

# LACTANCIA NORMAL Y ANORMAL

**E. C. Hamblen, M. D. (\*)**

Duke University Medical Center. Durham, N. C., U. S. A.

**Fernando Del Corral, M. D. (\*\*)**

Duke University Medical Center. Durham, N. C., U. S. A.

Los senos han sido considerados por tiempo inmemorial como símbolo que refleja la capacidad de maternidad en la mujer.

El tamaño de los senos, por otra parte, en el cual la mayoría de las mujeres basan sus atributos maternales, no está de acuerdo siempre, con sus capacidades de lactancia.

Hoy día, debido a las facilidades de alimentación artificial en algunos países del mundo, ha hecho que los especialistas contemplen con indiferencia los diferentes problemas de lactancia.

Los valiosos conocimientos de lactancia de que actualmente disponemos, son el fruto de 36 años de investigaciones llevadas a cabo por el profesor Charles W. Turner, de Columbia, Missouri, Estados Unidos, así como también de más de dos décadas de investigación realizadas por el profesor S. J. Folley y colaboradores, de Shinfield, Berkshire, Inglaterra.

La larga y ardua tarea por ellos emprendida ha sido en muchos aspectos infértil, debido quizás a la falta de claridad con la cual sus trabajos han sido interpretados. Además, la carencia de conocimientos etiológicos de la fisiología del seno, ha hecho imposible crear una terapia adecuada para beneficiar a las pacientes con diferentes problemas de lactancia.

---

(\*) Professor of Endocrinology and Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Duke University Medical Center.

(\*\*) Kellogg Fellow in Endocrinology, Duke University Medical Center 1958-1959.

Profesor asistente Departamento de Obstetricia, Universidad del Valle, Cali, Colombia, Suramérica.

Un ejemplo de esto se hace evidente al analizar el excelente artículo de Foss y Short en 1951, sobre lactancia anormal (1). En dicho artículo, se recopilan varios casos de lactancia anormal reportados en la literatura, y se citan 5 pacientes con diferentes problemas de lactancia. En resumen, se llega a la conclusión de que es imposible explicar los casos de lactancia persistente, en base de los conceptos que actualmente existen sobre fisiología del seno.

En vista de estas incógnitas de la fisiología del seno, hemos querido hacer una ordenación de los problemas que a nuestro juicio merecen ser clasificados, mientras futuros trabajos de experimentación sobre este tema no sean dados a conocer.

Consideraremos inicial y brevemente la fisiología del seno, dentro de las siguientes categorías:

I—Crecimiento y diferenciación del seno, como requisito para la lactancia.

II—Iniciación de la secreción láctea.

III—Biosíntesis de la grasa, lactosa y proteínas de la leche.

IV—Iniciación de la lactancia o lactogénesis.

V—Eyección de la leche.

VI—Mantenimiento de la lactancia o galactopoesis.

VII—Prevención y terminación de la lactancia.

A continuación revisaremos algunas de las anomalías:

1. Fallas en el establecimiento de la lactancia.
2. Congestión de los senos.
3. Deficiencias en la producción láctea.
4. Lactancia anormal de origen puerperal, y
5. Lactancia de origen no puerperal, incluyendo la lactancia iatrogénica o medicamentosa.

### LACTANCIA NORMAL

La definición de lactancia incluye la síntesis de la leche, su secreción y la salida a los canales mamarios, de los cuales el niño puede obtenerla mediante la succión.

#### *I—Crecimiento y diferenciación de los senos.*

Se considera como requisito indispensable para la lactancia, que los senos hayan alcanzado un desarrollo suficiente y que hayan llegado a un estado de madurez.

Las nuevas técnicas investigativas han permitido valorar el crecimiento mamario cuantitativamente. El grupo de Turner, por

ejemplo (2), ha encontrado que mientras la glándula crece, se produce un aumento total en el contenido de DNA glandular (ácido nucleico-desoxipentosa), y un aumento de PNA (ácido nucleico-pentosa), en el contenido glandular durante el embarazo y la lactancia.

El aumento de PNA probablemente corresponde con el aumento de los productos de síntesis que ocurren dentro de la misma glándula.

No ha sido observada ninguna actividad de la deaminasa-adenina, en la glándula mamaria. En cambio, notoria actividad se ha encontrado a través del embarazo y la lactancia de la deaminasa-adenosina, con una máxima actividad en las últimas etapas de la lactancia.

El tipo de crecimiento que se presenta en la glándula mamaria de ciertos animales nulíparos, es, sin duda alguna, influenciado por una serie de ciclos sexuales ocurridos antes del embarazo. Durante las primeras etapas de este último, los sistemas canaliculares continúan su desarrollo, seguidos por una rápida proliferación del sistema lóbulo-alveolar. Este crecimiento durante el embarazo se hace en virtud de una hiperplasia ocurrida durante todo el período de gestación (3 y 4).

A pesar de que por mucho tiempo ha sido conocido el hecho de que los canales mamaros en ciertas especies sufren un crecimiento lento, desde el nacimiento hasta la pubertad, es de aceptación general que un desarrollo rápido de la glándula mamaria sea producido por el estímulo de los estrógenos durante la pubertad. La mayor parte de los investigadores están de acuerdo en que los estrógenos son los monitores del crecimiento canalicular del seno, y que la progesterona es la responsable del completo desarrollo alveolar. Mientras que los estrógenos actúan en una forma directa, la progesterona no se sabe si actúa de la misma manera, o en una forma indirecta, a través de la estimulación de un factor de crecimiento lóbulo-alveolar de la pituitaria (5).

Los resultados obtenidos en algunas especies, indican que la progesterona de por sí sola puede producir desarrollo canalicular y alveolar, al mismo tiempo. Se ha demostrado que en los ratones la progesterona en altas dosis puede producir desarrollo de los ductos (5). Es importante el hecho de que en la rata, la placenta en sus primeras fases de desarrollo, contiene una sustancia con acción estimulante para el desarrollo del seno (6).

Sumarizando, se sabe que tanto los estrógenos como la progesterona son requeridos experimentalmente para producir crecimiento de los senos, en una forma comparable al tamaño de éstos en la mitad del embarazo.

Muchos de nosotros habíamos pensado que los senos estaban sujetos a cambios cíclicos de crecimiento y regresión, en la misma forma que lo hace el endometrio durante los ciclos ovulatorios. Turner, en una reciente comunicación personal (7), nos manifestó que tal regresión no existe en los sistemas alveolares o tubulares del seno durante la menstruación. Por el contrario, parece que el crecimiento de los senos continúa en forma gradual, aun hasta después de la menopausia.

Habíamos creído que la acción prolongada de los estrógenos y de la progesterona era un requisito indispensable para la lactancia. Esto no es cierto, como se podrá ver más adelante, y se demostrará cuando consideremos la lactancia de origen no puerperal.

Los senos, además, requieren haber alcanzado un estado de madurez sexual para cumplir sus funciones de lactancia en una forma adecuada. A este respecto debemos anotar que Foss y Short (8) dudan de la autenticidad del caso reportado por Bauelocque, citado por Knott en 1907, sobre la lactancia en una niña virgen de ocho años.

Ha habido grandes controversias en relación con la acción de los estrógenos y la progesterona, sobre el seno y la manera como ellos actúan. Hace muchos años, Turner y su grupo postularon la teoría de el "mamógeno", por haber encontrado que los esteroides ováricos eran inefectivos en su acción sobre los senos de animales hipofisectomizados. Ellos presumieron teóricamente, que un "mamógeno" I o A era liberado por la pituitaria, en virtud de la estimulación producida por los estrógenos, el cual, a su vez era el causante del desarrollo y crecimiento de los canales. Y que un "mamógeno" II o B era liberado por la acción de la progesterona, siendo el responsable del crecimiento alveolar.

Turner, en conversación con uno de nosotros (E. C. H. 9), manifestó que actualmente él cree que el efecto de los estrógenos sobre los senos, se hace en una forma directa. Pero, que él aún no se ha dado por vencido en poder probar que la progesterona para actuar requiere la liberación de un "mamógeno" u hormona liberada por la pituitaria.

El asume, además, que posiblemente la relaxina, más que la progesterona, sea la responsable del crecimiento alveolar. Esta

relaxina, estimularía la pituitaria, produciendo una hormona diferente a la prolactina.

Sea o no aceptada la teoría del "mamógeno", los investigadores sobre este tema están de acuerdo en que la adenohipófisis "debe ser considerada como la originadora del mecanismo hormonal que gobierna el crecimiento de la mama en la mujer normal" (10).

Lyons ha mantenido por muchos años la creencia de que la prolactina puede causar desarrollo mamario. Recientemente él y sus asociados (11) demostraron que tanto la administración local como sistémica de las siguientes cuatro hormonas (mamotropina o prolactina, somatotropina, estrona y progesterona), son necesarias para un completo desarrollo mamario lóbulo-alveolar en ratas inmaduras, después de haber sido sometidas a ooforectomía e hipofisectomía.

No es desconocido el factor de que otros esteroides puedan también contribuir en una u otra forma en el desarrollo mamario (5). El propionato de testosterona, por ejemplo, estimula el crecimiento lóbulo-alveolar en ratas y monos ovariectomizados. Androstenediol y Delta 4 androstenediona, estimulan el crecimiento mamario en la rata. En el mismo animal, tanto el acetato de cortisona como la hidro-cortisona también inducen al crecimiento lóbulo-alveolar.

Bintarningsih y colaboradores (12) han reportado que en ratas vírgenes hipofisectomizadas, tiroidectomizadas, adrenalectomizadas y gonadectomizadas, la secreción láctea puede ser inducida mediante la aplicación de cortisol, mamotropina y somatotropina, previa administración de estrona, progesterona, mamotropina y somatotropina.

Folley (10) ha concluido que las experiencias hechas hasta el momento, no indican que el tiroides o las suprarrenales jueguen un papel significativo en el desarrollo mamario. El anota que los estudios recientes hacen énfasis en el "probable doble efecto de la prolactina en el crecimiento mamario", o sean primero un efecto luteotrópico, el cual mantiene la secreción de progesterona, y segundo, una acción "mamogénica" directa.

Para simplificar, nos parece que aparentemente podamos incluir en un solo término las siguientes hormonas: hormona lactogénica, mamotropina y lutotropina. Como la gonadotropina coriónica tiene una acción luteotrópica, puede ser también parcialmente incluida. Otros pueden incluir también el "mamógeno" de Turner en este grupo.

Folley finalmente ha sugerido que no deben ser subestimados los factores nerviosos y psicológicos, así como la influencia que éstos puedan tener sobre el desarrollo mamario en el animal normal. Estudios recientes sugieren, con buenas bases, que el mecanismo que controla el crecimiento mamario, debe ser considerado como neuro-endocrino en naturaleza.

## *II—Iniciación de la secreción láctea*

Hay cierta tendencia a creer que la secreción láctea ocurre solo poco tiempo después del parto. No obstante, pequeñas cantidades de leche pueden ser secretadas durante el embarazo en senos, que tienen un sistema canalicular bien desarrollado. Esto sucede particularmente en la mujer.

Sabemos que la leche es secretada en gran cantidad solo cuando el sistema lóbulo-alveolar ha alcanzado su máximo desarrollo. La lactancia, por lo tanto, se ha definido y caracterizado por un flujo copioso que comienza en el parto o un poco tiempo después. El mecanismo exacto que determina el tiempo de aparición y comienzo de la lactancia, no ha sido aún comprendido del todo. Sin embargo, hay evidencia citológica y bioquímica que durante la segunda mitad de la gestación se producen cambios secretorios en el epitelio mamario.

Folley (10) ha citado el hecho mediante el cual Cutler y Lewis en 1933, usando métodos inmunológicos detectaron caseína en la glándula mamaria de la vaca durante épocas muy tempranas de su gravidez. Anotó también que la glándula mamaria durante el comienzo del embarazo, es capaz de sintetizar ácidos grasos de molécula pequeña, como fue demostrado por Popak y Beekmans en 1951. Ellos lograron aislar ácidos grasos irradiados de los senos de conejas embarazadas, después de haberseles administrado agua pesada o  $14\text{ C- acetato}$ .

Por otra parte, a pesar de que existe la evidencia de que el seno presenta una actividad secretoria durante el embarazo, Folley (10) ha encontrado que en los cortes de glándula mamaria, proveniente de animales durante el embarazo, los coeficientes respiratorios del tejido presentan un cuadro de "tranquilidad metabólica".

Nosotros debemos considerar la actividad secretoria del seno durante el embarazo, como una característica autónoma que se encuentra presente desde la segunda mitad del embarazo, hasta su completo desarrollo, o época de verdadera lactancia después

del parto. Esta acción secretoria se lleva a cabo en virtud de un "complejo hormonal pituitario lactogénico" (término dado por Folley al referirse al estímulo requerido para la lactogénesis).

### III—Biosíntesis de la grasa, lactosa y proteínas de la leche

Hasta hace relativamente muy poco tiempo, los bioquímicos habían olvidado a los senos, en sus capacidades de síntesis para grasas, proteínas e hidratos de carbono. Experimentos recientes nos han dado a conocer la capacidad lipogénica del seno. A este respecto queremos referirnos a la monografía de Folley, en la cual, a manera de sumario se analizan estos estudios y la polémica que con relación a ellos se ha planteado.

#### A: *Grasas de la leche.* a) Origen de los ácidos grasos.

Parece ser aceptado el hecho de que los ácidos grasos encontrados en el seno tienen un origen sanguíneo, o sea que son transportados por la circulación al seno, donde se encuentran aparentemente sin mayor modificación. No obstante, los ácidos grasos de cadena pequeña encontrados en la leche, provienen de la síntesis ocurrida en el mismo seno, y no de la desintegración de los ácidos grasos de cadena larga. Es cierto que existen variantes de acuerdo con las diferentes especies estudiadas. En los rumiantes, por ejemplo, como Folley ha observado, una parte de los ácidos grasos de los glicéridos de la leche son sintetizados en la misma ubre a partir de pequeñas moléculas. Estos precursores son generalmente acetato y posiblemente beta hidroxibutirato; la mayoría de los ácidos grasos son formados de esta manera incluyendo el ácido palmítico, mientras que los ácidos oleico y esteárico, así como ácidos de molécula más grande, son principalmente derivados de los glicéridos sanguíneos.

En los animales no rumiantes pueden ocurrir síntesis similares, con la excepción de que ellos usan para la lipogénesis "cantidades considerables del carbón proveniente de la glucosa".

#### b) Origen del glicerol y de los glicéridos de la leche.

Ha sido comprobado que la glucosa es convertida en glicerol por la misma glándula mamaria.

#### c) Regulación hormonal de la lipogénesis mamaria.

Esta regulación no ha sido aún bien establecida. Folley (10) ha resumizado el papel de la insulina y los corticosteroides en ratas y ovejas. La insulina en la rata acelera la incorporación del carbón de la glucosa y de ambos carbonos del acetato dentro de los ácidos grasos, cosa que no sucede en las ovejas. Por otra

parte, el efecto de la insulina sobre la lipogénesis de la rata, parece que se haga por destrucción de la glucosa hacia acetil-coenzima. La cortisona, por el contrario, tiene una acción inhibitoria en la lipogénesis de la rata. Efectos similares se han observado con la corticosterona y de la desoxi-corticosterona. Parece que de estos esteroides la hidrocortisona es la única que no presenta efecto inhibitorio.

En la oveja la cortisona y la hidrocortisona no tienen un efecto regular sobre la lipogénesis, entre tanto la corticosterona y la desoxi-corticosterona frecuentemente la inhiben.

B. *Lactosa*.—Este carbohidrato no se encuentra generalmente en el cuerpo humano, salvo en la glándula mamaria. Por lo tanto, es aparente que su síntesis se haga exclusivamente en esta glándula. La naturaleza de esta síntesis no está todavía bien comprendida. Folley (10) acepta que la lactosa se sintetiza principalmente a expensas de grupos preformados de exosa, más que de la unión de dos o tres moléculas de carbono. Existen para ello dos mayores posibilidades: primera, la galactosa de la sangre es usada para formar la mitad de una molécula de lactosa; y segunda, la glucosa sanguínea de la glándula mamaria es el único precursor de la cual son formadas tanto la galactosa como la molécula de lactosa.

C. *Proteínas de la leche*.—La caseína es una fosfo-proteína que se encuentra únicamente en la leche. Las proteínas del suero, lacto-albúmina y lacto-globulina se encuentran también en pequeñas cantidades en la leche. Folley (10) concluye que la caseína es sintetizada por el seno, empleando para este fin los amino-ácidos libres de la sangre. Las proteínas del suero pueden ser sintetizadas similarmente a partir de los amino-ácidos del plasma. El fósforo proteínico se presenta en la caseína como fosfoserina, siendo derivado del fósforo inorgánico de la sangre. Se ha sugerido que el precursor inmediato de la fosfoserina en la síntesis mamaria es el fosfopiruvato.

#### IV.—Iniciación de la lactancia o lactogénesis

Por muchos años se ha conocido que la hipofisectomía previene la iniciación de la lactancia. La contraparte clínica es la falla en lactogénesis que se encuentra en pacientes con necrosis post-parto de la pituitaria, que presentan el síndrome de Sheehan.

Tanto el mecanismo responsable para el comienzo de la lactancia, como el comprometido en la inducción del parto, han sido por mucho tiempo cuidadosamente estudiados sin haber tenido

hasta el momento una explicación satisfactoria. En lo relacionado con el mecanismo de la lactogénesis, existen varias teorías concernientes, de las cuales tres merecen una breve explicación.

La teoría que ha tenido mayor aceptación es la de Nelson (13), basada en estudios sobre cerdos de Guinea. El presume que la secreción de prolactina (conocida también como galactina, lactogen, mamotropina, etc.), se encuentra inhibida por los niveles ascendentes de estrógenos durante el embarazo. Una vez que los niveles estrogénicos caen después del parto, cesa la acción inhibitoria, permitiendo que las descargas de prolactina inicien la lactancia.

Folley (10) anota que, modificando esta teoría, se pueden explicar los resultados experimentales ocurridos en muchas especies. Según él, deben existir dos umbrales estrogénicos diferentes, que actúan sobre la prolactina en la siguiente forma: un nivel bajo de estrógenos produce estímulo, y una concentración alta produce inhibición de la prolactina. Observa también que en esta teoría se puede incluir la progesterona con un efecto "inhibitorio, actuando en una forma sinérgica con los estrógenos".

Turner (14) y Meites, en 1942 y 1948, propusieron otra teoría basada en dos observaciones fundamentales, a saber: primera, la terapia estrogénica en dosis altas y no fisiológicas, siempre produce un aumento en el contenido de prolactina de la pituitaria, en los diferentes animales de laboratorio; y segundo, cuando la progesterona se administra en dosis suficientes combinada con estrógenos, no se produce un aumento en la secreción de prolactina. Mediante esta teoría se niega el efecto inhibitorio de los estrógenos y se acepta que la lactogénesis es el resultado de la caída de los niveles de progesterona ocurridos durante el parto. Folley, comentando acerca de esta teoría, se refiere a ella como "el intento más exitoso hecho hasta el momento para tratar de explicar la iniciación de la lactancia en el parto". Cita también los resultados recientemente obtenidos por Meites y Sgouris (1953-54), que son difíciles de explicar en bases de la teoría Turner-Meites. Estos investigadores indujeron el desarrollo mamario en conejas gonadectomizadas, administrando estrógenos y progesterona. Además, mediante dosis subsecuentes de prolactina, ellos lograron inducir la lactancia, a pesar de haber continuado la terapia con estrógenos o con progesterona. Si, por el contrario, los estrógenos y la progesterona eran administrados simultáneamente, las dosis subsecuentes de prolactina fueron inefectivas. Ellos concluyeron que la lactogénesis, estableci-

da o no, depende: primero, de los niveles relativos de prolactina, y segundo, de la combinación de estrógenos y progesterona.

Folley (10), por su parte, ha hecho la "tentativa" de lanzar una teoría, la cual según su opinión, parece armonizar con la mayoría de los "factores conocidos". El, explica su teoría en base a los siguientes principios: 1) Las medidas del contenido de prolactina por la hipófisis, no indican necesariamente la cantidad de prolactina liberada por esta glándula y deben ser consideradas por lo tanto como inefectivas para tal fin; 2) Los bajos niveles de los estrógenos circulantes activan la función lactogénica de la pituitaria, mientras que los niveles altos tienen la tendencia a inhibir la lactancia, aun en la ausencia del ovario. Esta inhibición no se sabe todavía si se haga a nivel de la pituitaria, de la glándula mamaria o de ambas; 3) Las dosis lactogénicas de estrógenos pueden ser inhibidas por dosis significantes de progesterona. La combinación de ambos esteroides actúa como un potente inhibidor de la lactancia. "Esta es la influencia inhibitoria que normalmente opera durante el embarazo".

La relativa caída del radio estrógenos-progesterona en el parto, libera la inhibición, siendo ésta reemplazada por el efecto lactogénico positivo, el cual ejercen los estrógenos al no oponerseles en su acción.

A pesar de las discusiones mantenidas, la lactogénesis no puede ser interpretada como una respuesta específica producida únicamente por la prolactina. Se ha visto que la administración de prolactina en animales hipofisectomizados, no produce los resultados esperados. Parece que el mecanismo pituitario adrenal está también comprometido en la lactogénesis.

Dos grupos de investigadores demostraron (5) que la lactancia puede ser inducida en cerdos de Guinea hipofisectomizados, previa administración de lactogen mas adrenocorticotropina. Produjeron asimismo, lactancia en ratas gonadectomizadas, a las cuales se les administraron inyecciones de lactogen, somatotropina en unión con cortisona y acetato de hidrocortisona. Queremos anotar aquí un hecho referente a la fisiología del seno, que nos ha dejado sin comentario: Eckles y asociados (15), en febrero de 1958, reportaron casos de lactancia en mujeres sometidas a la sección quirúrgica del tallo de la pituitaria, junto con su sistema portal. Dicha intervención fue realizada como tratamiento paliativo para el carcinoma metastásico del seno. La lactancia se observó siete meses después de la cirugía y un año más tarde todavía se encontraban acinos secretorios.

Hasta no disponer de hormonas pituitarias puras, no es posible establecer el mecanismo exacto de la lactogénesis. Folley (10), al hablar de este mecanismo, se refiere a él como producido por el "complejo hormonal pituitario lactogénico".

Turner (9), por su parte, no cree que la luteotropina y la prolactina sean la misma hormona en la mujer. Duda que la ocitocina cause la liberación de la prolactina.

Nosotros no conocemos el mecanismo exacto por el cual la prolactina es liberada, pero muy posiblemente este mecanismo es logrado a través de los centros hipotalámicos. El mecanismo de la liberación de la leche, por la célula epitelial del seno, parece que se haga por decapitación de la célula después de su ruptura (5).

#### *V—Eyección de la leche o mecanismo de "bajada de la leche"*

La succión y el ordeño del pezón, así como la aspiración y manipulación del seno, son mecanismos esenciales y elementales en el reflejo de la eyección de la leche, así como también son esenciales en la producción y descenso de la leche a través de los canales galactóforos. La leche, en el seno bien cargado, está contenida dentro de los alvéolos y finos conductos. Para que la leche sea expulsada a través del pezón, requiere la acción de una hormona que actúa sobre las células contráctiles, para comprimir la superficie del alvéolo.

En el animal lactante participan además ciertos mecanismos de naturaleza inconsciente, que actúan en una forma activa y específica en el procedimiento de bajada de la leche.

Si estos mecanismos fallan, el resultado es la carencia absoluta de leche para el recién nacido, a pesar de que el seno se encuentre produciendo cantidades suficientes de leche.

Folley (10) anota que éste, igual que otros reflejos, puede ser condicionado. Esto se ha demostrado en vacas, las cuales han sido condicionadas a una serie de estímulos tanto "auditivos como visuales", asociados con el ordeño de rutina.

Waller (16) ha descrito a su vez casos de reflejos condicionados producidos en mujeres durante la lactancia.

Este reflejo puede ser inhibido en virtud de estímulos emocionales agradables o desagradables. La epinefrina tiene la habilidad de bloquear el reflejo normal de la eyección de la leche, después de haber inyectado ocitocina, o de haber estimulado eléctricamente el sistema supra-óptico hipofisiario. Esto nos in-

dica que el mecanismo de tal inhibición puede ser debido a la activación del sistema simpático-adrenal.

Folley (10) comenta que en los estudios recientemente realizados por Cross, sugieren que la acción inhibitoria de la epinefrina es local.

Hoy en día tenemos suficiente evidencia para suponer que el reflejo de la eyección de la leche es de naturaleza neuro-endocrina, involucrando la actividad de la pituitaria posterior.

Folley (10) anota que la "evidencia más convincente" existe en el resultado obtenido de los estudios realizados por Cross y Harris en 1951-52. Ellos lograron producir eyección de la leche, previa canalización de la teta, mediante un estímulo eléctrico sobre el tracto supra-óptico hipofisiario.

¿Cuál es el mecanismo y cuál la hormona responsable, de la progresión de la leche a través de los canales galactóforos, para ser expulsada?

De acuerdo con Folley (10), las evidencias de que hasta ahora disponemos indican que la eyección de la leche y la acción oxitócica son "facetas de la misma actividad biológica que le es característica al polipéptido ocitocina". Y que, en menor escala, también le son propios al polipéptido vasopresor.

Ejemplo claro de la primera, es el hecho por todos conocido, de la mayor parte de las mujeres, al tiempo de amamantar a sus hijos presentan contracciones o cólicos uterinos.

Newton (17), aplicando esta teoría a la clínica, demostró en un estudio sobre veinte casos, que la administración intranasal y parenteral de ocitocina, una vez que ha sido establecida la lactogénesis, produce un aumento signficante en el flujo de la leche. Concluye que el uso de ocitocina parece ser una terapia efectiva en los casos en los cuales se ha producido una inhibición del reflejo eyector de la leche.

¿Cuál es la naturaleza del tejido contráctil de la glándula mamaria?

El concepto antiguo se refiere a que el músculo liso del alvéolo al contraerse, exprime la leche para ser expulsada. El reflejo de "bajada de la leche", se manifiesta por un brusco aumento en la presión de la leche dentro de la glándula, debida al estímulo de las terminaciones nerviosas sensitivas en el pezón, mediante la succión.

Este reflejo es producido por un arco neuro-endocrino (18), cuya porción terminal compromete la neurohipófisis para la liberación de ocitocina, que a su vez causa la contracción del al-

véolo mamario. Esta ocitocina, al actuar sobre las células mioepiteliales (células en canasto), produce su contracción. Estas células en la glándula mamaria madura, son derivadas de la capa más externa de células que cubren los canales en la glándula no desarrollada. Su forma es plana y estrellada y se encuentran distribuidas cubriendo el alvéolo en el espacio comprendido entre el epitelio y la membrana basal (19).

Folley (10) está de acuerdo en que el verdadero tejido contráctil de la glándula es el mioepitelio; no obstante, según el mismo, existe la posibilidad de que ciertos mecanismos vasomotores también estén comprometidos en este mecanismo.

#### *VI—Mantenimiento de la lactancia o galactopoiesis*

La integridad funcional de la pituitaria es esencial para el mantenimiento de la lactancia, así como también lo es para su iniciación.

Folley (10) se refiere al mantenimiento de la lactancia como "un estado funcional de la glándula mamaria, morfológicamente completa, sobre la cual ejercen su acción, en una forma balanceada y sin oposición, las hormonas pituitarias. Este estado de función se mantiene siempre y cuando que la pituitaria siga ejerciendo su estímulo en una forma armónica a través de su complejo hormonal".

Estudios recientes no han alterado el concepto mantenido, por el cual la prolactina continúa siendo secretada por la pituitaria bajo un control neural. Dicha hormona continúa su secreción, en virtud del estímulo ejercido sobre el mamelón, mediante su manipulación, succión o aspiración. La aplicación regular y frecuente de este estímulo es considerada como esencial en el mantenimiento de la lactancia. El mecanismo exacto por el cual el estímulo neural causa liberación de la prolactina, no se conoce; pero lógicamente se supone que es logrado a través de los centros hipotalámicos.

El término "galactopoiesis" ha sido empleado refiriéndose a la estimulación artificial de la lactancia. Sin embargo, los factores hormonales que han demostrado tener un efecto galactopoiético, actúan en una forma dudosa en el mantenimiento de la lactancia.

La disminución de la lactancia puede ser el resultado de los siguientes factores: fallas en la liberación de prolactina, factores mamarios locales o intrínsecos, o deficiencias en la actividad

galactopoiética de la somatotropina, adrenocorticotropina o tirotropina.

Folley (10) ha anotado que a pesar de que la prolactina en la vaca "no parece ser un factor determinante en la declinación de la lactancia", sí puede serlo en otras especies. Parece que en la mujer tampoco es un factor determinante, ya que la terapia con prolactina es de muy poco o ningún valor en los casos de hipogaláctea.

Prolactina purificada, según Folley, no parece tener actividad galactopoiética en la vaca, mientras que los extractos del lóbulo anterior de la hipófisis, sí parecen tenerla. La somatotropina purificada de origen bovino ha demostrado tener una marcada acción galactopoiética en la vaca, lo cual ha hecho sugerir a Folley que ésta es la responsable del efecto producido por los extractos de hipófisis anterior. Por otro lado, las experiencias hechas *in vitro*, con secciones de glándula mamaria durante la lactancia, muestran que la hormona del crecimiento (somatotropina), agregada al medio de incubación, causa un aumento pequeño pero demostrable en el consumo de oxígeno y utilización de la glucosa por la glándula.

Según Tindal y asociados (20), este aumento en el metabolismo puede considerarse como un efecto galactopoiético.

Turner (9) dice que la somatotropina de los monos debe producir efectos similares en la raza humana.

El eje pituitario-tiroideo, sin ser esencial en la lactancia, es un elemento importante que debe tenerse en cuenta en la regulación de la secreción láctea. La tiroidectomía no suspende la secreción de la leche; en cambio la administración de hormona tiroidea y aun de yodocaseína, tienen un efecto galactopoiético marcado. La administración de tirotropina produce un efecto similar.

A pesar de que la yodocaseína es poco costosa en su preparación, presenta desventajas en su uso práctico, al ser administrada al ganado vacuno. Estas dificultades se estriban en el hecho de que por una parte el ganado la rechaza debido a su mal sabor, y por el otro, su estandarización biológica es muy difícil.

Parece que la elaboración de L-tiroxina producirá los mismos efectos de la yodocaseína, siendo también poco costosa en su elaboración, pero en cambio es bien tolerada y no causa efectos de yodismo.

El uso clínico de los compuestos tiroideos en la hipogaláctea de la mujer, parece que no produce resultados satisfactorios.

Robinson (21) encontró que en las mujeres tratadas con L-tiroxina y tiroides desecado, se obtiene un aumento relativo en la secreción láctea.

Giraud y Coignet en 1953 (22), administrando yodoproteína oralmente, concluyeron que una vez establecida la lactancia, esta sustancia es útil en la prolongación de la secreción, pero no tiene ningún valor en el tratamiento de la hipogaláctea primaria.

### VII—*Prevención y terminación de la lactancia.*

Cuando voluntariamente, o por indicación médica, la lactancia es indeseada o está contraindicada, no hay una forma clínica práctica para evitar la lactogénesis. Por otra parte, como se anotó anteriormente, debemos recordar que la secreción de la leche comienza por lo general en la segunda mitad del embarazo.

Con base en las primeras creencias, uno de nosotros (E. C. H. 23), administró dosis hasta de 1.000 miligramos de dietilestilbestrol sin ningún resultado en cuanto a la prevención o supresión de la lactancia se refiere. Además las hemorragias producidas por retiro de la droga, han hecho también esta terapia indeseable.

El uso de andrógenos para tal fin ha sido fuertemente condenado (24).

Cuando por las circunstancias mencionadas anteriormente, no se pretende alimentar un niño por el seno, lo más efectivo es la supresión del reflejo de succión. Para tal propósito el niño debe ser retirado del seno y toda clase de aspiradores mecánicos o manipulaciones sobre la aréola y el pezón deben ser abolidos; con esto se logran dos objetivos primordiales, a saber: primero, la abolición del mecanismo neuro-endocrino, necesario para la continuación de la secreción láctea, trayendo consigo el bloqueo del "complejo hormonal pituitario lactogénico", y segundo, el reflejo neural para la liberación de la hormona eyectora es destruido. Como resultado de este último, la congestión de los senos ocurre, la cual contribuye en cierta forma a la involución post-secretoria de los senos.

El tratamiento con estrógenos no es necesario, a no ser que se trate de aliviar los signos subjetivos de la congestión mamaria.

Existe frecuentemente la posibilidad de que, a pesar de que el niño continúe succionando regularmente el seno, se pueda producir una falla en el mantenimiento de la lactancia. Esta puede ser una falla intrínseca de la capacidad secretoria de los

senos, o puede ser también debida a que la liberación del "complejo hormonal pituitario-lactogénico", esté comprometida.

Debe considerarse que la pituitaria puede no estar capacitada para continuar secretando su hormona eyectora. En este caso, creemos que la terapia con dosis intranasales de pitocin, minutos antes de colocar el niño al seno, tiene un efecto benéfico.

En general hoy día se acepta que la producción de leche, aunque en menor cantidad, continúa por tiempo indefinido, siempre y cuando que el reflejo de succión siga siendo estimulado.

### LACTANCIA ANORMAL

Los estudios realizados hasta ahora, sobre los diferentes aspectos relacionados con la lactancia anormal, han sido, como es de suponer, improductivos, debido a que sencillamente no se conocen los mecanismos fisiológicos precisos de la lactancia normal y galactopoesis.

Con esta carencia de conocimientos sobre lactancia anormal, cualquier estudio realizado en este campo inexplorado, será de gran valor para el diagnóstico clínico y tratamiento de los diferentes trastornos de la función mamaria.

No es el propósito de este trabajo determinar qué estudios de investigación deben ser hechos; queremos únicamente hacer una breve revisión, esquematizando algunos de los aspectos clínicos ya establecidos.

#### *1.—Fallas en el establecimiento de la lactancia*

Esta característica se nos presenta en pacientes con hipopituitarismo severo, generalmente como consecuencia de la necrosis pituitaria del post-parto o síndrome de Sheehan. Este hecho es una evidencia clara de la necesidad de una integridad pituitaria para la lactogénesis.

Según ello, administrando a estas pacientes preparaciones apropiadas de prolactina en unión con una adecuada terapia adreno-cortical, tiroidea y ovárica, debemos esperar la corrección de este problema endocrino.

Si por otra parte la falla es intrínseca, o sea debida a aplasia o hipoplasia del tejido mamario, ningún tratamiento será efectivo para inducir la lactancia.

El hipotiroidismo no previene la iniciación de la lactancia, no obstante la producción de leche se encuentra a menudo dis-

minuía. La adrenalectomía en los pequeños animales de experimentación, no suspende la lactancia; pero en cambio la producción de leche se encuentra marcadamente reducida.

La ooforectomía, al tiempo con la adrenalectomía, se traduce en una notoria inhibición en la secreción de la leche. La explicación dada en este caso es que probablemente la progesterona contribuye en una forma parcial en la lactancia de los animales adrenalectomizados.

Debemos aceptar, por lo tanto, que el eje pituitario-adrenal es esencial tanto para la lactogénesis (iniciación), como para la galactopoesis (mantenimiento de la lactancia).

## 2.—*Congestión de los senos*

El aumento doloroso de los senos por congestión, puede ocurrir desde el comienzo de la lactancia. Un suspensor adecuado para el seno, así como también hielo, aspirina y codeína son generalmente suficientes para aliviar a la paciente. Es importante, además, que el niño continúe lactando, ya que la liberación de la hormona eyaculadora se hace necesaria en el tratamiento de este problema.

Recientemente Massano (25) ha reportado que las inyecciones hipodérmicas de cinco a diez unidades Voegtlin de ocitocina y diez a veinticinco unidades de ocitocina con hialuronidaza fueron de gran valor en el tratamiento de la congestión mamaria en 250 casos. Como efectos indeseados, él menciona algunos casos en que se presentaron contracciones uterinas muy fuertes, con aumento de la pérdida sanguínea en el puerperio.

La terapia con estrógenos puede tener algún efecto paliativo, pero como antes mencionamos, no es aconsejada por el peligro de producir hemorragia uterina una vez suspendida la droga (hemorragia de retiro).

El tratamiento con progesterona puede ser útil por su acción inhibidora sobre la prolactina, siempre y cuando que el niño esté en condiciones de ejercer una succión adecuada, obteniendo con ello la liberación de la hormona "eyectora de la leche".

## 3.—*Deficiencias en la producción láctea*

Estas pueden ser debidas al resultado de varios factores. A menudo los mismos senos presentan una incapacidad intrínseca y por lo tanto un problema de lactogénesis.

La experiencia clínica ha indicado que la terapia con prolactina no tiene valor, lo cual parece negar el concepto de que la liberación insuficiente del complejo hormonal lactogénico es un factor determinante en la producción insuficiente de leche.

Los estudios realizados en las vacas sobre galactopoiésis, sugieren que la administración de somatotropina proveniente de los monos, puede aumentar la producción de leche.

El papel galactopoiético de la hormona tiroidea, así como el hecho de que en el hipotiroidismo la producción de la leche está disminuida, sugieren que el tratamiento con tiroides desecado, puede estar indicado en algunas mujeres con hipogaláctea.

Se ha reportado que el estímulo de los senos mediante una succión mecánica cualquiera, una vez que el niño haya sido amamantado, puede ligeramente aumentar la producción de la leche (26). Estos estudios sugieren que probablemente se produce un aumento en la producción de prolactina una vez producida la descarga de la hormona eyectora.

#### 4.—*Lactancia anormal de origen puerperal*

La lactancia puede continuar por meses y años, después de que el niño haya sido retirado del seno. Esta puede persistir, a pesar de que el niño haya sido amamantado por poco tiempo y aun hay casos en los cuales los infantes no fueron amamantados.

Con alguna frecuencia se observan casos de lactancia persistente debida a manipulaciones de diversa índole sobre el seno. Esta lactancia persistente puede no estar asociada con problemas menstruales, ya que una mujer con galactorrea es susceptible de hacer un embarazo. Durante éste, la lactancia puede desaparecer o persistir a través de toda la gestación.

Uno de nosotros (23) cita el caso de una lactancia que ha persistido por 16 años, sin interrupción, a pesar de que la enferma ha continuado sangrando regular y periódicamente.

Una lactancia persistente puede también estar asociada con amenorrea puerperal, principalmente en ciertos casos en los cuales la mujer da a luz un feto muerto.

Por otra parte la lactancia puede ser intencionalmente prolongada, frecuentemente por factores económicos o por necesidad en ciertas razas. Caseaux, por ejemplo, citado por Foss y Short (8), reporta el caso de una mujer que continuó lactando por cuarenta y siete años. Ellos refieren también otros casos análogos de lactancia prolongada.

La prolongación de la lactancia es de ocurrencia más frecuente en mujeres casadas con varios hijos, que en nulíparas y vírgenes. Geschickter (27) ha echo énfasis en que la lactancia puede persistir por muchos años después del destete.

La verdadera galactorrea es una condición rara que puede comprometer ambos senos y que de acuerdo con Geschickter generalmente ocurre después del segundo o tercer destete. La galactorrea a menudo desaparece por un periodo de uno a tres años después del destete para reaparecer y persistir de siete a diecisiete años en los tres casos por él reportados (27).

Generalmente, a pesar de un examen cuidadoso practicado en mujeres con amenorrea y galactorrea, se hace muchas veces imposible conocer su causa. Bajo estas circunstancias hay una tendencia deplorable hacia el diagnóstico del síndrome de Chiari-Frommel.

El resultado de todo esto es que este síndrome se ha vuelto de ocurrencia muy frecuente, debido a que los casos reportados no corresponden con la descripción original dada por Chiari y Frommel, o sea la coexistencia de caquexia y atrofia genital, con amenorrea puerperal y lactancia persistente.

Christiansen (27) reporta una enferma con este síndrome y adjunta 15 casos adicionales con este diagnóstico. Los hallazgos en esta paciente y en los demás casos reportados por él, no están de acuerdo con nuestro concepto sobre este síndrome.

Hemos encontrado que en el tratamiento de los casos de Chiari-Frommel, los estrógenos solos o en combinación con progesterona, no tienen valor en la corrección de la galactorrea o de la amenorrea. Posiblemente un tratamiento intenso con progesterona, debido a su posible acción "inhibitoria de la prolactina", pueda tener algún resultado.

La terapia androgénica en esta entidad no es aconsejada.

Hay una gran inquietud hacia la solución de estos casos de lactancia persistente, asociados o no con falla ovárica. La aplicación de nuevos conocimientos a la fisiología del seno y la futura comprensión de la lactancia anormal de origen no puerperal, pueden ser de gran valor para resolver este problema.

##### *5.—Lactancia de origen no puerperal, incluyendo la lactancia iatrogénica o medicamentosa*

La lactancia no asociada con el estado puerperal se ha presentado bajo condiciones muy diversas.

Foss y Short (8) han anotado que desde tiempos antiguos se ha conocido que la lactancia puede ocurrir también en mujeres vírgenes. Entre los casos por ellos citados se encuentra una paciente virgen con este problema, presentada por Castillo y Lanari en 1933. En la lactancia no puerperal se requiere también que los senos hayan tenido un desarrollo especial y que los factores hormonales propios de la pubertad, se hayan hecho evidentes. Si una vez llenados estos requisitos los senos son expuestos al estímulo de la succión, en algunos casos se puede desencadenar una lactancia más o menos satisfactoria.

Margaret Mead (28) a este respecto anota que ciertas mujeres pertenecientes a una tribu primitiva de Nueva Guinea, son capaces de desarrollar una lactancia adecuada después de poner al niño frecuente y regularmente al pecho durante unas pocas semanas. El niño adoptivo es criado por otra mujer, mientras que la nueva madre está en condiciones de producir cantidades suficientes de leche.

Slome (29) reportó que cinco abuelas zulú fueron capaces de amamantar a sus nietos.

Foss y Short (8) citan muchos otros casos de mujeres solteras no embarazadas que amamantaron niños, incluyendo los casos de las abuelas, reportados por Siegart, cuyas edades fluctuaron desde los cincuenta hasta los ochenta años, cuyos embarazos habían ocurrido veinte a cuarenta y siete años atrás.

Se han reportado, además, casos de lactancia en individuos psicóticos (8). Parece que la causa principal en estos casos es la manipulación y expresión de los senos, hechos que parecen ser de común ocurrencia en este grupo. Tal es el caso del paciente de Richter anotado por Foss y Short (8), de un misionero soltero psicótico que presentó lactancia espontánea por un seno, la cual mantenía por manipulación. Citado también por los mismos autores se encuentra el paciente de Le Roy, de una judía africana soltera, que tuvo la menarca a los diez años y trece años más tarde presentó lactancia. Poco tiempo después dicha enferma desarrolló una psicosis. Factor curioso en este caso es el hecho de que la mujer no tenía mamezones y por lo tanto la lactancia no pudo ser atribuida al estímulo de los pezones.

La lactancia anormal se ha presentado asimismo como consecuencia de algunos procedimientos quirúrgicos. Ejemplo de este tipo es el caso de lactancia ocurrido después de ooforectomía, descrito por Santisteban y Alvarez Coca (30).

Foss y Short (8) han reportado casos de lactancia ocurrida a continuación de una histerectomía para el tratamiento de excesiva pérdida de sangre uterina. Esta enferma mantenía la lactancia exprimiendo su seno.

Salkin y Davis (31) describieron diez pacientes que desarrollaron lactancia de duración variable, como consecuencia de operaciones torácicas (toraco-plastia y pneumonectomía).

La galactorrea no puerperal se ha encontrado también asociada con una serie de enfermedades endocrinas. Se han citado casos en los cuales la lactancia se ha encontrado asociada con acromegalia debida a adenomas eosinófilos de la pituitaria y ha ocurrido también en unión con adenomas cromofobos de la misma.

Bromberg y Bercovici (32), describieron un enfermo con acromegalia, hirsutismo, diabetes mellitus y galactorrea.

Foss y Short (8), por el contrario, han reportado lactancia en una mujer con panhipopituitarismo (deficiencias de gonadotropina, tirotropina y adenocorticotropina). Una explicación para este caso sería verdaderamente bizarra, ya que la falla en lactogénesis es característica de la necrosis pituitaria del post-parto o síndrome de Sheehan.

El síndrome de Zondec, Bromberg y Rozin (33) ha sido relatado por ellos como una sobreproducción de hormonas gonadotrópicas, tirotrópicas, pancreatotrópicas y lactogénica. El síndrome incluye hemorragia uterina profusa, hipertiroidismo y galactorrea. No se asocia con acromegalia y no se ha observado en mujeres sin hijos.

Argonz y Del Castillo (34) han descrito un síndrome caracterizado por insuficiencia estrogénica, galactorrea y disminución de las gonadotropinas urinarias. Ellos se refieren a él, como de origen pituitario y posiblemente debido a trastornos en los balances de F. S. H. y prolactina.

Forbes y asociados (35) han descrito un síndrome caracterizado por galactorrea, amenorrea, y bajos niveles de F. S. H. urinario. Ellos reportaron quince mujeres acromegálicas con este síndrome, en el cual no hubo evidencia de alteración en la función pituitaria, a excepción hecha por los bajos niveles de F. S. H. encontrados. Este síndrome fue relacionado con la producción específica de una hormona hipofisiaria producida en exceso.

Toaff y Sadovsky (36) reportaron dos enfermas con amenorrea, atrofia uterina y lactancia persistente en asociación con un adenoma de la pituitaria, el cual compararon con el síndrome

de Chiari-Frommel, que a su vez está relacionado con alteraciones funcionales y no neoplásicas.

Jackson (37) ha reportado galactorrea asociada con períodos menstruales normales, hipotiroidismo, post-tiroidectomía, hipoparatiroidismo y exoftalmos. En este caso se asumió que la galactorrea era producida por una superactividad pituitaria.

Han sido citados varios casos de lactancia en el hombre. Foss y Short (8), relatan varios de ellos, incluyendo los siguientes: un negro de cincuenta y cinco años, con genitales externos normales, que sirvió de nodriza a su amante (Knott, 1907). Un adulto con ginecomastia y lactancia junto con un tumor adrenocortical (Lisser, 1936). Y un hombre con lactancia y acromegalia (Steambler).

Blickenstorfer (38) ha citado el caso de lactancia en un hombre de cuarenta y cuatro años, con acromegalia. Este desarrolló, junto con la galactorrea, una actitud maternal, la cual desapareció al terminar la secreción láctea. El autor se refiere al comportamiento de este enfermo como una evidencia de que la prolactina es el factor causal en la psicología y psicopatología de la maternidad humana.

Mc Cullagh y asociados (39) observaron ginecomastia y lactancia en un individuo de veintiséis años, el cual presentaba un tumor pituitario. A pesar de que esta condición fue relacionada con dicho tumor, los autores no pudieron establecer ninguna eliminación anormal en la excreción de estrógenos o prolactina. Debe añadirse que la gametogénesis, en este caso, fue normal.

Debemos citar el caso descrito por Klotz (40) de un hombre de cincuenta años, con galactorrea, sin ginecomastia. Este enfermo presentaba una insuficiencia hepática y consecuentemente un defecto en la inactivación de los estrógenos.

### LACTANCIA IATROGENICA O MEDICAMENTOSA

En varias ocasiones se han reportado casos de lactancia debida a la administración de diferentes drogas, tanto en la mujer como en el hombre.

Huggins y Dao (41) indujeron lactancia en individuos, los cuales recibieron estrógenos para el tratamiento del carcinoma prostático, administrando 500 U. I. diarias de prolactina.

Jones y asociados (42) reportaron casos de galactorrea, una vez suspendida la terapia con cortisona, usada para el tratamiento de la "amenorrea idiopática".

Debido al advenimiento de los nuevos compuestos farmacéuticos, llamados "tranquilizantes", usados en el tratamiento de diversas afecciones, particularmente psiquiátricas, nos hemos enfrentado ante el problema de que varios de estos productos pueden producir galactorrea. De ellos debemos hacer especial énfasis en los derivados de la fenotiazina, así como también en la reserpina y algunos alcaloides relacionados con la misma. Los casos de lactancia reportados en hombres y mujeres, han recibido generalmente, reserpina, fenotiazina o ambas drogas en combinación (43, 44, 46, 51, 52 y 53).

Robinson (43) cita 70 pacientes que recibieron dosis de 75 a 600 miligramos de cloropromazina, de los cuales 7 (10%) presentaron galactorrea. Las edades de estas pacientes oscilaban entre los quince y treintiséis años. En el mismo artículo cita 20 pacientes, los cuales recibieron dosis de 0.75 a 5.0 miligramos diarios de reserpina, 2 de los cuales presentaron secreción por los senos de pequeñas cantidades de leche.

Durlach (44) cita el caso de una mujer que fue tratada con reserpina en dosis de 0.75 a 2 miligramos diarios, la cual presentó alguna secreción por el pezón al cuarto mes de tratamiento, secreción que aumentó y se hizo permanente al onceavo mes de la terapia.

Platt (45) encontró tres casos de lactancia entre un total de 56 pacientes hipertensos tratados con reserpina. Los estudios microscópicos y bioquímicos, revelaron la idoneidad de la secreción láctea.

Polishuk (46) presenta once enfermas mentales, las cuales fueron tratadas con dosis de 150 a 200 miligramos diarios de cloropromazina, por períodos de tres a quince semanas. Seis enfermas de este grupo presentaron amenorrea por insuficiencia estrogénica, tres de ellas desarrollaron galactorrea.

En un segundo grupo, presenta nueve enfermas que recibieron durante diez días dosis de 350 a 400 miligramos de cloropromazina parenteralmente. Cuatro desarrollaron amenorrea, tres de las cuales asociada con una copiosa galactorrea.

Meites (47) experimentalmente ha producido lactancia en conejos, previamente tratados con estrógenos, mediante la administración de reserpina. Durante esta lactancia, él logró determinar un aumento en la cantidad de prolactina.

Nosotros recientemente tuvimos un caso de lactancia producida por Temaril (3-Dimetilamino-2-metilpropilfenotiazina). Este caso, por publicar (48), trata de una enferma de cuarenta

y seis años de edad, madre de 5 hijos, que venía siendo tratada en la clínica dermatológica del Duke Hospital, por pénfigo vulgar. Ella había estado recibiendo 16 miligramos diarios de Aristocort. Por haberse intensificado sus lesiones cutáneas, fue sometida a una terapia con 50 miligramos de Temaril diarios, para combatir el prurito. Nueve días más tarde la dosis de Temaril fue reducida a 20 miligramos diarios.

Dos semanas después de iniciado el tratamiento, presentó aumento del tamaño de los senos y una semana más tarde, presentó secreción láctea espontánea. El estudio microscópico de esta secreción reveló la presencia de glóbulos de grasa.

Debido a que los exámenes y signos neurológicos fueron negativos, descartando así lesiones pituitarias o juxta-pituitarias, así como también la carencia de síntomas sicóticos con la cual la lactancia se ha encontrado asociada (8), el caso fue considerado como una lactancia iotrogénica no puerperal, debida al Temaril.

Debemos añadir que si se observan cuidadosamente los pacientes tratados con dosis altas de reserpina, cloropromazina y otros derivados de la Fenotiazina (Temaril, etc.), es posible detectar secreción láctea en un apreciable número de pacientes.

Hussar (49), dice que la mayoría de los pacientes que reciben cloropromazina, secretan calostro o lactan y anota que la lactancia inducida por esta droga puede desaparecer, si el tratamiento es continuado por un determinado tiempo.

Ayd (50), manifiesta que en las pacientes psicóticas tratadas con cloropromazina, se desarrolla la lactancia con una frecuencia del 1 al 80% de los casos.

Estos efectos secundarios producidos por los "tranquilizantes", se presentan sobre todo en mujeres jóvenes, durante la época reproductiva, aunque bien se sabe que pueden ocurrir en mujeres menopáusicas y aún en hombres.

Dichas drogas pueden comprometer solamente un seno o ambos a la vez. La congestión e inflamación aparente del seno es difusa y no está asociada con la formación de quistes. La secreción obtenida por el seno, puede ser copiosa, pero por lo general es mínima, siendo solamente obtenida por el exprimimiento del seno. Esta secreción puede persistir durante todo el tratamiento o desaparecer durante la continuación del mismo (43).

El mecanismo por el cual estas drogas producen lactancia es hasta ahora desconocido. Se ha sugerido, sin embargo, que algunas de estas drogas, particularmente la reserpina, pueden actuar localmente sobre el tejido mamario (47).

Barraclough (52) sugiere que la fenotiazina y la reserpina producen lactancia debida a una acción central. Esta hipótesis ha sido corroborada en parte por los estudios de Meites, quien demostró que durante el tratamiento con reserpina, se produce un aumento en los niveles de prolactina, lo cual está en favor de la acción central o diencefálica de la droga.

Durlach (44) cree que la reserpina actúa en dos formas diferentes, a saber: primera, una acción directa sobre la glándula mamaria, y segunda, a través del sistema nervioso central produciendo un estímulo diencefálico.

Robinson (43), al referirse al mecanismo de acción de la reserpina, dice que ésta parece actuar a través del hipotálamo y por intermedio de éste ejerce un efecto estimulante sobre la adeno-hipófisis. Niega la posibilidad contemplada por algunos, mediante la cual los tranquilizantes por destruir parcialmente la función hepática, comprometen el catabolismo de los estrógenos, trayendo consigo un aumento en los niveles estrogénicos circulantes, que vendrían a ser los responsables del estímulo lactogénico sobre la glándula mamaria. Por otro lado, según el mismo autor, esta explicación no podría incluir a la reserpina, ya que ésta no es hepatotóxica. Añade que la acción lactogénica de la reserpina puede ser debida a la liberación de la serotonina, en alguna parte del cerebro, cuya función está íntimamente relacionada con el metabolismo nervioso.

Polishuk y Kulscar (46) han demostrado que en las pacientes recibiendo clorpromazina, los niveles de F. S. H. (hormona folículo-estimulante) se encuentran normales o elevados, valores generalmente asociados con amenorrea. Estos resultados están de acuerdo con los estudios realizados por Barraclough y Sawyer (51). Estos últimos lograron producir un bloqueo de la secreción de L. H. (hormona luteinizante) y consecuentemente, un bloqueo de la ovulación, en la rata, mediante la administración de clorpromazina y reserpina.

Nosotros estamos de acuerdo con Johnson y asociados (48), en que la acción de estas drogas muy posiblemente sea central, debida a una supresión selectiva de L. H. por la pituitaria por el bloqueo neurológico de los centros nerviosos superiores. Este bloqueo de L. H., trae consigo una caída de los niveles de progesterona; la baja brusca de esta última, según la teoría de Folley, permite que los estrógenos ejerzan, sin oposición, su acción lactogénica.

Una vez más, hemos caído en el vasto campo de la teoría, mientras podemos disponer de conocimientos más precisos sobre la fisiología del seno, esperamos haber despertado con este artículo nuevas inquietudes referentes al estudio sobre los diferentes aspectos de la función mamaria.

## REFERENCIAS

1. FOSS, G. L., and SHORT, D.—Abnormal Lactation, *J. Obst. & Gynaec., Brit. Emp.*, 58:35, Feb., 1951.
2. WILLIAMS, W. F., and TURNER, C. W.—Adenine and Adenosine Deaminase activity of rat mamary gland Homogenates through Pregnancy and lactation, *Proc. Soc. Exper. Biol and Med.*, 94:196, 1957.
3. COLE, H. A.—1933. The mamary gland of the mouse, during oestrus cycle, pregnancy and lactation. *Proc. Roy. Soc.*, B. 114:136-61.
4. JEFFERS, K. R.—Citado por Reece, R. P., en el libro "The Endocrinology of Reproduction". Editado por J. T., Velardo. Oxford University Press. Capítulo VII, Pág. 216, 1958.
5. REECE R. P.—Capítulo VII, del libro "The Endocrinology of Reproduction". Editado por J. T., Velardo, Oxford University Press. Pág. 213-234. 1958.
6. RAY, E. W., AVERILL, S. C., LYONS, W. R., and JOHNSON, R. E., 1955. Rat placental hormonal activities, corresponding to those of Pituitary mammotropin. *Endocrinology* 56: 359-73.
7. TURNER, C. W.—Comunicación personal durante la conferencia de Columbia, Mo., junio 17, 1957.
8. FOSS, G. L., and SHORT, D.—Abnormal lactation, *J. Obst. & Gynaec., Brit. Emp.*, 58:35 (Feb.), 1951.
9. TURNER, C. W.—Conversación con Hamblen E. C., durante la Conferencia de Columbia, Mo., junio 17, 1957.
10. FOLLEY, S. J.—The physiology and Biochemistry of lactation. Charles, C., Thomas Publisher, Springfield, III., U. S. A., 1957.
11. LYONS, W. R., JOHNSON, R. E., and LI, C. H.—Local Action of Pituitary and ovarian Hormones on the mamary glands of Hypophysectomized - oophorectomized Rats, *Anat. Rec.*, 127:432 (Feb.), 1957.
12. BITARNINGSIH, LYONS, W. H., JOHNSON, R. E., and LI, C. H. Hormonal Requirement for Lactation in the Hypophysectomized Rat, *Anat. Rec.*, 127, 266 (Feb.), 1957.
13. NELSON, W. O.—Endocrine Control of the Mamary gland, *Physiol. Rev.*, 16: 488, 1936.
14. TURNER, C. W.—Comparative Anatomy, Physiology and Endocrinology of the Breast, A monograph in the Bannerstone Division of the American Lectures in Gynecology and Obstetrics, edited by E. C., Hamblen, Charles, C. Thomas, Publisher, Springfield Illinois, U. S. A. To be published.
15. ECKLES, N. E., EHNI, G., KIKSCHBAUM, A.—Induction of Lactation in the human female by Pituitary stalk section. *Anat. Rec.* 130. 295, 1958.
16. WALLER, H.—Clinical studies in Lactation, Heinemann, London, 1938.

17. NEWTON, M.—“The effect of intranasal administration of oxytocin on the let down of milk, in lactating women. *Am. J. of Obst. & Gyn.* Vol. 76: 103 (july), 1958.

18. ELY, F. and PETERSEN, W. E., *J. DAIRY SCI.*—24, 211, 1941.

19. RICHARDSON, K. C.—*Colloq. int. Cent. nat. Rech. sci.*, 32: 167, 1951.

20. TINDAL, J. S. y MC NAUGHT, M. L.—“Hormonal factors in breast Development and milk secretion”, en el libro *Modern Trends in Endocrinology*, por Harold Gardiner-Hill, publicado por Paúl, B. Hoeber Inc., New York. Pág. 199, 1958.

21. ROBINSON, M.—*Brit. Med. Bull.*, 5:164, 1947.

22. GIRAUD, P., and COIGNET, J.—*Rev. Path. comp.*, 53:1.441, 1953.

23. HAMBLEN, E. C.—*Endocrinology of women*. Charles, C. Thomas publisher, Springfield Ill, U. S. A. 1945.

24. HAMBLEN, E. C.—*Androgenic Therapy of women*, *South. Med. J.* 50:743 (June), 1957.

25. MASSANO, A.—Treatment of mammary Engorgement with posterior pituitary Extracts, *Minerva. Ginec.*, 8:934 (Dic., 15), 1956. Abstracto en *J. A. M. A.*, 163, 1.650 (Abril), 1957.

26. STEWART, H. L., Jr., and PRATT, J. P.—Influence of suckling stimulus on lactation, *West. J. Surg., Obst. & Gyneec.* 49: 98, 1941.

27. GESCHICKTER, C. F.—*Diseases of the breast*, 2nd. edition, Lippincott, Philadelphia, PA., U. S. A., 1945.

28. MEAD, MARGARET.—*Sex and Temperament*. Routledge, London, England, 1935.

29. SLOME, C.—Non puerperal lactation in grand mothers, *J. Pediat.* 49:550 (Nov.), 1956.

30. SANTISTEBEN, P. y ALVARES COCA, M.—Contribución al estudio de galactorrea persistente. Comentarios a un caso de hiperpituitarismo funcional galactótrofo. *Clin. Nuova*, 14:29, 1952.

31. SALKIN, D. y DAVIS, E. W.—Lactation following thoracoplasty and Pneumonectomy, *J. Thoracic Surg.*, 18:580 (Abril), 1949.

32. BORMBERG, Y. M., y BERCOVICI, B.—Panhyperpituitarism in a case of Acromegaly, *Acta Med. orient*, 13:73, 1954.

33. ZONDEK, B., BROMBERG, V. M., y ROZIN, S.—An anterior pituitary hyper hormonotrophic Syndrome, *J. Obst. & Gynaec., Brit. Emp.* 51:525 (Agosto), 1951.

34. ARGONZ, J. y DEL CASTILLO, E. B.—A Syndrome characterized by Estrogenic Insufficiency, Galactorrhea and Decreased Urinary Gonadotropin, *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 13:79 (Jan), 1953.

35. FORBES, A. P., HENNEMAN, P. H., GRISWOLD, G. C. and AL-BRIGHT, F.—Syndrome characterized by galactorrhea, Amenorrhea and low Urinary F. S. H. Comparison with acromegaly and normal lactation. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 14:265 (March), 1954.

36. TOAFF, R., and SADOVOSKY, A.—Galactorrhea and Amenorrhea in Pituitary Adenomata, *Harefuah*, 41:189, 1951.

37. JACKSON, W. P. U.—Post-thyroidectomy Hypothyroidism, Hypoparathyroidism Exophthalmos and Galactorrhea with normal menstruation. *Me-*

tabolic response to Probenecid, *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 16:1:245 (Sept.) 1956.

38. BLICKENSTORFER, E.—Mutter instinkte bei einem manne mit krankshafter Bildung von Lactotropen hypophysen hormon, *Arch. Psychiat. Nervenkr* 182:536, 1949.

39. MAC. CULLAGH, E. P., ALIVISATOS, J. G., and SHAFFENBURG, C. A.—Pituitary tumor with Gynecomastia and lactation, *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 16:397, 1956.

40. KLOTZ, H. P.—Un cas de galactorrhé persistente sans Gynecomastie chez un homme de 50 ans.

41. HUGGINS, C. and DAO, T. L. Y.—Lactation induced by luteotrophin in women with Mammary cancer, Growth of Breast of Human Male following Estrogenic treatment, cancer, *Res.* 14:303, 1954.

42. JONES, G. E. S., HOWARD, J. E., and LANGFORD, H.—The use of cortisone in follicular phase disturbances, *Fertility and Sterility.* 4:49, 1953.

43. ROBINSON, B.—Breast changes in the male and female with chlorpromazine or Reserpine Therapy, *Med. J. Australia,* 2:239-41 (Agosto), 1957.

44. DURLACH, J.—Mammotropic action of reserpine, *Press Med.* 65:2.060, 1957.

45. PLATT, R., and SEARS, H. T. N.—Reserpine in severe hypertension *Lancet,* 1:401, 1956.

46. POLISHUK, W. Z. and KULSCAR, S.—Effectes of Chlorpromazine in Pituitary function. *J. Clin. Endocrinol and Metab.* 16:292 (Feb.), 1956.

47. MEITES, J.—Induction of lactation in rabbit with reserpine. *Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y.* 96:728 (Dic.), 1957.

48. HAMBLÉN, E. C., JOHNSON, H. W. and POSHYACHINDA, D.—Lactation with Temaril. A case report, para ser publicado.

49. HUSSAR, A. E.—Complications of Chlorpromazine and Reserpine therapy, *G. P.* 15:85 (mayo), 1957.

50. AYD, F. J., Jr.—Chlorpromazine and Mental health. Proceeding of the symposium held under the auspices of Smith, Kline and French lab. June 6, 1955. Lea and Febiger, Philadelphia.

51. AYD, F. J., Jr.—Thorazine and Serpasil treatment of private Neuropsychiatric patients, *Am. J. Psychiat.,* 113:16, 1956.

52. BARRACLOUGH, C. A. and SAWYER, C. H.—Blockade of the release of pituitary ovarian hormone in the rat by chlorpromazine and reserpine. Possible mechanism of action. *Endocrinology* 61:341-351 (Oct.), 1957.

53. COHEN, I. M.—Complication of Chlorpromazine therapy. *Am. J. Psychiat.* 113:115-121 (Ag.), 1956.