Aportes adicionales al estudio de los efectos del alcohol etílico sobre el sistema liberador de oxitocina, en madres lactantes

Edgard Cobo*

"... Porque el estilo es un oficio y un milagro, una iluminación y una pericia.."
Confesión de parte, 1966. Hernando Téllez.

RESUMEN: Estamos analizando nuevamente todos los registros de presión intramamaria de mujeres lactantes normales, almacenadas en nuestro archivo desde 1961. En esta oportunidad se estudiaron 40 casos de lactantes que aceptaron recibir diferentes dosis de alcohol etílico para estudiar sus efectos sobre el reflejo eyectolácteo inducido por la succión del niño y sobre la actividad eyectoláctea espontánea (AE). Se estudiaron 80 episodios de succión y 63 espontáneos. El alcohol indujo una amplia gama de efectos sobre la respuesta a la succión que va desde su estimulación hasta su total inhibición. El efecto sobre la AE fue más homogéneo y más inhibidor. El alcohol puede cambiar el patrón de liberación pulsátil de oxitocina propio de la succión al patrón simple. El efecto más profundo del alcohol sobre la AE, posiblemente se deba a su patrón simple de liberación de oxitocina. Se discute la significación farmacológica de estos hallazgos y algunas de sus implicaciones fisiológicas.

PALABRAS CLAVES: Lactancia, alcohol, eyección láctea espontánea, succión del lactante.

SUMMARY: Data base corresponding to nursing mothers studied since 1961 by continuous recordings of intramammary pressure, were reassessed. Data coming from 40 patients who voluntered for ethil alcohol administration in order to study its effect on the milk ejecting reflex evoked by baby's suckling (BS) and upon the spontaneous milk ejecting activity (SMA), were studied. The study was oriented towards the actions of alcohol on the central release patterns of oxytocin controlling both BS and SMA, previously described by us. Eighty episodes of BS and 63 of SMA, were analysed. Alcohol induced a broad spectrum of responses ranging from stimulation to disappearance of the reflex responses and of the spontaneous milk ejection. Moreover, alcohol was able to switch the pulsatil release pattern of oxytocin in BS to the simple pattern characteristic of SMA. It is suggested that the remarkable inhibition of SMA induced by alcohol, is related to the simple release pattern of oxytocin controlling SMA. The pharmacological significance of the results as well as some of its physiological implications, are discussed. Further findings on the effect of ethil alcohol upon the oxytocin releasing system, in nursing women.

KEY WORDS: Lactation, alcohol, spontaneous milk ejection, baby's suckling.

Introducción

La literatura sobre los efectos neuroendocrinos del alcohol etílico es muy escasa, lo cual resulta notable tratándose de una droga de tan amplio consumo en el mundo contemporáneo y además, porque es conocido que el alcohol produce alteraciones substanciales que se observan virtualmente en todos los sistemas endocrinos estudiados (1).

Desde que Cross (2) describiera en 1955, el bloqueo de la liberación de oxitocina en respuesta a la succión, como efecto del alcohol, se han publicado pocas contribuciones más, las cuales reafirman dicho efecto y aportan algunas características del mismo en conejas y ratas (3-5). En la mujer lactante, los trabajos de Wagner y Fuchs (6) y los nuestros (7, 8) establecieron la existencia de una relación efecto-dosis. Nosotros encontramos que la administración de alcohol no inhibía la respuesta del mioepitelio mamario a la oxitocina exógena, sugiriendo entonces que los efectos inhibidores del alcohol sobre el reflejo eyectolácteo y sobre la actividad eyectoláctea espontánea, se producen en el sistema hipotálamo-hipofisiario en donde ocurre la síntesis, transporte y liberación de la hormona (7-10).

Actualmente estamos revisando de nuevo un abundante material de registros de presión intramamaria obtenido en mujeres lactantes voluntarias, hace varios años y almacenado en nuestros archivos. Como resultado del análisis manual de esta base de datos, hemos podido describir ampliamente la actividad eyectoláctea espontánea (9), sugerir diferentes patrones de liberación de oxitocina (10) y explorar la relación entre la succión del lactante y la actividad espontánea descrita (11). En uno de dichos trabajos (10), destacamos, como ejemplo, la similitud entre un caso con respuesta mamaria inhibida parcialmente con dosis bajas de alcohol y la actividad eyectoláctea espontánea, sugiriendo que la inhibición había producido un patrón de liberación simple de oxitocina, en contraste con el patrón de liberación pulsátil descrito por nosotros para la succión natural del lactante (12).

El propósito de este artículo es describir el efecto del alcohol sobre los patrones de liberación de oxitocina en las mujeres lactantes, utilizando la evidencia experimental obtenida en épocas anteriores y los nuevos hallazgos incorporados después de reanalizar en 4 oportunidades nuestro banco de datos.

Pacientes y métodos

Se analizaron retrospectivamente 40 registros de presión intraductal mamaria (PIM), obtenidos entre el 1o. y el 8o.

* Profesor Titular y Emérito de Obstetricia y Ginecología Facultad de Salud. Universidad del Valle. Cali.

día de puerperio, en el mismo número de madres lactantes, que aceptaron el estudio consistente en la inserción de un fino cateter de polietileno (diámetro externo 0.8 mm), en los 2 a 5 cm terminales de un galactóforo mamario, para registar la PIM y en la administración de alcohol etílico en infusión endovenosa continua, en dosis similares a las usadas en esa época para la inhibición de la amenaza de parto prematuro (13). Una descripción detallada del procedimiento se encuentra en las publicaciones iniciales (7, 8). Las pacientes realizaron una succión del lactante alrededor de las 06:30 horas e ingresaron al estudio alrededor de las 08:30. Se realizaron estímulos de succión del lactante, de la misma duración, en la mama contralateral a la cateterizada, antes, durante y en algunos casos después de la administración de alcohol.

Todas las madres se encontraban lactando en forma exclusiva, como es usual en nuestro medio, en esa época del puerperio. Se administró alcohol etílico diluido al 30% en 100 ml de dextrosa al 5% en agua a una velocidad de 10 ml por minuto. Después de esta dosis inicial se bajó a una solución de alcohol al 10% que se infundió durante 1 hora a una velocidad de 1.6 ml por minuto. 21 pacientes aceptaron tomar entre 100 y 150 ml de una bebida al 40% de alcohol etílico preparado inmediatamente después con huevos y azúcar (zabajone), durante el período de la dosis inicial i.v. Ninguna de estas pacientes era consumidora habitual de alcohol, aunque la mayoría manifestó hacerlo ocasionalmente.

Las dosis de alcohol se expresaron en gramos por kilogramo de peso corporal (9/kg) recibidos hasta el momento de iniciar la succión del lactante. 24 pacientes aceptaron tomarse muestras de sangre de la vena cubital para medida de concentración de alcohol. Esta se realizó mediante un método enzimático que consiste en la reducción del difosfopiridin-nucleotido (DPN) o coenzima I, por el etanol, en presencia de deshidrogenasa alcohólica (14). Las muestras se obtuvieron al terminar la dosis inicial y durante la dosis de mantenimiento antes y después de la succión y se expresaron en miligramos por decilitro (mg/dl).

Se estudiaron 82 episodios de succión, de los cuales 40 corresponden a estímulos realizados antes de administrar alcohol, 40 a estímulos realizados durante su administración y 2 a estímulos realizados después de la misma. Se replicaron con oxitocina exógena i.v. 10 efectos del estímulo de succión con el propósito de estudiar el patrón de liberación central de oxitocina, según criterios publicados previamente (10, 15) pero que describiremos nuevamente más adelante, para facilitar la comprensión de este artículo*. En los 30 efectos que no se duplicaron con oxitocina se asignó el patrón de liberación simple o pulsátil de oxitocina, según esos mismos criterios.

Se estudiaron también 63 episodios de actividad eyectoláctea espontánea, observados en 19 pacientes, de los cuales 61 fueron replicados con oxitocina.

Se utilizaron las siguientes definiciones:

Duración de la succión. Es el período que transcurrió entre el comienzo de la succión del lactante sobre el pezón mamario, y su final al interrumpirla. Este período se controló clínicamente por los movimientos de la boca del lactante.

Latencia del efecto eyectolácteo. Es el intervalo entre el comienzo del estímulo de succión y el principio de la primera contracción mamaria.

Episodio de actividad eyectoláctea espontánea. Es el registro de una contracción mamaria aislada, o de varias contracciones continuas y de amplitud decreciente, sin ningún estímulo previo.

Réplica de la respuesta mamaria. Es la respuesta mamaria más parecida al fenómeno fisiológico que se pretende repetir, obtenida al administrar oxitocina sintética en dosis únicas o intermitentes, en el orden de las miliunidades (mU). La administración de oxitocina se realizó a través de una venoclisis con llave de paso de 3 vías, por la cual se infundía solución salina fisiológica en forma continua.

Determinación de los patrones de liberación central de oxitocina. Es la asignación de la forma como se supone que se ha liberado la hormona por similitud con la forma de inyección, bien sea simple o bien intermitente, utilizada para replicar el efecto fisiológico observado.

Después de haber replicado más de 170 fenómenos de succión y de actividad eyectoláctea espontánea en nuestro laboratorio, se consideró innecesario continuar este ejercicio y se siguieron asignando los patrones de liberación por similitud con los efectos replicados previamente con inyecciones simples o intermitentes de oxitocina. Con este propósito se definieron los criterios que se describen enseguida.

Liberación simple o única de oxitocina.* Corresponde a la ocurrencia de una sola contracción mamaria (Figura No. 1A) o de dos o más contracciones continuas, pero no superpuestas y cuya amplitud decrece progresivamente (Figura No. 1B).

Liberación pulsátil o intermitente.* Corresponde a la ocurrencia de varias contracciones superpuestas y de amplitud variable (Figura No. 2) o de contracciones no superpuestas pero de amplitud igual o mayor a la contracción precedente (Figura No. 3).

Inhibición parcial del reflejo eyectolácteo. Es la disminución del efecto producido por la succión del lactante durante la administración de alcohol, comparado con el efecto de la succión control. Se definió como tal, cuando: a) aumentó el período de latencia y disminuyeron: b) el número de contracciones, c) el área debajo de las mismas y d) la duración de la respuesta eyectoláctea.

Los resultados se expresan en números absolutos, cifras porcentuales y promedios. Estos últimos se presentan agregándoles el error estándar de la media. La significación estadística entre los promedios obtenidos se hizo utilizando las pruebas de Mann-Whithey para dos muestras y de Kruskal-Wallis para dos grupos. El nivel de significación se estableció cuando P alcanzó el nivel de 0.05 o más. Se utilizó el programa Epi-info de la OMS.

Estos estudios fueron realizados en la sección de Fisiología de la Reproducción del Departamento de Obstetricia y Ginecología entre 1968 y 1969. Los diferentes proyecos de investigación que produjeron este material fueron aprobados en su momento por el Comité de Estudios Humanos de la Facultad de Salud. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado.

---

* Estos criterios fueron publicados en Colombia Médica: E. Cobo, 1982; 23: 54-61. El Comité Editorial de la Revista autorizó gentilmente su reproducción en este artículo.

Resultados

Las 40 madres lactantes estudiadas tenían entre 17 y 28 años de edad (x = 21.7 ± 0.8) y una paridad que varió entre 1 y 7 (x = 2.0 ± 0.4). La lactancia cursaba entre el segundo y el séptimo día de puerperio (x = 2.6 ± 0.26). Todas las pacientes tuvieron embarazos y partos normales, sin ninguna evidencia clínica de patología asociada.

Efecto del alcohol sobre el patrón de liberación de oxitocina inducido por la succión del pezón

Se estratificó a las 40 pacientes en 3 grupos, de acuerdo con la magnitud del efecto inhibidor del alcohol: 13 no mostraron ningún efecto inhibidor, 16 mostraron una respuesta eyectoláctea parcialmente inhibida y 11 mostraron una inhibición total de la respuesta (Figura No. 1).

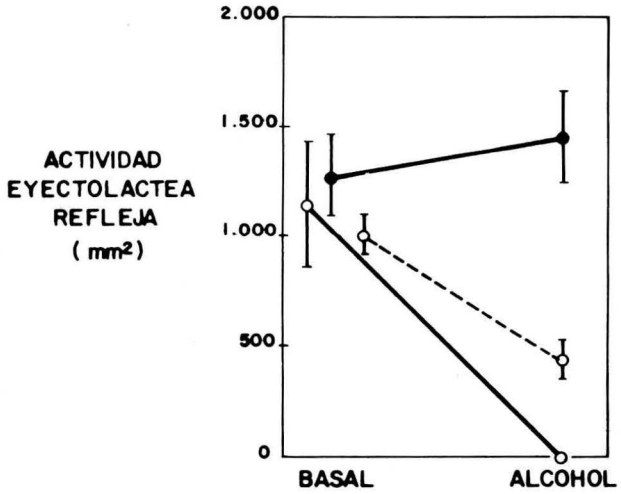

Figura No. 1
ESTRATIFICACION DE LAS 40 PACIENTES EN 3 GRUPOS, SEGUN LA MAGNITUD DEL EFECTO DEL ALCOHOL SOBRE LA RESPUESTA EYECTOLACTEA INDUCIDA POR LA SUCCION. ● —— ● sin efecto (n = 13); ○ —— ○ con inhibición total (n = 11). ● —— ● con efecto inhibidor parcial (n = 16)

Ausencia de respuesta eyectoláctea inhibida

En el primer grupo, la latencia del reflejo eyectolácteo no varió; sus valores promedio fueron de 33.8 ± 3.8 y 38.5 ± 5.5 segundos, antes y durante la administración de alcohol etílico, respectivamente. Tampoco se observaron diferencias en el número de contracciones por episodio de succión, cuyos valores promedio fueron de 10.1 ± 1.1 y 10.3 ± 1.1, respectivamente; ni en el área debajo de dichas contracciones, cuyos valores fueron 1.279 ± 186.5 mm², antes y 1.475 ± 208.0 después de administrar alcohol. Así mismo, la duración de la respuesta a la succión fue de 10.5 ± 0.9 min. antes de la administración de alcohol y de 11.3 ± 0.7 min. durante la misma. Estos valores son sensiblemente iguales y no hubo entre ellos diferencias con significación estadística. (Cuadro No. 1). La duración del estímulo de succión en este grupo fue de 9.1 ± 0.6 minutos.

Un hecho a destacar es que en este grupo de 13 pacientes, las dosis de alcohol administradas, no sólo no produjeron ninguna inhibición de la respuesta eyectoláctea refleja, sino que en algunos casos, por el contrario, la aumentaron, como se observa en la Figura No. 2.

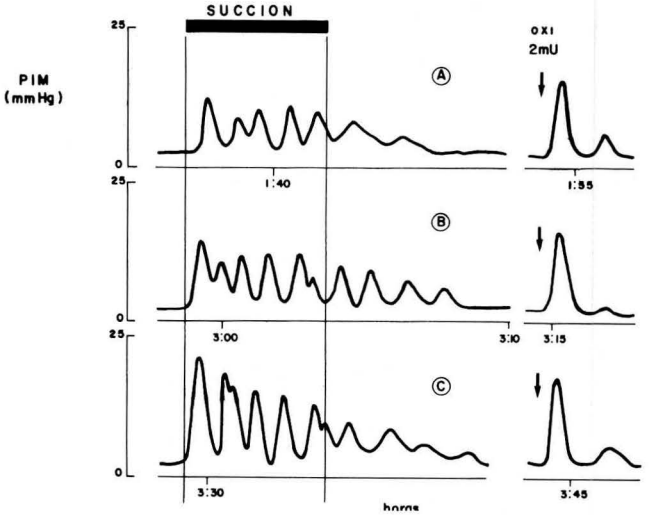

Figura No. 2
AUMENTO DE LA RESPUESTA EYECTOLACTEA CON DOSIS BAJAS DE ALCOHOL. El segmento superior muestra el efecto de la succión realizada como control y a su derecha la respuesta mamaria a 2 mU de oxitocina. El segmento medio muestra una respuesta mayor a la succión durante la infusión i.v. de alcohol a la dosis de 0.22 g/kg, la cual aumenta aún más después de suspendida la droga. El aumento ocurre en los 3 parámetros definidos para caracterizar la integridad del efecto eyectolácteo latencia, número de contracciones y área de las mismas. La sensibilidad mamaria a 2 mU de oxitocina se conservó estable, PIM = presión intramamaria.

Las respuestas eyectolácteas fueron replicadas con oxitocina exógena en 6 madres de este grupo y asignadas, según la definición, en las otras 7. El patrón de liberación central de oxitocina de tipo pulsátil no sufrió ningún cambio durante la administración de alcohol, en 12 de las 13 lactantes de

Cuadro No. 1
EFECTO DEL ALCOHOL SOBRE LOS PARAMETROS DE LA RESPUESTA EYECTOLACTEA AL ESTIMULO DE SUCCION EN LOS 3 GRUPOS ANALIZADOS

Grupo No. y n	Número de Contracciones		Latencia (seg.)		Area (mm²)		Duración de la Respuesta (seg.)		Duración del Estímulo (min.)	Dosis de Alcohol gr/kg
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post		
1(n= 13)	10.1 ± 1.1	10.3 ± 1.1	33.8 ± 3.8	38.3 ± 5.5	1.279 ± 186	1.475 ± 208	10.5 ± 0.9	11.3 ± 0.7	9.1 ± 0.6	0.65 ± 0.1
2 (n = 16)	9.3 ± 0.8	5.5 ± 0.7	49.7 ± 13.5	237 ± 45.8	1.023 ± 98	491 ± 87	10.5 ± 0.4	6.5 ± 0.7	9.9 ± 0.15	1.36 ± 0.1
3 (n = 11)	7.2 ± 1.1	0	47 ± 8.2	–	1.135 ± 271	0	9.6 ± 1.1	0	9.5 ± 0.1	1.54 ± 0.1

Grupo 1 = Sin inhibición; Grupo 2 = Inhibición parcial; Grupo 3 = Inhibición total.

este grupo. Un ejemplo se muestra en la Figura No. 3 en la cual se observa además, la replicación con oxitocina antes y durante la administración de alcohol. En 1 sólo caso, en la cual la duración de los estímulos fue de 6 minutos, el patrón de respuesta pulsátil observado antes de administrar alcohol se volvió simple durante su administración.

Las dosis de alcohol fueron bajas en la mayoría de las pacientes de este grupo, oscilando entre 0.22 y 1.58 g/kg (x 0.65 ± 0.10 g/kg). La concentración sanguínea de alcohol al iniciar la succión, se midió en 13 pacientes y su valor promedio fue de 109.8 ± 31.5 mg/dl.

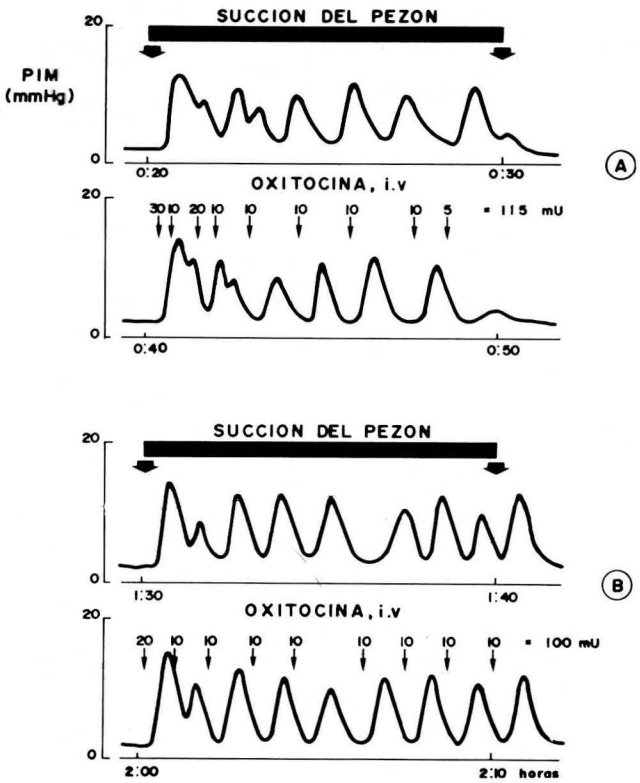

Figura No. 3
AUSENCIA DE EFECTO DEL ALCOHOL SOBRE LA RESPUESTA EYECTOLACTEA. En el panel A se muestra la succión control y su replicación con dosis intermitentes de oxitocina exógena, y en el panel B, la succión durante la infusión i.v. de alcohol a la dosis de 0.62 g/kg. No se observa ningún efecto y la liberación estimada de oxitocina está en un mismo orden de magnitud, en ambas situaciones. PIM = presión intramamaria.

Respuesta eyectoláctea parcialmente inhibida

Este grupo corresponde a 16 madres que presentaron una respuesta parcialmente inhibida del reflejo eyectolácteo. En ellas, la latencia del efecto aumentó desde 49.7 ± 13.5 segundos antes de administrar alcohol hasta 219.6 ± 47.7 segundos durante su administración (P = 0.000); el número de contracciones mamarias disminuyó desde 9.3 ± 0.8 hasta 5.5 ± 0.7 (P= 0.002) y el área debajo de las mismas desde 1.023 ± 98.3 hasta 491.1 ± 86.7 mm² (P = 0.000), respectivamente. La duración del estímulo de succión fue igual antes y después de recibir alcohol (x = 9.9 ± 0.15 min.), pero la duración de la respuesta disminuyó desde 10.5 ± 0.42 minutos, hasta 6.5 ± 0.7 minutos, durante su administración (P = 0.000). En todos los casos se cumplieron los cuatro criterios definidos para calificar la respuesta eyectoláctea a la succión como parcialmente inhibida. La Figura No. 4 muestra un ejemplo de inhibición muy moderada, pero en el cual se cumplen todos los criterios mencionados atrás.

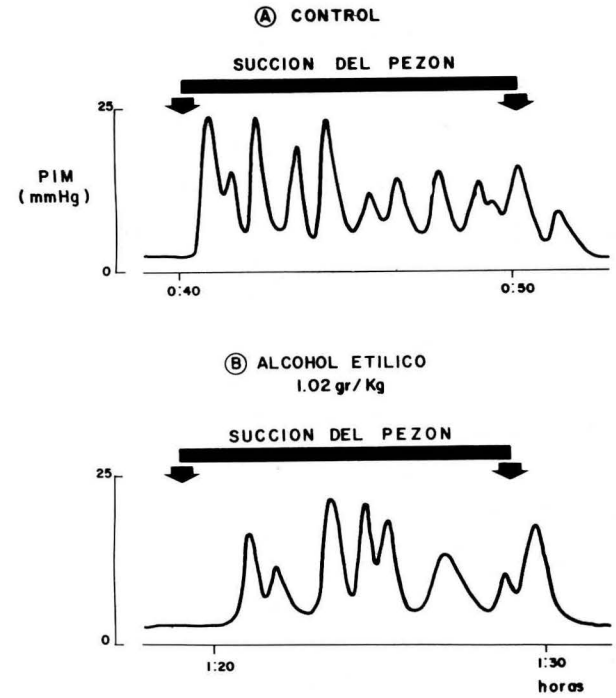

Figura No. 4
RESPUESTA EYECTOLACTEA PARCIALMENTE INHIBIDA POR ALCOHOL. Explicación en el texto. Igual forma de representación que las figuras anteriores.

La réplica de la respuesta eyectoláctea se realizó sólo en 3 casos y se asignó, en los 13 casos restantes. En este grupo, a diferencia del anterior, se observó una respuesta correspondiente a un patrón de liberación simple (Figura No. 5), en 5 casos. En uno de ellos exploramos nuevamente la respuesta a la succión dos horas después de haber terminado la infusión de alcohol, y encontramos que aún persistía el patrón de liberación simple (Figura No. 6).

Esta observación contrasta con la del primer grupo, en donde no hubo respuestas correspondientes a una liberación simple, cuando la duración de la succión fue mayor de 7 minutos; en efecto, el 100% (12/12) de las lactantes mostró un patrón de liberación pulsátil de oxitocina durante la succión (Figura No. 7). En cambio, en este grupo el 31.3% (5/16) de las madres lactantes mostró un patrón de liberación simple, cuando antes de la administración de alcohol habían respondido a la succión con un patrón de liberación pulsátil (Figuras Nos. 5 y 6).

Al separar este grupo en un subgrupo de liberación simple y otro de liberación pulsátil, se observa que aunque las dosis de alcohol administradas y la duración del estímulo de succión son iguales, el subgrupo correspondiente al patrón de

liberación simple, muestra una disminución más marcada en los otros parámetros de la respuesta eyectoláctea, como: el número de contracciones, el área bajo las mismas y la latencia del reflejo (Figura No. 6). Estas diferencias son estadísticamente significativas (Cuadro No. 3).

No fue posible explorar en este grupo, en qué magnitud disminuyó la cantidad de oxitocina liberada con la succión, ya que sólo se replicó en tres casos; sin embargo, debe destacarse que en dos de estas madres lactantes, las dosis de oxitocina con las cuales se replicó la respuesta bajo alcohol fueron de 10 y 20 mU, respectivamente. Estos fueron los dos casos de mayor grado de inhibición (Figura No. 5) y en ellos podría plantearse una disminución de la liberación central de oxitocina mayor del 80%, teniendo en cuenta que las respuestas normales a la succión son replicadas, de acuerdo con nuestros trabajos previos (7, 10) con más de 100 mU de oxitocina.

Las dosis de alcohol administradas a las pacientes de este grupo oscilaron entre 0.53 y 2.03 gr/kg, con un valor promedio de 1.36 ± 0.12 g/kg, que resulta significativamente más alto (P = 0.000) que el administrado al grupo anterior que no mostró inhibición de la respuesta eyectoláctea (Cuadro No. 1). La concentración sanguínea de alcohol al comienzo de la succión experimental, se midió en 13 pacientes de este grupo, y presentó un valor promedio de 252.4 ± 70.1 mg/dl.

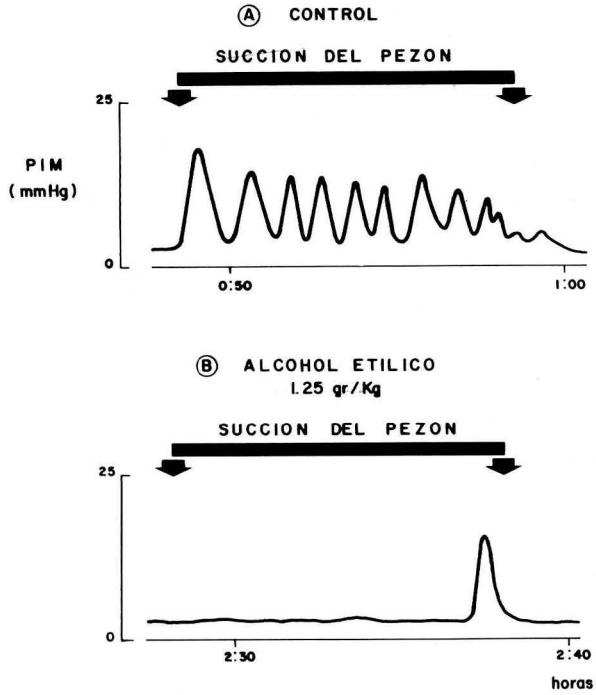

Figura No. 5

CONVERSION DEL PATRON DE LIBERACION PULSATIL DE LIBERACION DE OXITOCINA, A UN PATRON SIMPLE. Una dosis intermedia de alcohol induce además del aumento marcado de la latencia, una reducción de la respuesta eyectoláctea a una sola contracción, característica del patrón simple de liberación de oxitocina, que contrasta claramente con el patrón pulsátil de la succión control (Panel A). La contracción única inducida por la succión realizada durante la infusión de alcohol fue replicada con 10 mU de oxitocina I.V. Igual forma de representación que las figuras anteriores.

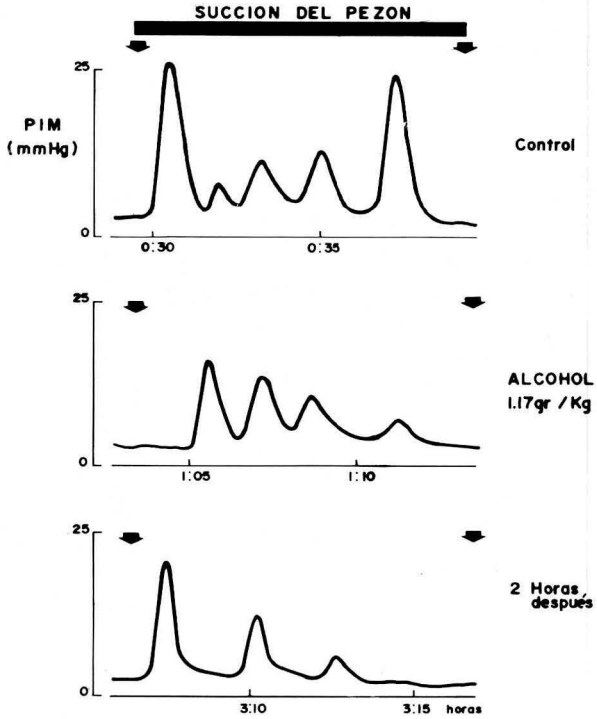

Figura No. 6

CONVERSION DEL PATRON DE LIBERACION PULSATIL A SIMPLE. Constituye un resultado similar al de la figura No. 5, pero aquí resulta notable la persistencia del efecto inhibidor del alcohol sobre el reflejo eyectolácteo hasta 2 horas después de interrumpida la infusión del fármaco. Aunque se recuperó la latencia de la respuesta, los otros parámetros de la misma, incluído el patrón de liberación simple de oxitocina, aún no se han recuperado.

Inhibición total de la respuesta eyectoláctea

Este tercer grupo está compuesto por 11 mujeres lactantes en quienes la administración de alcohol produjo una inhibición completa de la respuesta eyectoláctea a la succión. La duración del estímulo osciló entre 6 y 10.7 minutos, con un promedio de 9.5 ± 0.5 min.

En la figura No. 8 se observan los resultados obtenidos en una de estas pacientes. La respuesta a la succión control, que fue replicada con 95 mU de oxitocina i.v. administrada intermitentemente, resulta completamente bloqueada por la administración de una dosis alta (1.65 mg/kg) de alcohol etílico. La glándula mamaria conserva su capacidad para responder a la oxitocina exógena (10, 20 y 5 mU), recordando que el bloqueo de la respuesta a la succión ocurre en el nivel hipotálamo-neurohipofisiario.

Las dosis de alcohol oscilaron en este grupo entre 1.20 y 1.67 g/kg (x = 1.54 ± 0.1). Sin embargo, no puede afirmarse que es este el rango de dosis que produce inhibición total del reflejo, ya que en el grupo anterior de lactantes que mostraron inhibición parcial, el 56.2% (9/16) recibieron dosis de alcohol iguales o mayores a 1.20 gr/kg. En consecuencia, aunque el promedio de las dosis es significativamente mayor en este grupo, se conserva la individualidad, o idiosincrasia farmacológica de la respuesta, lo cual constituye una característica de la acción del etanol. El valor promedio de la concentración sanguínea de alcohol medida en 6 pacientes al comienzo de la succión, fue de 257.8 ±

26.6 mg/dl, un valor sensiblemente igual al del grupo anterior con inhibición parcial de la respuesta.

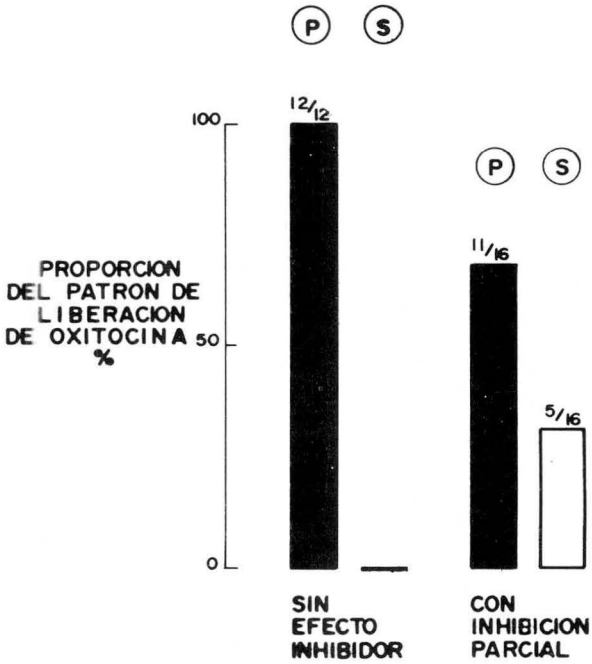

Figura No. 7
COMPARACION ENTRE LA PROPORCION DE PACIENTES CON PATRONES DE LIBERACION PULSATIL (P) Y SIMPLE (S) EN DOS DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS. Explicación en el texto.

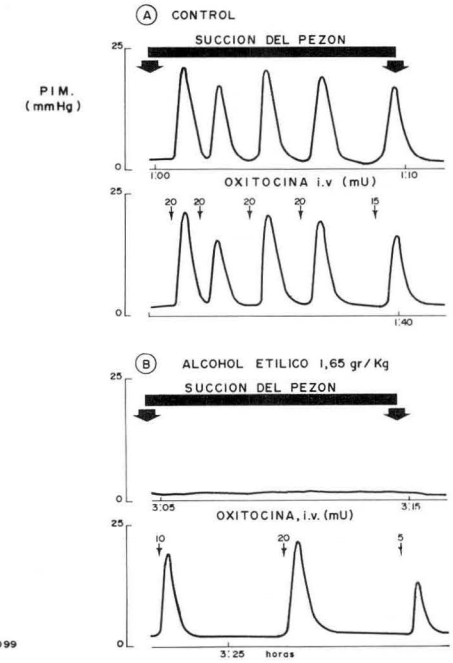

Figura No. 8
INHIBICION TOTAL DEL REFLEJO EYECTOLACTEO. En el panel A la succión control induce una liberación pulsátil de oxitocina, estimada por replicación en 95 mU (trazado inferior del mismo panel). En el panel B, se observa la inhibición total de la respuesta refleja a la succión con una infusión de alcohol a una dosis alta de 1.65 g/kg. inmediatamente después de realizar la succión, la administración I.V. de oxitocina en dosis únicas de 10, 20 Y 5 mU, muestra que no está bloqueada la capacidad de respuesta del efector mamario, demostrando que el bloqueo se ha producido a nivel central. PIM = presión intramamaria.

Efecto del alcohol sobre el patrón de liberación de oxitocina de la actividad eyectoláctea espontánea

Las dosis de alcohol administradas a las 19 lactantes de este grupo oscilaron entre 0.23 y 1.90 g/kg de peso corporal ($x = 1.10 \pm 31.3$ g/kg). El efecto obtenido se comparó con la actividad espontánea previa.

La infusión de alcohol produjo una clara inhibición de la actividad espontánea que descendió desde un valor promedio de 309.5 ± 78.6 mm² hasta un valor de 46.3 ± 22.4 mm² (Figura No. 9), para ascender nuevamente hasta un valor de 196.2 ± 74.9 mm²en el período de 1 hora posterior a la infusión del alcohol. Tanto la diferencia entre el primero y el segundo valor promedio, como entre ésto y el tercero, fueron estadísticamente significativas ($P = 0.003$ y 0.044), respectivamente.

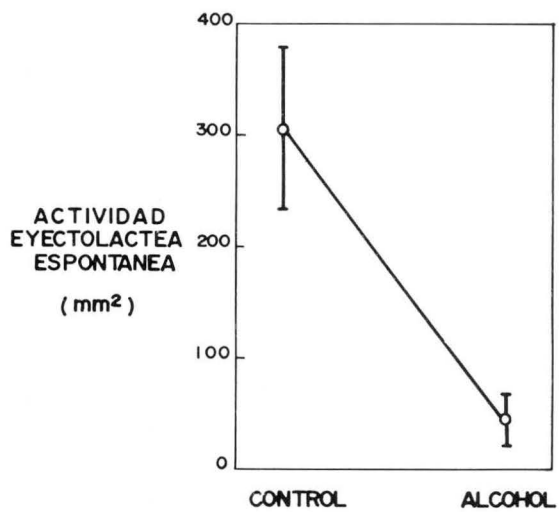

Figura No. 9
MAGNITUD DEL EFECTO DEL ALCOHOL SOBRE LA ACTIVIDAD EYECTOLACTEA ESPONTANEA. La ordenada corresponde al área bajo las contracciones mamarias. La disminución equivale a un 85% y la diferencia entre los valores promedio estadísticamente significativa (P = **0.003**).

Antes de administrar alcohol se registraron 42 episodios de actividad eyectoláctea espontánea en 14 pacientes ($x = 3.0 \pm 1.1$), que disminuyeron a 4 (1 en cada paciente) durante la administración de la droga y aumentaron después de interrumpirla, cuando se presentaron 15 episodios en 7 pacientes ($x = 2.1 \pm 0.6$).

Debe destacarse que en el 79% (15/19) de las pacientes, la inhibición de la actividad espontánea fue total y sólo el 21% (4/19) mostraron actividad durante la administración de alcohol; estos cuatro casos recibieron dosis bajas que oscilaron entre 0.23 y 0.83 g/kg (Cuadro No. 2).

La administración de alcohol en dosis altas produjo inhibición de la actividad eyectoláctea espontánea al bloquear el patrón característico de liberación simple de oxitocina. Esto puede afirmarse ya que al administrar oxitocina exógena durante el período de inhibición de dicha actividad con alcohol, se obtuvieron respuestas eyectolácteas iguales a las

observadas previamente. Un ejemplo de esta observación se muestra en la figura No. 10, en la cual puede verse además, cómo, después de suspendida la infusión de alcohol, reaparece la actividad eyectoláctea espontánea mostrando una contracción mamaria compatible con la liberación simple de 2mU de oxitocina.

Cuadro No. 2
EFECTO DEL ALCOHOL SOBRE LA ACTIVIDAD EYECTOLACTEA ESPONTANEA

No.	Area (mm²) Pre	Durante	Post	Dosis Alcohol (gr/kg)	Alcohol En sangre (mg/dl)	Patrón de Liberación Simple	Pulsátil
1	0	310	920	0.23	0	+	+ (1)
2	150	240	0	0.44	30.0	+	
3	0	120	640	0.62	-	+	
4	0	210	660	0.83	96.0	+	
5	210	0	0	0.52	-	+	
6	320	0	0	0.42	33.8	+	
7	250	0	-	1.02	194.8	+	
8	361	0	0	1.17	217.7	+	
9	0	0	310	1.37	240.6	+	
10	530	0	-	1.86	341.8	+	+ (2)
11	0	0	210	1.58	392.9	+	
12	410	0	0	1.20	369.6	+	
13	1460	0	40	1.71	352.9	+	
14	320	0	0	1.31	204.2	+	
15	390	0	0	1.11	159.0	+	
16	170	0	-	1.90	397.3	+	
17	470	0	0	1.29	224.3	+	
18	680	0	0	1.25	247.5	+	
19	160	0	360	1.40	-	+	
n		19	19	16	19		15
x		309.5	46.3	196.2	1.10		233.6
ESM ±		78.6	22.4	74.9	0.1		31.3

(1) durante (2) previa al alcohol

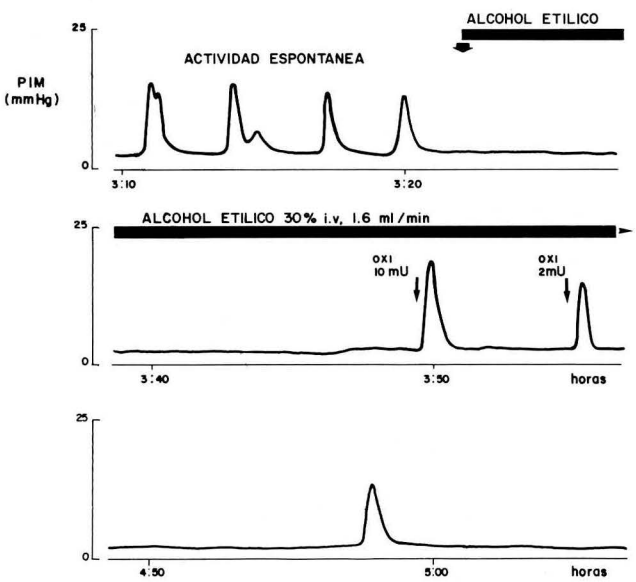

Figura No. 10
INHIBICION TOTAL DE LA ACTIVIDAD EYECTOLACTEA ESPONTANEA. Esta paciente presentó la más alta actividad espontánea del grupo y recibió también una dosis alta de alcohol de 1.71 g/kg, que produjo una inhibición total de dicha actividad (panel superior y medio), pero no inhibió la respuesta a oxitocina (panel medio) y se recuperó 40 minutos después de interrumpida la infusión de alcohol (panel inferior). Igual forma de representación de la figura No. 2.

El patrón de liberación de oxitocina fue replicado en los 61 episodios de actividad eyectoláctea espontánea compatibles con una liberación de oxitocina. No se replicó en dos episodios compatibles con una liberación pulsátil. Todas las pacientes presentaron un patrón de liberación simple, que reapareció sin modificarse, después de administar alcohol, en el 36.8% (7/19) de los casos. En uno de ellos ocurrió un epidosio de liberación pulsátil durante la infusión de alcohol (Figura No. 11), pero después de terminada ésta, se observaron cuatro episodios de actividad espontánea, tres de los cuales fueron compatibles con liberación simple de oxitocina y 1 fue similar al episodio observado durante la infusión de alcohol. En otro caso (Cuadro No. 2) hubo dos episodios de actividad espontánea en el período previo a la infusión de alcohol y uno de ellos fue compatible con un patrón de liberación pulsátil de oxitocina.

Las contracciones mamarias correspondientes a los 61 episodios de actividad eyectoláctea espontánea se replicaron con 61 dosis únicas de oxitocina, que oscilaron entre 5 y 40 mU, siendo su valor promedio de 12.06 ± 0.75 mU, lo cual permite establecer, dentro de los límites de nuestras definiciones, que la actividad espontánea se produjo como resultado de la liberación de pulsos únicos de oxitocina (patrón de liberación simple), cuyas cantidades fluctuaron entre 5 y 40 mU por pulso.

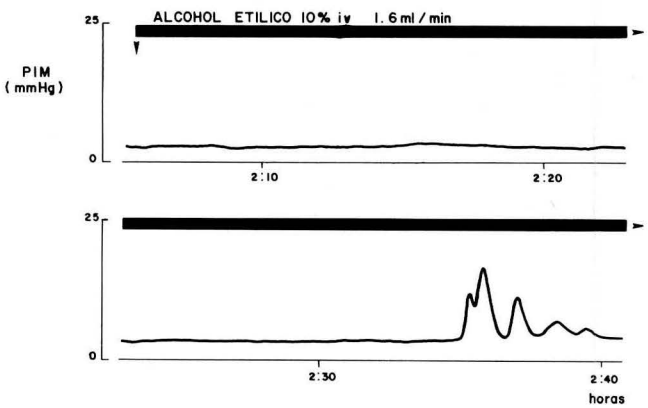

Figura No. 11
APARICION DE ACTIVIDAD EYECTOLACTEA ESPONTANEA DURANTE LA ADMINISTRACION DE UNA DOSIS MUY BAJA DE ALCOHOL. Esta paciente no presentaba actividad espontánea; sin embargo, 30 minutos después de estar recibiendo una dosis equivalente a 0.23 g/kg, presenta un episodio de actividad espontánea que corresponde a un patrón de liberación pulsátil, comparable a los que se inducen con succión del pezón. Igual forma de representación de la figura No. 10.

Discusión

El análisis retrospectivo de los datos almacenados en nuestro archivo de trazados de presión intramamaria en mujeres lactantes, permite volver sobre aspectos de la fisiología y la farmacología de la lactancia, que en su momento no fueron considerados en el diseño experimental propuesto, o que no eran suficientemente conocidos, o que posteriormente no fueron estudiados con otros métodos por investigadores diferentes. Esta forma de análisis es comparable a la que utiliza las bases de datos con el objeto de analizar situaciones nuevas, utilizando datos válidos obtenidos previamente.

La nueva estratificación de los datos hecha de acuerdo con la magnitud del efecto inhibidor del alcohol nos ha permitido visualizar su acción sobre el posible patrón de liberación de oxitocina, con mayor claridad que cuando estudiamos la relación efecto-dosis (3, 4). Así, al separar en un solo grupo aquellas lactantes que no mostraron ningún efecto sobre la respuesta a la succión y contrastarlas con las que mostraron inhibición parcial, se observa que en las primeras, el patrón de liberación no cambia y que en estas últimas, la tercera parte cambia su patrón de liberación pulsátil a un patrón de liberación simple (Figuras Nos. 6 y 7).

En un artículo previo (10) describimos por primera vez la relación entre la duración del estímulo de succión y el patrón de liberación central de oxitocina. En el análisis actual encontramos siempre un patrón de liberación simple cuando el estímulo fue menor de 7 minutos y un patrón casi invariablemente pulsátil cuando el estímulo duraba más de 7 minutos. En el grupo de lactantes, en quienes no hubo efecto inhibidor, encontramos patrones de liberación pulsátil después de administrar alcohol, excepto un caso con estímulo de 6 minutos, lo que demuestra que el alcohol no produjo ningún efecto, ni en la magnitud de la respuesta, ni en la forma de liberación central de oxitocina. Vale destacar que en este grupo el 85% (11/13) de las mujeres lactantes, recibió dosis menores de 1 g/kg de peso.

En el segundo grupo, en cambio, se observó una inhibición parcial en todos los parámetros de la respuesta a la succión. Sin embargo, y a pesar de que la mayoría de las respuestas (11/16) continuaron siendo pulsátiles, un subgrupo de las mismas (5/16) mostró un cambio al patrón de liberación simple. Y es este el subgrupo que muestra el mayor grado de inhibición en todos los parámetros de la respuesta, a pesar de que las dosis de alcohol y la duración de la succión son iguales a las de las otras pacientes (Cuadro No. 3). *Por estas razones, la interpretación de este hallazgo es que la conversión del patrón pulsátil al patrón simple, pone en evidencia un nivel de inhibición del reflejo eyectolácteo más profundo que cuando el patrón pulsátil se conserva.*

Los sitios de acción del alcohol sobre la liberación de las hormonas neurohipofisiarias, oxitocina y vasopresina, parecen estar localizadas en áreas hipotalámicas que están por encima de los núcleos supraóptico y paraventricular, y en los núcleos mismos (17). Y aunque no se conocen los mecanismos que producen el bloqueo total del reflejo eyectolácteo, se sabe que el alcohol etílico disminuye significativamente la secreción de oxitocina medida por radioinmunoensayo (16); se ha demostrado que el alcohol inhibe los cambios histológicos en las células secretoras de vasopresina en el núcleo supraóptico (18); que la liberación de oxitocina y vasopresina en un sistema hipotálamo-hipofisiario perfundido, es suprimida significativamente cuando se le agrega etanol al sistema (19); que inhibe las descargas eléctricas de las células secretoras del núcleo supraóptico (20) y que los estímulos que normalmente liberan vasopresina, como la sobrecarga de cloruro de sodio (21, 22) o la inyección de acetilcolina en las neuronas del núcleo supraóptico en el hipotálamo (23), anulan los efectos bloqueadores de alcohol. De la misma manera hemos visto en trabajos previos (7, 8) y en este artículo (Figuras Nos. 2 y 3), cómo la succión del pezón anula el efecto inhibidor del alcohol a dosis bajas. Además, aunque se especuló sobre la función del núcleo supraóptico como un sitio de secreción exclusiva de vasopresina, se estableció después que este núcleo es tanto, o más importante que el núcleo paraventricular en el control de la liberación de oxitocina durante la eyección láctea refleja (24, 25).

Las evidencias experimentales que acabamos de revisar, han delineado una zona relativamente definida del hipotálamo dentro de la cual se ejerce la acción bloqueadora del alcohol, pero no logran establecer cuáles son las vías neurales directamente afectadas por la droga y menos aún, por qué resulta afectado el patrón de liberación de oxitocina cuando hay inhibición parcial del reflejo eyectolácteo.

Una serie de elegantes experimentos realizados por Voloschin y col. en ratas (25, 26) utilizando un bisturí estereotáxico que permite hacer cortes que interrumpen total o parcialmente tanto la vía aferente del reflejo (pezón-hipotálamo), como la vía eferente que se ubica en el curso del tracto paraventrículo-supraóptico-hipofisiario, aportan mayor precisión al conocimiento de las vías neurales involucradas en el reflejo eyectolácteo. Estos experimentos muestran que los cortes parciales o incompletos no producen un bloqueo de la respuesta a la succión, y que sólo la desaferentación total del hipotálamo y la sección completa del tallo pituitario en la eferencia, producen dicho efecto. Se concluye que la vía aferente es muy difusa en el tallo cerebral y en el hipotálamo caudal y que se extiende hasta la formación reticular. La vía aferente también es amplia e involucra los núcleos paraóptico y paraventricular. Por esta razón el reflejo se sostiene con muy pocas fibras neurosecretoras, resultando notable, por ejemplo, como al hacer un corte parcial en el tallo pituitario, que es un extremo de la vía eferente, la

Cuadro No. 3
PARAMETROS DE LA RESPUESTA EYECTOLACTEA PARCIALMENTE INHIBIDA AL ESTIMULO DE SUCCION, SEGUN EL PATRON DE LIBERACION CENTRAL DE OXITOCINA

Subgrupo	Número de Contracciones	Latencia (seg.)	Area mm²	Duración del estímulo (min.)	Dosis g/kg
Patrón Simple	2.4 ± 0.6	398.8 ± 82.9	357.6 ± 125.1	104. ± 0.01	1.14 ± 0.48
Patrón Pulsátil	6.7 ± 0.7	145.5 ± 23.4	551.8 ± 111.0	9.8 ± 0.22	1.42 ± 0.15
P	= 0.000	= 0.044	± 0.000	N.S.	N.S.

respuesta eyectoláctea persiste a pesar de las pocas fibras que quedan intactas.

La inhibición de la respuesta eyectoláctea obtenida en ratas lactantes utilizando cortes incompletos y parciales en las vías aferentes y eferentes del reflejo eyectolácteo es similar a la obtenida por nosotros en mujeres lactantes, mediante la administración de diferentes dosis de alcohol. *Resulta tentador plantear que la impregnación etílica va aumentando progresivamente, dejando algunas fibras de la eferencia del reflejo con capacidad para continuar la transmisión de la activación refleja inducida por la succión y que el reflejo sólo muestra evidencias de bloqueo total cuando dicha impregnación involucra a todas las fibras del tallo pituitario.* En las cercanías de ese momento, se escaparían algunas pocas fibras que responderían muy tardíamente (Figura No. 5), produciendo una respuesta eyectoláctea de latencia muy larga, menor número de contracciones, un área menor bajo las mismas y un patrón de liberación simple de oxitocina. Las dosis bajas no alcanzarían a bloquear el reflejo en el lapso de una hora de infusión utilizado por nosotros, pero con dosis mayores, las altas concentraciones alcanzadas por el alcohol bloquearían totalmente la eferencia hacia la neurohipófisis y la liberación refleja de oxitocina al torrente circulatorio.

El alcohol produjo sobre la actividad eyectoláctea espontánea, un efecto inhibidor similar al observado sobre el reflejo eyectolácteo (Figuras Nos. 9 y 11) inducido por la succión. También las dosis muy bajas de alcohol mostraron un efecto estimulador sobre dicha actividad espontánea, lo cual sugiere un control neuroendocrino similar para ambos fenómenos. Sin embargo, la inhibición de la actividad espontánea fue mucho mayor; ya que las mismas dosis de alcohol que produjeron una inhibición total en el 27.5% (11/40) de las pacientes en quienes se realizó la succión del pezón, mostraron esa inhibición total en el 79% (15/19) de las pacientes con actividad espontánea. Este resultado se explica si consideramos que la actividad espontánea es producida muy posiblemente por un patrón de liberación simple de oxitocina, que induce un efecto de corta duración, en contraste con el patrón pulsátil y duradero de la succión (12). Una de las evidencias de inhibición parcial del reflejo eyectolácteo, durante la administración de alcohol fue la prolongación de la latencia de la respuesta mamaria (7, 8). *Este efecto del alcohol explicaría por sí solo la abolición de la actividad eyectoláctea espontánea con dosis insuficientes para abolir la respuesta a la succión.*

También, se hace necesario considerar el posible aumento en la secreción de oxitocina producido por las dosis más bajas de alcohol, descrito por nosotros hace varios años (8) al observar un aumento de la respuesta mamaria a la succión, sin un aumento simultáneo en la reactividad del mioepitelio mamario a la oxitocina (Figura No. 2). *Los resultados descritos en el presente artículo, nos permiten extender esta afirmación a la actividad eyectoláctea espontánea,* teniendo en cuenta: a) que los únicos cuatro casos en los cuales se registró dicha actividad durante la administración del alcohol, corresponden a dosis bajas (Cuadro No. 3) y, b) que uno de ellos, justamente el que recibió la dosis más baja (0.23 g/kg), no mostraba ninguna actividad antes del alcohol, pero al administrarle alcohol, presentó un episodio de actividad eyectoláctea compatible con un patrón de liberación pulsátil de oxitocina (Figura No. 11). Este patrón, como hemos visto, es el que produce mayor liberación de oxitocina en el sistema hipotálamo-neurohipofisiario.

Por último, debe destacarse que la cantidad de oxitocina liberada por el sistema hipotálamo-neurohipofisiario durante el estímulo de succión, estimada por nosotros (7, 27) es del orden de 110 mU por 10 minutos de estímulo (Figura No. 3), cuando para la actividad eyectoláctea encontramos, en este trabajo, un valor 10 veces menor (12.06 ± 0.75 mU). Aún haciendo abstracción del mecanismo por el cual ocurre la inhibición, *es lógico suponer que una activación tantas veces menor del sistema liberador de oxitocina sea más fácil y más eficientemente inhibida por el alcohol etílico.* Esta sugerencia deja abierta la interesante posibilidad de que la activación espontánea del sistema secretor de oxitocina, no involucre a todas las eferencias que participan en la activación refleja inducida por la succión del pezón.

Las evidencias presentadas y discutidas en este artículo muestran efectos claros del alcohol sobre el reflejo eyectolácteo, pero plantean diversos interrogantes que deberán ser aclarados en el futuro. La literatura sobre los efectos neuroendocrinos del alcohol es precaria y sólo hasta ahora comienza a jerarquizarse la importancia de los cambios inducidos por esta, y otras drogas psiconeurotróficas, sobre la función endocrina. Resulta ciertamente inimaginable, que alteraciones tan significativas en la secreción de una hormona no afecten el funcionamiento de muchas otras hormonas y otros sistemas orgánicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Cicero TJ. Neuroendocrinological effects of alcohol. Ann. Rev. Med. 1981; 32: 123-142.
2. Cross BA. The hipothalamus and the mechanism of sympathetic-adrenal inhibition of milk ejection. J. Endocrinol. 1955; 12: 15-28.
3. Cross BA. Neurohormonal mechanisms in emotional inhibition of milk ejection. J. Endocrinol. 1955; 12: 29-37.
4. Fuchs AR. & Wagner G. The effect of ethyl-alcohol on the release of oxytocin in rabbits. Acta Endocrinol. Copenh. 1963; 44: 593-605.
5. Fuchs AR. & Wagner G. Effect of alcohol on the release of oxytocin. Nature 1963; 198: 92.
6. Wagner G. & Fuchs AR. Effect of ethanol on uterine activity during suckling in post-partum women. Acta Endocrinol. Copenh. 1968; 58: 133-141.
7. Cobo E & Quintero CA. Milk-ejecting and antidiuretic activities under neurohypophyseal inhibition with alcohol and water overload. Am. J. Obstet. Gynecol. 1969; 105: 877-887.
8. Cobo E. Effect of different doses of ethanol on the milk-ejecting reflex on lactating women. Am. J. Obstet. Gynecol. 1973; 115: 817-821.

9. Cobo E. Characteristics of the spontaneous milk ejecting activity occurring during human lactation. J. Perinat. Med. 1922. En prensa.
10. Cobo E. Posibles patrones de liberación de oxitocina endógena en la lactancia humana. Colombia Med. 1992; 23: 54-61.
11. Cobo E. Relación entre la succión del pezón y la aparición de actividad eyectoláctea espontánea, en la lactancia humana. Colombia Med. 1992; 23: 99-104.
12. Cobo E., de Bernal M., Gaitán E. & Quintero CA. Neurohypohyseal hormone release in the human. II Experimental study during lactation. Am. J. Obstet. Gynecol. 1967; 97: 519-529.
13. Fuchs F., Fuchs AR., Poblete VP. Jr. & Risk A. Effect of alcohol on threatened premature labor. Am. J. Obstet. Gynecol. 1967; 96: 627-635.
14. Hawk PB., Oser BL. & Sommerson WH. Practical Physiological Chemistry. 13th Edition. The Blakiston Co. Inc. New York 1954; 673-674.
15. Cobo E. Inhibición de la neurohipófisis en la lactancia humana. Rev. Col. Endocrinol. 1969; 7: 5-21.
16. Fuchs AR., Husslein P., Somolong L., Micha JP., Dawood MY. & Fuchs F. Plasma levels of oxytocin and 13, 14-dilydro-15-ketoprostaglandin F_2 alpha in preterm labor and the effect of ethanol and ritrodine. Am. J. Obstet. Gynecol. 1982; 144: 753-759.
17. Voloschin LM. & Tramezzani JH. The neural input of the milk ejection reflex in the hypothalamus. Endocrinology. 1973; 92: 973-982.
18. Reiha N. Effect of ethanol on cytological changes induced by salt load in nuclens supraopticus of rat. Proc. Soc. Exp. Med. Biol. 1960; 103: 387-391.
19. Hashimoto H., Noto T., Kakajima T. & Kato N. Effect of ethanol and acetaldehyde on the release of arginine-vasopressin and oxytocin from the isolated hypotalamo-hypophyseal system of rats. Endocrinol. Jpn. 1985; 32: 489-496.
20. Miller DA. & Mill JA. Interactions among ethanol, hypotermia and asphyxia in guinea pigs. Cryobiology 1967; 3: 400-408.
21. Van Thiel DH. & Lester R. Alcoholism; its effect on hypothalamic-pituitary gonadal function. Gastroenterology. 1976; 71: 318-326.
22. Kleeman CR., Water metabolism. En: Clinical Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. Ed. H. Maxwell, CR. Kleeman. Mc Graw-Hill. New York. 1972; 243-257.
23. Bisset GW. & Walker JM. The effect of nicotine, hexametonium and ethanol on the secretion of antidiuretic and oxytocin hormones of the rat. Br. J. Pharmacol. 1957; 12: 461-467.
24. Lincoln DW. & Wakerley JB. Electrophysiological evidence for activation of supraoptic neurones during release of oxytocin. J. Physiol. 1974; 242: 533-554.
25. Voloschin LM. & Dottaviano EJ. The channeling of natural stimuli that evoke the ejection of milk in the rat. Effect of transections in the mind brain and hypothalamus. Endocrinology. 1976; 99: 49-58.
26. Voloschin LM. & Tramezzani JH. Reflex arc of milk ejection and prolactin, their different dependence on sleep. In: Recent advances in Fertility Research, Part A: Developments in reproductive endocrinology. Alan R. Liss, Inc. New York. 1982; 31-53.
27. Cobo E., de Bernal M. & Gaitán E. Low oxytocin secretion in diabetes insipidus. Am. J. Obstet. Gynecol. 1972; 114: 861-868.