales como el ácido linoleico pueden alterar la inteligencia y capacidad visual posterior del lactante⁽¹⁵⁻¹⁹⁾. El crematocrito, como porcentaje de grasas en leche, es útil. Al igual que las grasas totales que son mayores en leche madura, el crematocrito es mayor en dicha leche que la leche en transición.

La correlación entre las grasas y el crematocrito ha sido significativa en nuestra investigación, para la leche en transición y madura sin AMP, y se acerca a lo descrito en otras investigaciones, como la de Lucas y col.⁽²⁰⁾ que encuentran correlación entre grasas totales y crematocrito de 0,99. La importancia radica en que con este método tan sencillo podríamos tener una gran aproximación a las grasas totales reales de la leche solo usando la fórmula descrita: grasas totales (g/L) = crematocrito (%) - 0,59 / 0,146.

Se requiere nuevas investigaciones en nuestra población para definir el grado de correlación entre grasas y crematocrito, tanto en calostro, leche en transición como en leche madura. El calcio es menor en la leche madura, y nuestros resultados lo reflejan. Lo que nos llamó la atención fue la tendencia a ser mayor en la leche de madres que se aplicaron AMP. Estos hallazgos son semejantes a los de Toddywalla⁽⁷⁾ con respecto a la inyección de 300 mg, en la que hubo una clara disminución del calcio. Los niveles de calcio aumentados en la leche por la aplicación del AMP serían compatibles con algunos hallazgos que muestran que su aplicación se relaciona a pérdida ósea evidenciada por densitometría ósea en mujeres con nivel estrogénico bajo, como ocurre en el posparto. Esto podría verse reflejado en un incremento leve de calcio, en leche y orina, en mujeres que usen AMP. El calcio es un ión difusible en ambas direcciones, lumen y célula alveolar, pero es unidireccional al estar ligado a caseína. En la investigación de Toddywalla⁽⁷⁾, con dosis mayores de AMP se evidenció disminución de calcio y proteínas. Aunque el hallazgo es contradictorio, podría estar relacionado a lo siguiente: la expresión del gen de caseína (30% de las proteínas de la leche) depende de glucocorticoides; el cortisol es el factor limitante de la

expresión del gen de caseína⁽²¹⁾. La molécula de medroxiprogesterona es similar a la de cortisol y quizá el AMP a dosis altas -como 300 mg intramuscular- competiría por los sitios de enlace de cortisol sin cumplir su función. Esto explicaría la disminución de proteínas (caseína) y calcio. En este punto habría que plantear una investigación en la que se realice dosaje de proteínas, especialmente caseína; y se compare grupos con AMP y controles. Nuevos estudios podrían estar dirigidos a medir calcio, tanto en leche como en sangre materna, sangre del lactante y además realizar densitometría ósea a las madres; y comparar grupos que usen o no AMP. Hay investigaciones prospectivas en madres lactantes luego del destete, en quienes se ha medido densidad ósea y otras que muestran controversias al usar otros progestágenos⁽²²⁻²⁵⁾.

Esta investigación solo consideró leche en transición y madura y no calostro; una de las razones fue porque el diseño no permitía captar madres en el posparto inmediato. Esto nos motiva a investigar cambios iniciales en la composición del calostro por la aplicación materna de AMP.

Otras investigaciones, además, deberían estar dirigidas al dosaje de AMP en suero materno, lactante y en leche, pues hay una investigación que la relaciona a una disminución de los niveles de testosterona y conducta sexual, reducción de la captación de andrógenos en el cerebro de simios castrados⁽²⁶⁾, lo que la podría hacer perjudicial para los niños varones a largo plazo. Esto a su vez obligaría a realizar investigaciones prospectivas bien controladas de la conducta sexual de niños cuyas madres se aplicaron AMP.

Otros componentes que podrían verse alterados son el hierro -y con ello habría un riesgo mayor de anemia tanto en el lactante como en la madre⁽¹²⁾- y la vitamina B-6, cuya depleción sérica y en la leche ha sido asociada a anticonceptivos orales con diferentes proporciones de progestágenos⁽²⁷⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fraser IS. Long acting hormonal contraceptives. Clin Reprod Fertil. 1985;1(1):67-8.
2. Ortiz A, Hiroi M, Stanczyk FZ, Goebelsmann U, Mishell DR. Serum medroxyprogesterone acetate (MPA) concentrations and ovarian function following intramuscular injection of Depo-MPA. J Clin Endocrinol Metab. 1977;44:32-8.
3. Elder MG. Contracepción inyectable. Clínicas Ginecoobstétricas de Norteamérica. 1984;3:737-55.



4. Koetsawang S, Nukulkm P, Fotherby K, Shrimanker K, Mangalam M, Towobola K. Transfer of contraceptive steroids in milk of women using long-acting gestagens. *Contraception*. 1982;25(4):321-31.
5. Zañartu J, Aguilera E, Muñoz G, Peliowsky H. Effect of a long acting contraceptive progestogen on lactation. *Obstet Gynecol*. 1976;47(2):174-6.
6. Guiloff E, Ibarra A, Zañartu J, Toscanini C, Mischler TW, Gomez C. Effect of contraception on lactation. *Am J Obstet Gynecol*. 1974;118(1):42-5.
7. Toddywalla VS, Joshi L, Virkar K. Effect of contraceptive steroids on human lactation. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;127:245-9.
8. Sathyamala C, Shah P, Bhargava A. Use of injectable depot medroxyprogesterone acetate in lactating Indian women. *The Lancet*. 1994;344:134-5.
9. Sowers M, Corton G, Shapiro B. Changes in bone density with lactation. *JAMA*. 1993;269:313.
10. Cundy T, Evans MC, Roberts H, Wattie D, Ames R, Reid IR. Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *BMJ*. 1991;303:13-6.
11. Cundy T, Evans MC, Roberts H, Reid IR, Recovery of bone density in women who stop using depot medroxyprogesterone acetate. *BMJ*. 1993;308:247-8.
12. Neville MC, Picciano MF. Regulation of milk lipid secretion and composition. *Ann Rev Nutr*. 1997;17:159-84.
13. Harzer G, Haug M, Dieterich I, Gentner P. Changing patterns of human milk lipids in the course of the lactation and during the day. *Am J Clin Nutr*. 1983;37:612-21.
14. Finley DA, Lonnerdal B, Dewey KG, Grivetti LE. Breast milk composition: fat content and fatty acid composition in vegetarians and non-vegetarians. *Am J Clin Nutr*. 1985;41:787-800.
15. Innis SM, Nelson CM, Lwanga D, Rioux FM, Waslen P. Feeding formula without arachidonic acid and docosahexaenoic acid has no effect on referential looking acuity or recognition memory in healthy full-term infants at 9 mo of age. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(1):40-6.
16. Jaffe B, Harlap S, Baras M, Gordon L, Lieblich A., Magidor L, Sanchez M. Long-term effects of MPA on human progeny: intellectual development. *Contraception*. 1998;37(6):607-19.
17. Delton VI, Grammas P, Anderson RE. Polyunsaturated fatty acid metabolism in retinal and cerebral microvascular endothelial cells. *J Lipid Res*. 1997;38(1):147-59.
18. Su HM, Keswick LA, Brenna JT. Increasing dietary linolenic acid in young rats increases and then decreases docosahexaenoic acid in retina but not in brain. *Lipid*. 1996;31(12):1289-98.
19. Okaniwa Y, Yuasa S, Yamamoto N, Watanabe S, Kobayanashi T, Pkuyama H, Nomura M, Nagata Y. A high linoleate and a high alpha-linolenate diet induced changes in learning behavior of rats. Effects of a shift in diets and reversal of training stimuli. *Biol Pharm Bull*. 1996;19(4):536-40.
20. Lucas A, Gibbs JH, Lyster EL, Baum JD. Creamatocrit: simple clinical technique for estimating fat concentration and energy value of human milk. *BMJ*. 1978;1:1018-20.
21. Lawrence R.A. Biochemistry of human milk. *Breastfeeding. A Guide for the Medical Profession*. 1989:80-3.
22. Kalkwarf HJ, Specker-BL. Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning. *Obstet. Gynecol*. 1995;86(1):26-32.
23. Caird L, Reid T, Hannan W, Gow S, Glasier A. Oral progestogen- only contraception may protect against loss of bone mass in breast-feeding woman. *Clin Endocrinol Oxf*. 1994;41(6):739-45.
24. Miller S, Bowman B. Comparison of bone loss during normal lactation with estrogen deficiency osteopenia and immobilization osteopenia in the rat. *Anat Rec*. 1998;251:265-74.
25. Kolthff N, Eiken P, Kristensen B, Nielsen S. Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clin Sci Colch*. 1998;94(4):405-12.
26. Zumpe D, Clancy AN, Michael RP. Effects of progesterone on the sexual behavior of castrate, testosterone-treated male cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Physiol Behav*. 1997;62(1):61-7.
27. DeCeulaer K, Gruber C, Hayes R, Serjeant E. Medroxyprogesterone acetate and homozygous sickle cell disease. *Lancet*. 1982;1:229-31.