

03086

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO /

COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES

Unidad Académica de los Ciclos Profesional y de Posgrado

Instituto de Investigaciones Biomédicas



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

REGULACION DE LA SECRECION LACTEA DURANTE
LA LACTANCIA EN LA CONEJA.

T E S I S

Que para optar por el Título de
DOCTOR EN CIENCIAS FISIOLÓGICAS
P r e s e n t a

MA. DEL CARMEN CLAPP JIMENEZ L.

México, D. F.

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

REGULACION DE LA SECRECION LACTEA DURANTE
LA LACTANCIA EN LA CONEJA

Departamento de Fisiología, Instituto de In-
vestigaciones Biomédicas, Universidad Nacio-
nal Autónoma de México. Apartado Postal No.
70228, Ciudad Universitaria, 04510 México,
D.F.

CARMEN CLAPP

Septiembre, 1984.

I N D I C E

	Pag.
I. RESUMEN	iv
II. INTRODUCCION	1
III. LA LACTANCIA	2
A. La Evacuación y la Secreción de la leche	2
B. La Secreción Láctea	4
1. Características ultraestructurales del epitelio secretor alveolar	4
2. Mecanismos de secreción de los compo- nentes de la leche	5
C. Efectos de la Prolactina (PRL) sobre el Proceso de Secreción Láctea	7
1. Importancia de la PRL dentro del complejo hormonal galactopoiético	7
2. Efectos de la PRL sobre la secreción láctea	9
3. Mecanismos involucrados en los efectos de la PRL sobre la secreción láctea	12
D. El Promedio de Producción Láctea Diaria en Diferentes Especies	13
E. Importancia de la Succión para la Lactancia ..	15
1. General	15
2. Importancia de la succión para la secre- ción láctea	16
F. Regulación del Ciclo de la Lactancia por la succión	18
1. Características de la succión	18
2. Influencia de la succión en la finaliza- ción del ciclo	19
a. Frecuencia de succión	19

	Pag.
b. Estimulación exteroceptiva durante la succión	20
c. El sistema nervioso simpático: posible mediador en la terminación de la lactancia	21
c.1. General	21
c.2. Mecanismos de la acción inhibitoria del sistema simpático sobre la lactancia	22
d. Posible activación del sistema simpático durante la succión	23
G. Diferencias entre las Especies en Relación a la Regulación de la Terminación de la Lactancia	24
1. En los rumiantes	25
2. En la coneja	28
IV. OBJETIVO DE LA TESIS	29
V. SEGRECION LACTEA EN LA CONEJA	30
A. Características Generales	30
B. Regulación de la Secreción Láctea	31
1. Latencia y duración del efecto estimulante de la PRL sobre la secreción de leche a través de la lactancia en conejas tratadas o no con bromocriptina	34
2. Efecto de aumentar la frecuencia de succión sobre la secreción láctea y análisis de la ingestión de alimento a través de la lactancia en la coneja	39
3. Bloqueo de la acción depresora de la succión sobre la producción láctea mediante la administración de PRL y/o de propranolol	46
4. Influencia del intercambio de camadas sobre la producción láctea a lo largo de la lactancia	55
C. Discusión General	58
VI. ESQUEMA GENERAL DE LA REGULACION NEUROENDOCRINA DE LA LACTANCIA	62

VII. REFERENCIAS 71

RESUMEN

Durante la lactancia, el proceso de secreción de leche ocurre en respuesta a la activación, por la succión u ordeña, de reflejos neuroendócrinos que traen consigo la secreción de un complejo de hormonas adenohipofisarias que estimula la síntesis de la leche por el epitelio alveolar de la glándula mamaria. Dentro de dicho complejo, denominado galactopoiético, la prolactina (PRL) guarda en la mayoría de las especies, una participación esencial. La cantidad de leche producida varía a través de la lactancia y los mecanismos propuestos para su regulación difieren entre las especies. Por lo que respecta a la terminación de la lactancia, la regulación parece ser particular en la coneja. Mientras que en las otras especies estudiadas se han involucrado la disminución en la frecuencia de succión que ocurre hacia el final de la lactancia, y, en particular en la rata, la participación de estímulos exteroceptivos, capaces de inhibir el efecto galactopoiético de la PRL; en la coneja la succión mantiene constante su frecuencia (una vez al día) a través de todo el ciclo y no se conoce otro estímulo neurogénico capaz de influir sobre la función. Asimismo en la coneja la PRL es el único componente del complejo galactopoiético necesario y suficiente para una producción normal de leche.

El propósito de la tesis fué analizar los mecanismos neuroendócrinos asociados al estímulo de la succión responsables de la regulación de la lactancia en la coneja. Inicialmente analizamos si la acción galactopoiética de la PRL se modificaba a través de la lactancia, mediante la determinación del efecto de la PRL exógena sobre la producción de leche en conejas cuya secreción endógena de PRL se suprimió por la administración de bromocriptina. La producción láctea se determinó mediante la diferencia en peso de la camada antes y después de la succión. Los resultados mostraron que al principio de la lactancia el efecto galactopoiético de la PRL posee una latencia de 8 a 16 hrs y una duración de 24 hrs, mientras que al final del ciclo su latencia aumenta (16-24 hrs) y disminuye su duración (4-8 hrs). Por otra parte, dado que en esta especie la succión diaria parece ser el único estímulo neurogénico capaz de influir de manera fisiológica sobre la secreción de leche, determinamos el efecto de incrementar la frecuencia de succión sobre la producción diaria de leche. Así una succión adicional, a la succión diaria, al principio del ciclo aumentó significativamente la producción láctea de ese día, mientras que dos succiones adicionales la deprimieron significativamente. Al final del ciclo tanto una como dos succiones adicionales la redujeron en forma significativa. Este último efecto pudo ser bloqueado mediante el tratamiento con el bloqueador β -adrenérgico propranolol y/o PRL. Estos resultados indicaron la capacidad de la succión tanto para estimular como para deprimir la función y sugirieron que este último efecto, particularmente acentuado al final de la lactancia, fuese posiblemente mediado por influencias simpáticas, mientras el efecto inhibitorio por una acción local. Para analizar si la calidad de la succión varía a través de la lactancia en función de la edad de las crías, e influye sobre la producción de leche, mantuvimos a conejas durante toda la lactancia succionadas por crías de 5-10 días de edad o bien por crías de más de 20 días y determinamos la producción diaria de leche. Los resultados mostraron que la succión por crías de 5-10 días mantuvo elevada la producción de leche durante la lactancia tardía y redujo su tasa diaria de disminución; en contraposi-

ción la succión por crías de más de 20 días indujo una declinación prematura y marcada en la producción láctea durante plena fase temprana de la lactancia.

Los resultados obtenidos nos permiten considerar: 1) que la estimulación provista por la succión en esta especie es quizá la principal fuente de regulación de la lactancia ya que es capaz tanto de estimular como de inhibir la función. 2) El que la acción reguladora de la succión depende de su calidad, a su vez función de la edad de las crías. 3) El que los efectos de la succión pueden ejercerse tanto sobre el sistema hipotálamo-hipofisario (efectos centrales) determinando una secreción variable de PRL a través de la lactancia (datos de otros autores); como sobre la regulación de la acción galactopoiética de la PRL (efectos periféricos). En apoyo a este último punto, nuestros resultados mostraron que el efecto hormonal disminuye al final de la lactancia y que es antagonizado por la aplicación de las succiones adicionales a principios y finales del ciclo. Asimismo - dado que el efecto inhibidor de las succiones adicionales fué bloqueado - por el propranolol, que también potenció el efecto trófico de la PRL, es posible considerar que el simpático participe en la mediación de los efectos adversos de la succión sobre la acción galactopoiética de la PRL al final de la lactancia.

1

INTRODUCCION

La lactancia constituye la última fase del ciclo reproductor de los mamíferos (Organización Mundial de la Salud, Reporte Técnico, 1965). Su importancia dentro del ciclo varía considerablemente entre las especies, pero en general es indispensable para su supervivencia durante la vida neonatal y por ende para el mantenimiento de las especies.

Al igual que las otras fases del ciclo reproductor, la lactancia tiene lugar gracias a la activación por estímulos específicos, de mecanismos neuroendócrinos que determinan y regulan el funcionamiento, en este caso, de la glándula mamaria. Los principales estímulos que recibe la madre durante la lactancia son la succión y la estimulación exteroceptiva por parte de las crías los cuales provocan la activación de los mecanismos relacionados con la liberación de las hormonas de los lóbulos anterior y posterior de la hipófisis que determinan, respectivamente, la secreción y la evacuación de la leche por la glándula mamaria.

La cantidad de leche obtenida por las crías en un momento dado, así como la producción láctea a lo largo de la lactancia varían considerablemente en función de una regulación compleja que involucra influencias facilitadoras e inhibidoras de la acción hormonal, y en la que participa de manera primordial la estimulación de la madre por parte de las crías. Estimulación que difiere en sus características de cantidad y/o calidad a

lo largo del ciclo.

En este trabajo se revisa en forma general la información existente en relación a la regulación neuroendócrina del proceso de secreción láctea, con especial referencia a la acción estimulante de la prolactina (PRL) y a la importancia del estímulo de la succión. Asimismo se analizó experimentalmente en la coneja lactante la influencia reguladora de la succión tanto sobre la cantidad de leche producida como sobre la duración total de un período normal de lactancia y se investigaron algunos de los mecanismos que median dicha regulación.

LA LACTANCIA

La Evacuación y la Secreción de la Leche

La lactancia es una función que comprende dos procesos interdependientes: la secreción y la evacuación de la leche, que responden a diferentes mecanismos neuroendócrinos. Ambos procesos residen en la glándula mamaria y comprenden el primero, la síntesis de la leche por el epitelio alveolar y su paso al lúmen del alveolo, donde la leche es almacenada; y el segundo, la salida forzada de la leche contenida en el interior del alveolo hacia las cisternas o dilataciones de los conductos mayores glandulares, o bien hacia el exterior de la glándula (Cowie y col. 1951; Cowie y col. 1980). Tanto la evacuación como la secreción de la leche ocurren en respuesta a la activación de reflejos neuroendócrinos por el estímulo de la succión.

Este estímulo provoca la activación de receptores ubicados tan to en el pezón y la zona cercana al mismo, como en el parénqui ma de la glándula mamaria (Findlay, 1966; Pacheco y col. 1979; Cowie y col. 1980), los cuales generan impulsos nerviosos que se propagan al sistema nervioso central e inducen la liberación de oxitocina por la neurohipófisis y de un complejo de hormonas (PRL, hormona adrenocorticotrófica (ACTH), hormona estimulante de la tiroides (TSH) y hormona de crecimiento (GH)) por la adeno hipófisis. La oxitocina estimula la contracción de células mio epiteliales que recubren a los alveolos y a los conductos mama rios, dicha contracción eleva la presión dentro de la glándula y dá lugar a la evacuación de la leche. Por otra parte el com plejo de hormonas adenohipofisarias liberadas en respuesta a la succión estimula la función secretora del epitelio alveolar, por diversos mecanismos no del todo conocidos (Linzell y Peaker, 1971b; Cowie y col. 1980; Topper y Freeman, 1980; Rillema, 1980). A dicho complejo se le ha denominado galactopoiético o estimu lador de la secreción láctea (para mayor información consultar las siguientes revisiones: Cross, 1961; Cowie y Folley, 1961; Cowie y Tindal, 1971; Grosvenor y Mena, 1974; Tucker 1974).

La participación de cada una de las hormonas del complejo hormonal galactopoiético sobre la secreción láctea ha sido eva luada mediante su administración en animales hipofisectomizados. En todas las especies estudiadas la hipofisectomía suprime la lactancia (Folley, 1956; Cowie y Folley, 1961; Tucker, 1974; Cowie y col. 1980). Sin embargo los requerimientos hormonales mínimos necesarios para restituir la función difieren entre las

especies. En la rata hipofisectomizada la administración de PRL, ACTH y GH mantiene una secreción láctea cercana a la normal (Cowie, 1957; Bintarningshi y col., 1957, 1958; Cowie y Tindal, 1961a). En la cabra dicha restitución se logró mediante la administración de PRL, GH, corticoides suprarrenales y Triyodotironina (T_3) (Cowie y Tindal, 1961b; Cowie, 1969a). En contraste con dichas especies en la coneja la PRL por sí sola fué capaz de restablecer totalmente la secreción láctea (Cowie y col. 1969).

La Secreción Láctea

El proceso de secreción láctea consta de una serie de fases durante las cuales las células del epitelio alveolar elaboran los componentes específicos de la leche (lactosa, grasa y proteínas) a partir de sus precursores en el plasma (glucosa, ácidos grasos y aminoácidos), e incluye aquellos mecanismos involucrados tanto en la captación y concentración de los elementos plasmáticos que constituyen los componentes no específicos de la leche (H_2O , iones colesterol, etc.), como en la excreción de los productos así elaborados o captados hacia el lúmen alveolar.

Características ultraestructurales del epitelio secretor alveolar

La diferenciación del epitelio alveolar en secretor es función de un complejo hormonal que determina su desarrollo gradual durante el embarazo y su consumación en el período inmedia

to posterior al parto (Topper y Freeman, 1980; Cowie y col. 1980). Dicha diferenciación se pone de manifiesto en la adquisición de las características celulares ultraestructurales determinantes de una actividad secretora intensa, tales como el desarrollo e hipertrofia del retículo endoplásmico (RER) y del aparato de Golgi (AG) así como su ubicación celular polarizada, el primero hacia la porción basal y el segundo hacia la parte apical de la célula; la formación y desarrollo de microvelocidades apicales e invaginaciones basales; el aumento en el número de mitocondrias y la aparición de productos de secreción en vesículas conteniendo granulos de proteínas y abundantes inclusiones lipídicas de diverso tamaño (Cowie y col. 1980; Linzell y Peaker, 1971b; Topper y Freeman, 1980).

Mecanismos de secreción de los componentes de la leche.

En general se considera que la célula alveolar excreta su secreción tanto a través de procesos de tipo apócrino (aquellos en donde se pierde parte de la célula) como ecrinos (en los cuales no hay pérdida de citoplasma celular). Dentro de éstos últimos, las proteínas y la lactosa, contenidas aparentemente dentro de las mismas vesículas (Brew y col. 1968; Pitelka y Hamamoto 1977), son liberadas por exocitosis; mientras que las inclusiones lipídicas sufren un proceso de protrusión en el cual se rodean de la membrana plasmática, hasta desprenderse de la célula (Cowie y col. 1980; Linzell y Peaker, 1971b).

En el proceso de secreción láctea la glándula mamaria transporta grandes cantidades de fluido isosmótico con respecto al

al plasma, cuyo contenido iónico (K, Na, Cl, Mg, Ca, HPO_4 , citratos, etc; Davies y White, 1960), si bien es similar a la del fluido intracelular, se caracteriza por tener bajos los niveles de Na y de Cl y alto el de K con respecto al plasma. En el mantenimiento de estas diferencias se ha implicado un mecanismo de transporte activo, bomba Na-K, en la membrana basal de las células epiteliales (Falconer y Rowe, 1977; Kinura, 1969; Linzell y Peaker, 1971a,b) aunque no así en su membrana apical, a través de la cual los iones parecen distribuirse pasivamente. Asimismo también se han involucrado cambios de permeabilidad entre las células del epitelio alveolar como responsables de las diferencias entre la composición iónica del plasma y de la leche (Linzell y Peaker, 1971a; Peaker y Taylor, 1975; Peaker, 1977).

Las células del epitelio alveolar presentan, en sus bordes apicales, uniones entre ellas (desmosomas, uniones estrechas y uniones cerradas) (Pitelka, 1978) que les permiten funcionar como una barrera entre el plasma y la leche. Dichas uniones muestran cambios ultraestructurales en paralelo con la diferenciación del epitelio secretor que parecen sugerir una reducción en su permeabilidad durante la lactancia (Pitelka y col. 1973). El grado de participación de esta posible vía de paso entre el plasma y la leche, sobre la regulación de la fase acuosa de la leche parece diferir entre las especies. En la cabra su contribución parece ser muy importante antes del parto para después ser prácticamente inexistente durante la lactancia (Linzell y Peaker, 1971a, b; 1974); mientras que en la coneja su parti-

cipación parece ser variable a lo largo de la lactancia; menor al principio y mayor hacia su terminación (Peaker y Taylor, 1975).

Efectos de la PRL sobre el Proceso de Secreción Láctea

Importancia de la PRL dentro del complejo hormonal galactopoiético.

Los diferentes componentes del complejo hormonal galactopoiético participan en la inducción de la diferenciación del epitelio alveolar en secretor y en la modulación y el mantenimiento de su funcionamiento (Cowie y col. 1980; Topper y Freeman, 1980). Existen grandes diferencias entre las especies con respecto a la importancia de la participación de la PRL, dentro de dicho complejo; diferencias que se han analizado por una parte, a través de determinar los efectos sobre la producción de leche de la hipofisectomía y de la terapia sustitutiva con PRL. Así, como ya se mencionó, la administración de PRL en animales lactantes hipofisectomizados restituyó totalmente la función secretora de la glándula mamaria en la coneja (Cowie y col. 1969) y parcialmente en la rata (Bintarningsih y col. 1957, 1958; Cowie, 1957) y en la cabra (Cowie y Tindal, 1961b).

La importancia de la prolactina para la secreción de leche en las diferentes especies se ha analizado también mediante el bloqueo selectivo de su secreción a través de la administración de la 2 Br- α - ergocriptina (bromocriptina), una droga con efectos agonistas dopaminérgicos. En todas las especies estudiadas

el hipotálamo ejerce un control de tipo predominantemente inhibitorio sobre la secreción de PRL (Neill, 1974) y dicha acción es ejercida en gran medida a través de la dopamina hipotalámica secretada al sistema porta-hipofisiario (Neill, 1980). De tal forma, se ha observado que el tratamiento con bromocriptina durante la lactancia deprime los niveles circulantes de la PRL y suprime la secreción de leche en la rata (Fluckiger y Wagner, 1968; Shaar y Clemens, 1972), en la coneja (McNeilly y Friesen, 1978b; Fuchs y col. 1984; Taylor y Peaker, 1975; Mena y col. 1982a), en el ratón (Utian y col. 1975; Walker y col. 1975). En los rumiantes parecen tener lugar grandes diferencias en relación a los efectos de esta droga; en la vaca el tratamiento con ella durante la lactancia establecida no modifica la producción láctea (Karg y col. 1972; Smith y col. 1974); mientras que en la oveja puede provocar una reducción del 60 al 70 % del rendimiento lácteo (Kann, 1976). Sin embargo, tanto en la vaca (Karg y col. 1972; Smith y col. 1974) como en la oveja (Hart, 1973; 1974) el tratamiento con bromocriptina alrededor del parto retrasa considerablemente el establecimiento de la lactancia y deprime en forma marcada la producción de leche.

De acuerdo a esta información, se puede decir que si bien la ausencia de PRL afecta en grado variable la lactancia de las diferentes especies, en todas ellas participa y en gran medida determina su desarrollo adecuado. Dada esta influencia general de la PRL, el estudio de su secreción y de sus efectos durante la lactancia han recibido un énfasis especial.

Efectos de la PRL sobre el proceso de secreción láctea.

La PRL influye directamente sobre la función secretora de la glándula mamaria ejerciendo efectos que pueden agruparse en aquellos estimuladores de la proliferación del epitelio alveolar, los relacionados con la diferenciación del tejido secretor y aquellos involucrados con la estimulación y el mantenimiento de su función secretora. En el análisis de estos efectos, se han empleado tanto el modelo in vivo que incluye la determinación de los efectos de la supresión y/o administración hormonal en animales bajo diferentes estados fisiológicos, cuyas glándulas mamarias poseen diversos grados de actividad; así como el modelo in vitro de cultivo de explantes mamaros provenientes asimismo de glándulas con actividad variable.

De tal manera, se ha observado que la PRL estimula la proliferación celular, a juzgar por un aumento en el DNA glandular (Tucker, 1969; Thatcher y Tucker, 1970) y se ha sugerido que determina en gran medida (Topper y Freeman, 1980) el crecimiento glandular que tiene lugar en los primeros días de la lactancia (Griffith y Turner, 1961; Tucker, 1969). Asimismo la PRL parece ser determinante para la adquisición final de las características ultraestructurales y funcionales que diferencian el tejido epitelial alveolar en secretor: desarrollo y polarización del RER y del AG, presencia de los productos de secreción, etc (Banerjee y Banerjee, 1971; Mills y Topper, 1970; Oka y Topper, 1971; Wellings y Nandi, 1968).

Es interesante mencionar que las diferencias, señaladas pre

viamente entre las especies con respecto a la importancia relativa de la PRL para el mantenimiento de la producción láctea, tienden a mantenerse cuando se analiza la influencia de esta hormona sobre la diferenciación estructural del epitelio secretor y la síntesis de diversos componentes de la leche. Así la coneja parece solo requerir de PRL para el desarrollo normal del RER (Devinoy y col. 1979), la síntesis de la caseína (Delouis y Combaud, 1977) y de los ácidos grasos específicos de la leche (Mayer, 1978); a diferencia del ratón, donde otras hormonas, especialmente los glucocorticoides, son esenciales para que dichas funciones de la PRL se lleven a cabo (Mills y Topper, 1970; Oka y Topper, 1971; Wang y col. 1972).

La PRL estimula la función secretora glandular a través de una acción generalizada sobre el metabolismo del epitelio alveolar que involucra la estimulación de la síntesis de proteínas, tanto las secretadas en la leche (caseínas, α -lactalbúmina, β -lactoglobulina, etc) componentes tales como la lactosa, los lípidos específicos de la leche (ácidos grasos de cadena media), etc; asimismo la PRL estimula el metabolismo de los lípidos y regula el flujo iónico a través del epitelio secretor (Shiu y Friesen, 1980).

Por lo que respecta a la síntesis proteínica, la PRL aumenta la transcripción y la traducción del RNA mensajero, específico de las proteínas y de las enzimas de la leche (Devinoy y col. 1978; Matusik y Rosen, 1978; Shiu y Friesen, 1980; Terry y col. 1977; Topper y Freeman, 1980; Turkington y col. 1973).

Asimismo la PRL estimula la acumulación total del RNA celular con la consecuente estimulación de la síntesis, además de las proteínas secretoras, de las constitutivas responsables del mantenimiento de la maquinaria biosintética celular (Gaye y col., 1973; Shiu y Friesen, 1980; Topper y Freeman, 1980).

En relación a la fase acuosa de la leche, se ha sugerido que la PRL podría estar implicada en el mantenimiento, de las diferencias observadas entre la composición iónica de la leche y la del plasma. En la coneja, la concentración iónica de la leche, alta en K y baja en Na y en Cl con respecto al plasma, tiende a semejarse a éste hacia la fase final de la lactancia (Peaker y Taylor, 1975). La administración de PRL en dicha fase final, eleva el K y reduce el Na y el Cl en la leche manteniendo así durante la fase tardía del ciclo las diferencias observadas al principio de la lactancia (Linzell y col., 1975). Asimismo estudios in vitro han mostrado que la incubación de rebanadas de glándulas mamarias de coneja en presencia de PRL aumenta la concentración intracelular de K y disminuye la de Na (Falconer y Rowe, 1975; 1977). Estos efectos parecen involucrar tanto la activación de un transporte activo a través de la membrana, ya que son revertidos por la adición al medio de incubación de ouabaina, inhibidor específico de la ATPasa Na/K (Falconer y Rowe, 1977); como también la reducción del flujo iónico entre las células del epitelio. La administración de PRL al final de la lactancia redujo la aparición de ^{14}C -sacarosa, previamente administrada por vía endovenosa, en la leche; así

como la aparición de ^{14}C -lactosa, administrada al interior de los conductos mamarios, en el plasma. Dado que ni la sacarosa ni la lactosa penetran al interior de las células alveolares, su paso respectivo a uno u otro de dichos compartimentos delimitados por el epitelio secretor (plasma y leche) es sugerente de un flujo paracelular entre las células del epitelio, capaz de ser bloqueado por acción de la PRL.

Mecanismos involucrados en los efectos de la PRL sobre la secreción láctea.

Los mecanismos que median los efectos de la PRL sobre el proceso de secreción láctea no se han dilucidado claramente. Por una parte, se ha propuesto la internalización de la PRL como primer paso en la mediación de su acción hormonal. En apoyo a esta posibilidad, se ha mostrado la presencia de PRL inmunológicamente activa en el interior de las células del epitelio alveolar (Nolin y Witorsch, 1976); así como en otros tejidos efectores de la hormona (Nolin, 1978; Josefsberg y col. 1979) y en la leche (Malven y McMurtry, 1974; Erb y col. 1977; Grosvenor y Whitworth, 1976). Asimismo se ha reportado la estimulación de la síntesis de RNA por la administración de PRL a núcleos aislados de glándula mamaria (Chomczynsky y Topper, 1974); sin embargo no se ha podido establecer con claridad si la PRL internalizada es biológicamente activa y si ejerce acciones a nivel intracelular (Rillema, 1980; Topper y Freeman, 1980).

Por otra parte se ha considerado, al igual que para la ma

yoría de las hormonas proteicas, la unión de la PRL a un receptor membranar como paso inicial en su mecanismo de acción. Así se ha demostrado la presencia de un receptor membranar específico para la PRL en la glándula mamaria (Shiu y Friesen, 1974), que parece mediar sus acciones fisiológicas. El bloqueo de estos receptores por la coincubación in vitro con anticuerpos específicos contra ellos, inhibió la acción estimulante de la PRL sobre la síntesis de caseína y el transporte de aminoácidos (Shiu y Friesen, 1976); e in vivo su administración a ratas redujo marcadamente la producción láctea (Bohnet y col. 1978).

En la mediación de los efectos intracelulares de la PRL, originados ya sea por su unión a un receptor membranar y/o su internalización, se han involucrado mecanismos diversos, que incluyen al calcio, a los nucleótidos cíclicos, a las prostaglandinas, las poliaminas y a la ATPasa Na/K. Si bien cada uno de estos posibles mecanismos se ha estudiado ampliamente, los resultados obtenidos han sido controversiales y apuntan hacia una regulación compleja en la que dichos mediadores participan ya sea conjuntamente o en forma independiente, de acuerdo a la mediación del efecto a considerar (Rillema, 1980).

El Promedio de la Producción Láctea Diaria en Diferentes Especies.

La duración de la lactancia así como la dinámica y cantidad de leche producida a lo largo de ella varían considerable-

mente entre los mamíferos, generalmente en relación con el grado de desarrollo y los requerimientos del recién nacido. Entre los marsupiales por ejemplo, después de un embarazo breve de aproximadamente diez días, las crías nacen en un estado extremo de inmadurez y requieren de una lactancia prolongada de dos meses o más para completar su desarrollo (Blaxter, 1961). Una situación inversa ocurre entre algunos mamíferos acuáticos, como la foca gris, donde un embarazo prolongado de alrededor de trescientos días es seguida por una lactancia breve de diez y siete días (Amoroso y col. 1951).

Una vez iniciada la lactancia tiene lugar un aumento progresivo en el crecimiento y funcionalidad de la glándula mamaria (Tucker, 1974) que se traduce en una fase de alta producción láctea. Alcanzada la máxima producción, ésta tiende a estabilizarse para posteriormente disminuir, hasta su terminación. La dinámica de estas fases varía entre las especies; en la vaca, la máxima producción de leche se alcanza durante las primeras semanas de la lactancia, y posteriormente disminuye en forma exponencial (Tucker, 1974); de manera que prácticamente durante todo el período que abarca la lactancia (varios meses o años) se observa una declinación gradual en la producción láctea. En contraste con la vaca, en la rata, la producción de leche alcanza su valor máximo hacia el final del ciclo por lo que la mayor parte de la lactancia se caracteriza por un aumento progresivo en la producción de leche; la declinación de la función ocurre rápidamente alrededor del destete (aproximadamente en el día 25 post partum; Tucker, 1966; 1974; Tucker

y Reece, 1963). En la coneja sucede una situación intermedia ya que las tres fases de la lactancia tienen una duración similar (Cowie, 1969b).

Importancia de la Succión en la Lactancia

General.

La lactancia depende para su desarrollo y mantenimiento de la aplicación periódica de la succión. Este estímulo provoca la activación de los mecanismos neuroendócrinos responsables del funcionamiento glandular, así como el desarrollo de adaptaciones endócrinas, metabólicas y conductuales que modulan y determinan la función a lo largo del tiempo.

Así se ha observado en diferentes especies que tanto la suspensión del estímulo de la succión por separación de las crías de la madre (Collias, 1956; Findlay, 1971; Ota y Yokoyama, 1965) o como por la interrupción quirúrgica de las conexiones nerviosas entre las glándulas mamarias y el sistema nervioso central (Beyer y Mena, 1969; Grosvenor y Mena, 1974) traen como resultado la terminación de la lactancia. Bastan períodos muy breves de suspensión de la succión, 12 a 24 hrs en la rata, o la ausencia de algunas ordeñas en la vaca para afectar adversamente y en ocasiones permanentemente la secreción láctea (Grosvenor y Mena, 1971; Walsh y Downey, 1967; Walsh y Tucker, 1972; Wheelock y col. 1967).

En la rata la separación de las crías de la madre provoca una disminución rápida en el número de células mamarias y en la

y Reece, 1963). En la coneja sucede una situación intermedia ya que las tres fases de la lactancia tienen una duración similar (Cowie, 1969b).

Importancia de la Succión en la Lactancia

General.

La lactancia depende para su desarrollo y mantenimiento de la aplicación periódica de la succión. Este estímulo provoca la activación de los mecanismos neuroendócrinos responsables del funcionamiento glandular, así como el desarrollo de adaptaciones endócrinas, metabólicas y conductuales que modulan y determinan la función a lo largo del tiempo.

Así se ha observado en diferentes especies que tanto la suspensión del estímulo de la succión por separación de las crías de la madre (Collias, 1956; Findlay, 1971; Ota y Yokoyama, 1965) o como por la interrupción quirúrgica de las conexiones nerviosas entre las glándulas mamarias y el sistema nervioso central (Beyer y Mena, 1969; Grosvenor y Mena, 1974) traen como resultado la terminación de la lactancia. Bastan períodos muy breves de suspensión de la succión, 12 a 24 hrs en la rata, o la ausencia de algunas ordeñas en la vaca para afectar adversamente y en ocasiones permanentemente la secreción láctea (Grosvenor y Mena, 1971; Walsh y Downey, 1967; Walsh y Tucker, 1972; Wheelock y col. 1967).

En la rata la separación de las crías de la madre provoca una disminución rápida en el número de células mamarias y en la

actividad metabólica de las remanentes (Tucker y Reece, 1963), así como la interrupción de la conducta maternal (Rosenblatt y Lehrman, 1963). En esta especie, la reunión de las crías con la madre después de haberlas separado, puede restablecer tanto la lactancia (Ota y Yokoyama, 1965) como la conducta maternal (Rosenblatt y Lehrman, 1963) cuando el período de separación no excede los cinco días.

El papel primordial de la succión en el funcionamiento glandular queda también de manifiesto por la prolongación tanto de la secreción láctea como de la conducta maternal, más allá del período que normalmente abarca la lactancia, cuando la camada es sustituida por crías jóvenes, como ha sido determinado en la rata (Bruce, 1958; Kurz, 1967; Nicoll y Meites, 1959; Weisner y Sheard, 1933) y el ratón (Zeilmaker, 1968; Nagasawa y Yanai, 1976). Así como por la capacidad que muestra la succión de inducir el desarrollo glandular y la secreción láctea en animales no lactantes de diversas especies incluido el hombre (Newton, 1961; Selye y McKeown 1934a,b).

Importancia de la succión en la secreción láctea.

El efecto primordial de la succión sobre el mantenimiento de la lactancia parece ser el de inducir la secreción de las hormonas hipofisarias que estimulan la secreción y la evacuación lácteas, de manera que éstas sean adecuadas para satisfacer la demanda impuesta por la camada. Sin embargo, existen grandes diferencias entre las especies en relación al grado de independencia de la secreción láctea con respecto a la succión;

es decir, en diferentes especies la ausencia de succión interfiere fundamentalmente con la evacuación de la leche ya que la administración de oxitocina permite que la secreción láctea continúe, aunque en grado menor. Así, en la gata la sección espinal a un nivel apropiado suspende la lactancia con o sin oxitocina exógena (Beyer y col. 1962) lo que sugiere que en esta especie la secreción láctea depende de los impulsos aferentes generados por la succión; la sección espinal en la rata (Edwardson y Eayrs, 1967; Grosvenor, 1964) y en la coneja (Mena y Beyer, 1963) solo bloqueó parcialmente la secreción láctea en presencia de oxitocina exógena. En la cabra y en la oveja ni la denervación por el trasplante glandular al cuello, ni la sección espinal modificaron la producción normal de leche (Denamur y Martinet, 1959a,b,c; 1960; Linzell, 1963; Tsakhaev, 1953; Tverskoi, 1953). Esto aún en ausencia de oxitocina exógena ya que en estas especies, la mayor cantidad de leche obtenida durante la succión u ordeña proviene de la almacenada en cisternas glandulares, la cual es obtenida pasivamente sin la participación de la oxitocina.

Estos resultados sugieren la existencia de otros estímulos además de la succión, capaces de influir sobre la secreción del complejo hormonal galactopoiético. Es posible que, al menos en parte, el grado de dependencia de cada una de las hormonas del complejo con respecto a la succión y de su influencia sobre la secreción láctea determine las diferencias observadas entre las especies respecto a la magnitud de la secreción láctea mantenida en ausencia de la succión.

Regulación del Ciclo de la Lactancia por la Succión

Características de la succión.

En condiciones naturales el estímulo de la succión es responsable de modular la lactancia y de ajustarla a la demanda y necesidades de las crías. Así en diversas especies el aumentar la intensidad de la succión, vgr. aumentando el número de crías en la camada o el número de pezones estimulados, eleva la actividad secretora de la hipófisis: aumenta la concentración de PRL hipofisiaria (Grosvenor y Mena, 1971; Mena y Grosvenor, 1968; Tucker y col. 1967) y su liberación a la circulación (Fuchs y col. 1984; Grosvenor y Mena, 1971; Hart y Linzell, 1977; Reinhart y Shams, 1974; Wakerley y col. 1978); así como también aumenta la liberación a la circulación de la oxitocina (Fuchs y Wagner, 1964; Fuchs y col. 1984; Grosvenor y Mena, 1968; Wakerley y col. 1978) y de la hormona de crecimiento (Grosvenor y col. 1968). Asimismo el tamaño de la camada se correlaciona positivamente con el mantenimiento y la proliferación del epitelio secretor mamario (Moon, 1965; 1969; Tucker, 1964; 1966) y la ingestión de alimento durante la lactancia (Ota y Yokoyama, 1967). Consecuentemente, según se ha observado en diferentes especies, la cantidad de leche producida aumenta directamente en función de la intensidad de la succión (Blaxter, 1961; Edwardson y Eayrs, 1967; Moon, 1969; Ota y Yokoyama, 1967; Reddy y Donker, 1964; Tucker, 1974).

La frecuencia o periodicidad con que las crías succionan es otra de las características de la succión que influye sobre

la secreción láctea.

La frecuencia de succión muestra grandes diferencias entre las especies ya que puede ocurrir desde una vez cada 48 hrs en la musaraña (Martín, 1966) y una vez al día en la coneja (Zarrow y col. 1965), a una vez cada 2 o 3 hrs en la rata (Lincoln y col. 1973), cada hora en la cerda (Braude, 1954) e incluso la succión llega a mantenerse permanentemente por algunos meses en los marsupiales (Blaxter, 1961; Cowie y Tindal, 1971).

Grosvenor y colaboradores observaron en la rata que la frecuencia de succión juega un papel determinante sobre la actividad secretora de la hipófisis, y consecuentemente, en el funcionamiento secretor de la glándula mamaria. Así, cuando las madres son separadas de sus crías por 16 hrs o más la succión ya no estimula la liberación de PRL a la circulación (Grosvenor y Mena, 1971; Mena y col. 1984) y disminuye la tasa de producción de leche (Grosvenor y col. 1970).

Influencia del estímulo de la succión en la finalización del ciclo.

a. Frecuencia de succión.

A medida que transcurre la lactancia cambia la relación de la madre con sus crías. En la rata, su interacción que era cercana y dependiente en las primeras fases del ciclo se torna menos íntima y más independiente a medida que las crías crecen y empiezan a ingerir otro tipo de alimento además de la leche materna. La madre no solo no muestra la actitud acomodada de prin

cipios de la lactancia sino que en la lactancia tardía llega a evitar y a rechazar a sus crías (Lehrman, 1961; Rosenblatt y Lehrman, 1963; Grosvenor y Mena, 1971). En algunas especies como en la rata, el ratón, la oveja, el hombre, estos cambios se reflejan en una disminución en la frecuencia de succión (Bateman, 1957; Blaxter, 1961; Grosvenor y Mena, 1971; Newton, 1961).

Por lo expuesto anteriormente, se ha sugerido que la menor frecuencia de succión que se observa en estas especies, hacia el final del ciclo contribuye a la declinación eventual de la función a través de reducir la actividad secretora de la hipófisis y de la glándula mamaria (Grosvenor y Mena, 1971; 1974; Grosvenor y col. 1970).

b. Estimulación exteroceptiva.

En la rata, paralelamente a la disminución en la frecuencia de succión tiene lugar el desarrollo de un mecanismo alternativo para la liberación de PRL. Dicho mecanismo es activado por estímulos exteroceptivos, inicialmente provenientes de las crías (Grosvenor y Mena, 1971; 1974). A medida que transcurre la lactancia dicha estimulación exteroceptiva incrementa su importancia, de manera que en las etapas finales del ciclo, parece ser capaz de compensar los efectos de la reducción en la frecuencia de succión y de adquirir el papel primordial en estimular la secreción de PRL (Grosvenor y Mena, 1971; 1974).

Sin embargo, en la rata al final de la lactancia, la PRL liberada en respuesta a la estimulación exteroceptiva de sus

crías estimuló la producción de leche solamente cuando las madres fueron tratadas con el bloqueador alfa adrenérgico, fentolamina (Grosvenor y Mena 1973a). Este resultado sugirió que al final de la lactancia la estimulación exteroceptiva proveniente de las propias crías también es capaz de activar mecanismos ad^uversos a la producción láctea, que inhiben el efecto de la PRL, y que son muy probablemente de naturaleza simpática (Grosvenor y Mena, 1973a, 1974).

c. El sistema nervioso simpático: posible mediador en la terminación de la lactancia.

c.1. General.

En todas las especies estudiadas, el sistema nervioso simpático ejerce efectos capaces de antagonizar la lactancia. Su acción inhibidora sobre la evacuación láctea se encuentra ampliamente documentada (consultar revisiones: Lefcourt y Akers, 1983; Mena y col. 1984b; Clapp y Mena, 1982), y parece claramente establecido que la activación de dicho sistema inhibe la acción estimulante de la oxitocina, mientras que la inhibición simpática facilita dicha acción hormonal (Cross, 1961; Findlay y Grosvenor, 1969). La activación del sistema simpático parece también reducir la cantidad de leche producida durante la lactancia. El empleo de agentes simpaticolíticos en la coneja, impidió la reducción aguda en la producción de leche observada al disminuir repentinamente la camada a una sola cría (Mena y col. 1974a); mientras que en la rata, como se mencionó, el bloqueo farmacológico del simpático permitió la manifestación del

efecto estimulante de la PRL sobre la producción láctea, al final de la lactancia (Grosvenor y Mena, 1973a); y también regujo el efecto depresor que sobre la producción láctea poseen dosis farmacológicas de oxitocina (Mena y col., 1974b).

c. 2. Mecanismos de la acción inhibidora del sistema simpático sobre la lactancia.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la inhibición simpática de la secreción y de la evacuación lácteas. Estos mecanismos parecen responder tanto a las catecolaminas circulantes como a la inervación simpática de la glándula mamaria que se encuentra confinada al músculo liso que rodea a los vasos y a los conductos mamarios (Cross, 1961; Findlay y Grosvenor, 1969; Hebb y Linzell, 1966). En la glándula mamaria el sistema vascular es muy profuso (Cowie y Tindal, 1971) y sensible a las catecolaminas (Linzell, 1974). Así se ha observado que la activación del sistema simpático o la administración de catecolaminas provoca una vasoconstricción en la glándula mamaria capaz de reducir tanto el acceso hormonal a la glándula mamaria (Bisset, 1968; Hebb y Linzell, 1951) como, probablemente también, el aporte de los precursores indispensables para la síntesis de la leche (Linzell, 1960; 1974). Asimismo la activación simpática induce la constricción de los conductos mamarios con lo que en particular antagoniza la acción de la oxitocina, impidiendo la salida de la leche (Findlay y Grosvenor, 1969; Grosvenor y col. 1972; Hebb y Linzell, 1966). Por otra parte se ha propuesto el que las catecolaminas inhiben directamente la acción de la oxitocina sobre el mioepitelio glandular

(Chan, 1965; Houvenaghel, 1969; Moore y Zarrow, 1965); y existen evidencias indirectas que sugieren también un antagonismo directo a nivel del epitelio secretor, entre la acción de las catecolaminas y la de la PRL (Mena y col. 1982b; Mena y col. 1974b).

d: Posible activación del sistema simpático durante la succión.

Como se señaló anteriormente, es posible que hacia el final de la lactancia, en la rata, la estimulación exteroceptiva proveniente de las crías active al sistema nervioso simpático, y consecuentemente influya sobre la terminación de la lactancia (Grosvenor y Mena, 1973a; 1974). Por otra parte, en esta especie la estimulación mecánica de las glándulas mamarias (Grosvenor y Mena, 1979) y la estimulación eléctrica de un nervio mamario (Mena y col. 1979; Clapp y col. 1982; Clapp y Mena, 1982), estímulo que simula al de la succión en cuanto a ser capaz de inducir la secreción de PRL (Mena y col. 1980) y de oxitocina (Mena y col. 1978), provocan la activación refleja del sistema nervioso simpático. Asimismo recientemente hemos podido observar en ratas con- cientes (Mena y col. 1984b) que el estímulo de la succión provoca la elevación de las catecolaminas plasmáticas así como una pilo- erección ostensiva. Ambos efectos indican que en la rata lactan- te, la succión provoca la activación del sistema simpático adre- nal y sugieren la posibilidad de que este sistema participe en la regulación fisiológica de la evacuación de la leche; de manera que la interacción entre la acción estimulante de la oxitocina y el efecto inhibitor de las catecolaminas liberadas por la suc- ción determinarían la magnitud y la dinámica de la evacuación lac- tea en la rata (Grosvenor y Mena, 1979; Mena y col. 1979; Clapp

y Mena, 1982; Mena y col. 1984). Una situación similar podría ocurrir en los rumiantes donde se ha observado la activación simpática en respuesta al estímulo de la ordeña (Barowicz, 1979 ; Ewy y Barowicz, 1981) y a la estimulación, por diversos medios de receptores en la glándula mamaria (Kuanyshbekova, 1976; Grachev, 1949; Cochrane, 1949); así como la existencia de un control eferente simpático sobre la glándula mamaria capaz tanto de inhibir como de facilitar la evacuación láctea (Peeters y col. 1973; Peeters y Debruycker, 1975).

En su conjunto, los estudios mencionados, parecen indicar que la succión no solamente estimula la secreción de hormonas que favorecen la lactancia, sino también puede activar influencias que la inhiben. Un predominio del efecto inhibitor al final del ciclo podría ser importante en la terminación de la función.

Diferencias Entre las Especies en Relación a la Regulación de la Terminación de la Lactancia

Los mecanismos responsables de la terminación de la lactancia parecen diferir entre las especies. En la rata (Grosvenor y Mena, 1971), la mujer (Cowie y col. 1980), la oveja (Cowie y Tindal, 1971), etc, como se mencionó, esta regulación se ha explicado en términos de la disminución en la frecuencia de succión que ocurre hacia el final del ciclo asociada al mayor desarrollo alcanzado por la cría que le confiere una independencia gradual de la leche materna como único alimento. Asimismo en la rata (Grosvenor y Mena, 1973a, 1974) se ha involucrado la

participación de estímulos exteroceptivos, provenientes de las drías, capaces además de liberar a la PRL, de inhibir su efecto sobre la glándula mamaria.

En contraposición a estas especies, en algunos rumiantes domésticos la ordeña ha sustituido a la succión y ésta es aplicada con una periodicidad constante (dos veces al día) a lo largo del ciclo; a pesar de lo cual la secreción de leche decae en forma lenta y gradual (Tucker, 1974). De manera similar a estas especies, en la coneja el estímulo natural de la succión mantiene constante su frecuencia (una vez al día) a lo largo de la lactancia (Zarrow y col. 1965). Estas observaciones por tanto indican diferencias interespecíficas en la regulación del ciclo.

En los rumiantes.

Por lo que respecta a los rumiantes, la regulación de la producción de leche parece involucrar una multiplicidad de factores. Por una parte en la secreción de la PRL participan, además de la ordeña, estímulos exteroceptivos (Johke, 1969) e influencias ambientales (Shams y Reinhardt, 1974; Buttle, 1974; Pelletier, 1973; Hart, 1975; Wetteman y Tucker, 1974). Si bien dicha hormona parece ser esencial para la secreción de leche en el período cercano al parto (Schams, 1972) no lo es tanto en la lactancia establecida (Hart, 1973); durante la cual parece ser de mayor importancia la participación de la hormona de crecimiento (GH) (Machlin, 1973; Cowie y col. 1980). Por otra parte, como se mencionó anteriormente, en los rumiantes la lac

tancia posee un alto grado de independencia con respecto a los impulsos aferentes generados por la succión u ordeña. Tanto la secreción como la evacuación lácteas pueden mantenerse normales en glándulas denervadas y transplantadas al cuello (ver pgs. 16-17) siempre que se les ordeña, es decir, se mantenga su vaciamiento. Esto ha permitido considerar en estas especies al vaciamiento glandular como un factor determinante en la regulación de la función. En dicho efecto se han involucrado tanto mecanismos periféricos como locales de regulación. Con respecto a los primeros se ha propuesto (Denamur y Martinet, 1960; Hart y Linzell, 1977) que después de la ordeña tiene lugar un aumento en la toma de precursores para la síntesis de leche por la glándula mamaria, la cual genera un déficit metabólico capaz de actuar como estímulo sobre el sistema hipotálamo-hipofisiario para la secreción de las hormonas del complejo galactopoiético. En este sentido si bien la secreción de PRL parece depender del estímulo táctil durante la ordeña (Hart y Linzell, 1977) no es el caso para la GH a juzgar por la gran variabilidad de sus niveles circulantes en la respuesta a la ordeña tanto de glándulas intactas como denervadas (Hart y Linzell, 1977), asimismo la GH puede ser liberada en respuesta a estímulos metabólicos (Hertelendy y Kipnis, 1973; Reynaert y col. 1975; Cowie y col. 1980).

Por lo que respecta a un mecanismo local de regulación en respuesta al vaciamiento glandular, se observó en la cabra que la acumulación de leche dentro de la glándula por 24 hrs, redu-

jo tanto el flujo sanguíneo a dicha glándula como su captación de glucosa y de acetato, su consumo de O_2 y su tasa de producción de leche (Fleet y Peaker, 1978). Esta disminución en la tasa de secreción de leche por ausencia de la ordeña, se observó también en una glándula denervada transplantada al cuello a pesar de que la otra glándula, mantenida intacta, continuara siendo ordeñada. Dado que ambas glándulas estuvieron sometidas a un mismo ambiente hormonal, la disminución en la actividad metabólica en la glándula denervada se interpretó como resultado de una acción inhibitoria local asociada a la ausencia del vaciamiento glandular (Fleet y Peaker, 1978).

En relación a los mecanismos que mediarían dicha regulación local se han propuesto tanto mecanismos físicos, asociados al aumento en la presión intra-alveolar (Fleet y Peaker, 1978), como químicos. Estos últimos incluirían tanto la secreción de posibles factores en la leche capaces de inhibir directamente la actividad metabólica glandular (Levy, 1964; Linzell y Peaker, 1971c; Sala y col. 1972) como la secreción de sustancias vasoactivas capaces de regular el flujo sanguíneo mamario y de esta manera modificar el aporte y la captación de los precursores para la síntesis de la leche (Hanwell y Linzell, 1973c). En este sentido es importante señalar que una disminución en la incorporación de glucosa, por ejemplo, asociada quizá a un menor flujo sanguíneo, posee un gran significado cuando se consideran cambios en la producción de leche. La glucosa se requiere para la síntesis de la lactosa (Annison y Linzell, 1964; Watkins y Hassid, 1962; Linzell, 1974) y esta a su vez determina la secreción de

la fase acuosa de la leche (Hardwick y col. 1961; Linzell y Peaker, 1971b, c); dado que el agua constituye el 90% de la leche (Linzell y Peaker, 1971b; Peaker, 1978) modificaciones en la síntesis de la lactosa y/o en la permeabilidad de la vía de paso, entre el plasma y la leche, que se establece entre las células del epitelio secretor y que participa en la secreción de la fase acuosa (ver pgs. 5-7 y 11-12), traerían cambios claros y marcados en el volumen de leche producida.

De tal manera se ha considerado en estas especies que el efecto de la distensión alveolar crónica por la leche acumulada, podría alterar gradualmente la actividad secretora y la permeabilidad del epitelio alveolar reduciéndose así el volumen de leche producida hacia el final de la lactancia (Linzell y Peaker, 1971b; Fleet y Linzell, 1978; Peaker, 1980).

De acuerdo a lo antes mencionado, la regulación de la magnitud y duración del ciclo de la lactancia en los rumiantes podría explicarse en base a una secreción hormonal variable en respuesta a estímulos de diverso tipo: ordeña, estímulos exteroceptivos, ambientales y metabólicos. Así como a través de una regulación local de la actividad metabólica glandular.

En la coneja.

El caso de la coneja es particular dentro de la regulación neuroendócrina de la lactancia, ya que si bien es similar al de los rumiantes en cuanto a que la frecuencia de succión se mantiene constante a través del ciclo, a diferencia de todas las especies mencionadas la succión constituye el único estímulo co

nocido capaz de influir fisiológicamente sobre el mantenimiento y la regulación de la secreción de leche. Además en esta especie la PRL constituye el único componente del complejo hormonal galactopoiético que es necesario y suficiente para una producción normal de leche (Cowie y col. 1969).

Dada la importancia de la PRL en esta especie, la disminución y eventual terminación de la lactancia se ha explicado en términos de una menor secreción de la hormona en respuesta a la succión al final del ciclo (consultar la sección Regulación de la Lactancia, pg. 3).

La regulación de la secreción de leche en la coneja es el motivo de esta tesis, por tanto se discute ampliamente y se analiza experimentalmente en las secciones subsiguientes. Al final de la tesis se intenta presentar un modelo de la regulación de la secreción de leche en la coneja a través de integrar, dentro de un esquema, los mecanismos que se han propuesto, en ésta y en otras especies, para la regulación del funcionamiento de la glándula mamaria durante la lactancia.

OBJETIVO DE LA TESIS

Las características de la lactancia, particularmente la frecuencia de amamantamiento, difieren considerablemente entre las especies y como se señaló anteriormente, en la rata y en la coneja la diferencia en dicha frecuencia es muy acentuada, estando en la mayoría de las otras especies en una posición intermedia.

nocido capaz de influir fisiológicamente sobre el mantenimiento y la regulación de la secreción de leche. Además en esta especie la PRL constituye el único componente del complejo hormonal galactopoiético que es necesario y suficiente para una producción normal de leche (Cowie y col. 1969).

Dada la importancia de la PRL en esta especie, la disminución y eventual terminación de la lactancia se ha explicado en términos de una menor secreción de la hormona en respuesta a la succión al final del ciclo (consultar la sección Regulación de la Lactancia, pg. 3).

La regulación de la secreción de leche en la coneja es el motivo de esta tesis, por tanto se discute ampliamente y se analiza experimentalmente en las secciones subsiguientes. Al final de la tesis se intenta presentar un modelo de la regulación de la secreción de leche en la coneja a través de integrar, dentro de un esquema, los mecanismos que se han propuesto, en ésta y en otras especies, para la regulación del funcionamiento de la glándula mamaria durante la lactancia.

OBJETIVO DE LA TESIS

Las características de la lactancia, particularmente la frecuencia de amamantamiento, difieren considerablemente entre las especies y como se señaló anteriormente, en la rata y en la coneja la diferencia en dicha frecuencia es muy acentuada, estando en la mayoría de las otras especies en una posición intermedia.

Dado que a diferencia de lo observado en otras especies, en la coneja lactante el estímulo de la succión parece constituir la única fuente de estimulación aferente capaz de regular el funcionamiento de los mecanismos neuroendócrinos de la lactancia, aunado al hecho de que la frecuencia de aplicación de este estímulo es baja, además de ser absolutamente constante a lo largo del ciclo; se consideró importante investigar la manera en que una regulación aferente de tal naturaleza podía introducir información significativa, dentro del sistema respectivo, capaz de establecer ajustes funcionales acordes a los requerimientos fisiológicos de la cría. Así, la ausencia de mecanismos inhibitorios conocidos en esta especie, capaces de regular la función en cuestión nos llevó a introducir variaciones experimentales en la condición natural con el propósito de determinar si alteraciones cuantitativas y cualitativas del estímulo aferente provocarían alteraciones funcionales de la lactancia. En la presente tesis se describen los resultados de estos experimentos.

LA SECRECIÓN LÁCTEA EN LA CONEJA

Características Generales

La secreción láctea en la coneja puede ocurrir por más de ocho semanas de las cuales durante los primeros 30 a 35 días las crías dependen exclusivamente de la leche materna para su desarrollo normal. Durante este período (30-35 días) se obser

Dado que a diferencia de lo observado en otras especies, en la coneja lactante el estímulo de la succión parece constituir la única fuente de estimulación aferente capaz de regular el funcionamiento de los mecanismos neuroendócrinos de la lactancia, aunado al hecho de que la frecuencia de aplicación de este estímulo es baja, además de ser absolutamente constante a lo largo del ciclo; se consideró importante investigar la manera en que una regulación aferente de tal naturaleza podía introducir información significativa, dentro del sistema respectivo, capaz de establecer ajustes funcionales acordes a los requerimientos fisiológicos de la cría. Así, la ausencia de mecanismos inhibitorios conocidos en esta especie, capaces de regular la función en cuestión nos llevó a introducir variaciones experimentales en la condición natural con el propósito de determinar si alteraciones cuantitativas y cualitativas del estímulo aferente provocarían alteraciones funcionales de la lactancia. En la presente tesis se describen los resultados de estos experimentos.

LA SECRECIÓN LÁCTEA EN LA CONEJA

Características Generales

La secreción láctea en la coneja puede ocurrir por más de ocho semanas de las cuales durante los primeros 30 a 35 días las crías dependen exclusivamente de la leche materna para su desarrollo normal. Durante este período (30-35 días) se obser

va una fase inicial, inmediata al parto, caracterizada por un incremento progresivo en la producción láctea, denominada lactancia temprana (representada por la producción láctea del día 10 post partum (pp)). En la fase siguiente o fase intermedia los niveles de producción se estabilizan (representada por la producción del día 20 pp) y finalmente una fase de declinación en la producción de leche o lactancia tardía (producción del día 30 pp) (Cowie, 1969b).

A lo largo de toda la lactancia la succión ocurre una vez al día durante 3 a 5 minutos (Zarrow y col., 1965; Lincoln, 1974). Este período es suficiente para que las crías obtengan a través de la oxitocina liberada, la cantidad de leche necesaria para su desarrollo y proporcionen la suficiente estimulación mamaria para liberar a la PRL responsable de una secreción láctea normal. Esta hormona, como ya se mencionó, constituye el único requerimiento hormonal necesario para restituir la función en animales hipofisectomizados (Cowie y col. 1969), así como para la síntesis de diversos componentes de la leche (Delouis y Combaud, 1977; Mayer, 1978). El estímulo de la succión, a pesar de su brevedad y frecuencia constante, y la secreción de PRL a que da lugar, parecen constituir por consiguiente la principal, si no es que la única, fuente de regulación neuroendócrina durante la lactancia en la coneja.

Regulación de la Secreción Láctea

Como posible mecanismo para explicar la regulación de las

diferentes fases de la producción láctea que componen la curva de la lactancia en la coneja, se ha propuesto el que la succión provoque una secreción variable de PRL, mayor en la fase inicial y menor en la fase final del ciclo (Cowie, 1969b; Fuchs y col. 1984; Gachev, 1963; Linzell y col. 1975; McNeilly y Friesen, 1978a). Dada la importancia de la PRL en esta especie la disminución en su secreción podría explicar los cambios en la composición de la leche observados durante la lactancia tardía, capaces de revertirse mediante la administración de PRL (Cowie 1969b; Linzell y col. 1975). Esta hipótesis estaría apoyada también por el hecho de que la administración de PRL en la coneja es capaz de estimular la producción de leche solo al final de la lactancia, ya que en este período, a diferencia de las etapas iniciales del ciclo podría no existir la suficiente PRL para estimular la función (Cowie, 1969b; Gachev, 1963; Linzell y col. 1975). Recientemente Fuchs y colaboradores (1984) mostraron que la succión provoca una liberación máxima de PRL a la circulación en el día 5 pp y marcadamente menor a partir del día 25 pp. Asimismo el tiempo que los niveles circulantes de PRL permanecen elevados después de un período de succión es mayor al principio (2-3 hrs) que al final (30-60 min) de la lactancia (Fuchs y col. 1984; McNeilly y Friesen, 1978a).

Estos resultados sugieren que una regulación central de la secreción de PRL constituye el principal mecanismo que determina la magnitud y duración del ciclo de la lactancia en la coneja, aunque se ignoran tanto los mecanismos involucrados como

la razón por la cual el estímulo constante de la succión disminuye su efectividad para liberar la hormona al final del ciclo. Por otra parte, es posible también que en la regulación del ciclo participen mecanismos periféricos capaces de regular el efecto de la PRL sobre la glándula mamaria. En relación a esta posibilidad, en el trabajo ya referido, Mena y colaboradores (1974a) observaron que cuando se disminuía la succión y evacuación de la leche a sólo una de las glándulas mamarias, la producción láctea de esa glándula se reducía agudamente. Dicha reducción pudo ser revertida mediante la administración de PRL o del bloqueador β adrenérgico, propranolol; y tanto la magnitud de la depresión como la capacidad de revertirla fueron mayores al principio que al final de la lactancia. Estos resultados sugirieron por una parte la posibilidad de inducir la activación del sistema nervioso simpático en esta especie a partir de receptores mamarios, probablemente activados a consecuencia del estado turgente de las glándulas mamarias que no fueron evacuadas; así como, el que dicha activación simpática interfiere con la acción estimulante de la PRL sobre la secreción de leche. Por otra parte, estos resultados permitieron proponer que en la coneja la glándula mamaria posee una responsividad funcional que disminuye a través del ciclo y que es determinante para la acción de factores tanto hormonales, como locales y neurales (Mena y col. 1974a).

De tal forma, es posible considerar que en la coneja tanto la secreción como la acción trófica de la PRL sobre la glándula

mamaria pueden variar en condiciones fisiológicas a través de la lactancia. Como parte de una serie experimental hemos analizado algunos de los factores que en esta especie pueden influir sobre la magnitud y duración del ciclo y como tal determinamos inicialmente las características de latencia, intensidad y duración del efecto galactopoiético de la PRL y sus posibles variaciones en diferentes fases de la lactancia (Mena y col. 1982a).

Latencia, magnitud y duración del efecto estimulante de la PRL sobre la secreción de leche a través de la lactancia, en conejas tratadas o no con bromocriptina.

Para analizar si el efecto galactopoiético de la PRL se modificaba a lo largo de la lactancia medimos, a principios y a finales del ciclo, la latencia, la magnitud y la duración del efecto de la PRL exógena sobre la producción láctea en conejas, cuya secreción endógena de PRL se bloqueó por medio de la administración de la bromocriptina (Mena y col. 1982a).

Se utilizaron conejas Nueva Zelanda Blanca primíparas con camadas de seis a ocho crías. A partir de los días 7 o 27 pp las crías fueron separadas de la madre para solamente volverse a reunir para un período diario de succión de 5 minutos. La producción láctea se determinó mediante la diferencia en peso de la camada antes y después de la succión diaria. Con el propósito de asegurar la evacuación total de las glándulas, durante el período de succión la madre fué sujeta manualmente en decúbito dorsal e inyectada endovenosamente con 500 mU de oxi

tocina. Este procedimiento no interfiere con la ganancia en peso de la camada observada en condiciones naturales (Zarrow y col 1965).

A un grupo de conejas en el día 11 pp (lactancia temprana) y a otro en el día 31 pp (lactancia tardía) se les inyectó la bromocriptina (1mg s.c.) 30 minutos antes de la succión diaria ya sea sola, o bien, seguida de la administración de PRL ovina (3mg s.c.) 8 hrs después de dicha succión. Los grupos de animales testigo no fueron inyectados.

Con el objeto de precisar tanto la latencia como la magnitud y duración de los efectos de la PRL y de la bromocriptina, se determinó la producción láctea a intervalos de 8 hrs durante 3 días consecutivos. De acuerdo al método mencionado estas determinaciones se hicieron a través de aplicar succiones adicionales a la succión diaria a intervalos de 8 hrs. Dado que el aumentar la frecuencia de succión modifica la producción diaria de leche (Mena y col. 1981a) cada grupo de conejas estuvo constituido por tres subgrupos donde cada uno de los cuales fué succionado adicionalmente solo uno de los tres días experimentales.

Los resultados se presentan en la figura 1. En ella se muestra la producción láctea obtenida durante la succión diaria (cuyo valor corresponde directamente al punto donde se marca el día de la lactancia en las abcisas) así como las mediciones que a intervalos de 8 hrs fueron obtenidos mediante la aplicación de dos succiones adicionales durante el día.

Como se puede observar, al principio de la lactancia la producción láctea en el grupo testigo (zonas ralladas cuyos lí

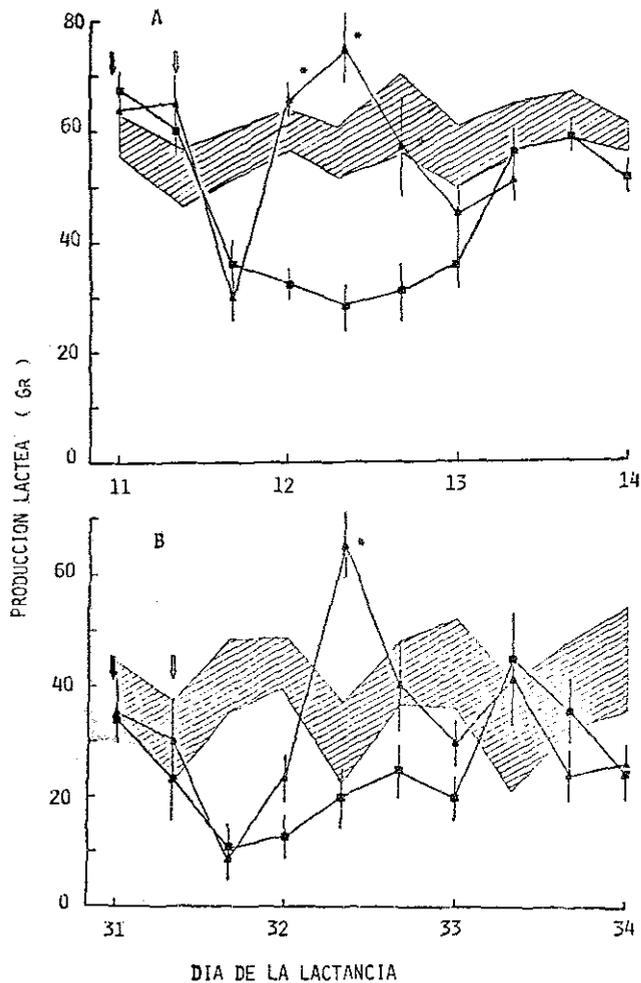


Fig. 1. Efecto de la bromocriptina sola (■) o de bromocriptina y prolactina (▲) sobre la producción láctea determinada a intervalos de 8 hrs a principios (A) y a finales (B) de la lactancia. La bromocriptina (1mg s.c.) fué administrada 30 min antes de la succión en los días 11 o 31 pp (flecha negra) y la prolactina (3mg s.c.) 8½ hrs después (flecha blanca). Los valores representan los promedios \pm EE y las zonas ralladas los EE del grupo testigo. Cada grupo estuvo constituido por 12 conejas de las cuales grupos de 4 fueron succionadas a intervalos de 8 hrs solo uno de los 3 días experimentales. El nivel de significancia *p 0.05 fué tomado con respecto a la producción láctea del grupo tratado solo con bromocriptina. (Figura tomada de Mena y col. 1982a).

mites señalan los errores estandarizados) fué bastante constante a lo largo de los 3 días experimentales y mayor a la observada durante la lactancia tardía; en ésta fase final, la producción del primer período de 8 hrs fué menor que la de los dos períodos siguientes.

La bromocriptina administrada 30 min antes de la succión en los días 11 o 31 pp no modificó la producción láctea durante las primeras ocho horas siguientes a su administración, pero la redujo significativamente ($p < 0.05$), con respecto al valor testigo, a partir del segundo período de ocho horas. Esta depresión se mantuvo hasta el final del segundo día experimental y fué ligeramente menor al final que en la fase inicial del ciclo. Así, tanto a principios como a finales de la lactancia, la bromocriptina deprimió la producción de leche con una latencia de 8 a 16 hrs, durante aproximadamente 40 hrs.

La PRL administrada $8\frac{1}{2}$ hrs después de la bromocriptina empezó a contrarrestar sus efectos después de las siguientes 8 a 16 hrs de su administración, a partir de las cuales la producción láctea se incrementó hasta un nivel igual o superior al observado en el grupo testigo. Sin embargo, mientras que al principio de la lactancia la producción láctea, observada 16 hrs después de la administración de PRL, fué igual a la del grupo testigo; al final del ciclo dicha producción no fué significativamente diferente a la del grupo tratado solo con bromocriptina. Asimismo, la producción de leche se mantuvo elevada por más tiempo en respuesta a la PRL al principio que al final de la lactancia. En la figura 2 se esquematizan la latencia y

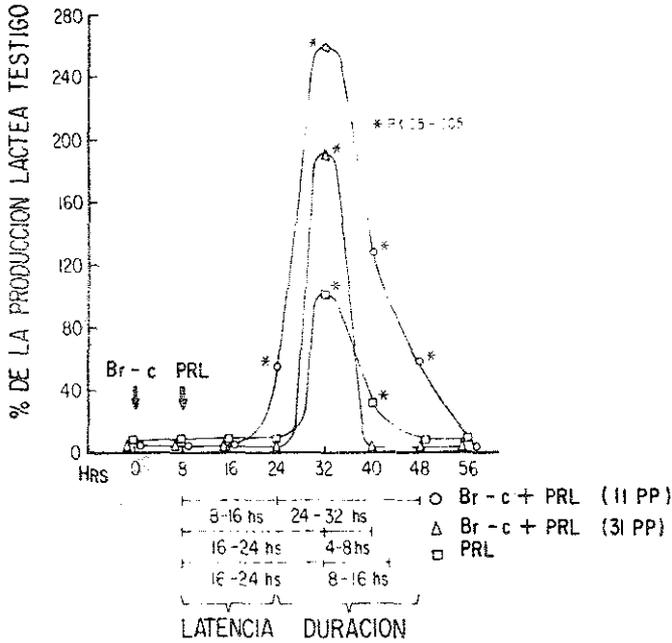


Fig. 2. Representación gráfica de la latencia, magnitud y duración del efecto estimulante de la prolactina (PRL) sobre la producción láctea en conejas pretratadas con bromocriptina (Br-c) al principio de la lactancia, así como, pretratadas o no con bromocriptina al final del ciclo. La producción láctea está expresada como porcentaje del valor respectivo en el grupo testigo correspondiente: conejas tratadas o no únicamente con bromocriptina. La significancia se tomó con respecto al valor testigo.

duración del efecto estimulante de la PRL sobre la producción láctea tanto durante la fase temprana como la tardía del ciclo. Así, la PRL en la lactancia temprana estimuló la producción de leche con una latencia de 8 a 16 hrs durante 24 a 32 hrs (Figs. 1 y 2); mientras que al final del ciclo su latencia fué mayor (16 a 24 hrs) y menor la duración (4 a 8 hrs) de su efecto.

La administración de PRL en ausencia de bromocriptina en un grupo de conejas al final de la lactancia, incrementó la producción de leche con una dinámica similar a la ya mencionada (Fig. 2) y confirmó observaciones previas, en la coneja, que señalan que en condiciones fisiológicas la PRL exógena es galactopoética al final de la lactancia (Cowie, 1969b; Gachev, 1963; Linzell y col. 1975).

La administración de bromocriptina reduce en pocos minutos los niveles circulantes de PRL en la coneja (McNeilly y Friesen, 1978b); este efecto casi-inmediato contrasta con la latencia tan prolongada (8 a 16 hrs) que muestra la droga para deprimir la producción láctea. Es posible que esta diferencia corresponda a la latencia de acción de la PRL endógena cuya secreción fué inhibida por la bromocriptina; es decir, la droga bloquea inmediatamente la secreción de PRL que estimularía la producción de leche 8 a 16 hrs después. Por otra parte, esta latencia propuesta para la PRL endógena coincide con la observada para la PRL exógena (8 a 16 hrs) al principio de la lactancia; y además es una latencia similar a la descrita para la PRL en la rata (Grosvenor y Mena, 1973b), a pesar de las grandes diferencias que, desde el punto de vista de la neuroendocrinología

gía de la lactancia, existen entre ambas especies. No se conocen los mecanismos responsables de la latencia tan prolongada para el efecto trófico de la PRL; es posible que en ella participe el tiempo considerable que requieren las reacciones bioquímicas glandulares para la síntesis de la leche. Se ha observado en la coneja que la PRL aumenta marcadamente la concentración de la lactosa y de la caseína en la leche 24 hrs después de su administración (Gachev, 1963; 1968; 1970); asimismo en glándulas mamarias de conejas, en cultivo, la acumulación de RNA mensajero para la caseína tiene lugar 6 a 12 hrs después de la adición de PRL (Matusik y Rosen, 1978). Por otra parte en la rata la PRL induce la actividad de ciertas enzimas involucradas en la síntesis de los triglicéridos de la leche hasta 48 hrs después de su administración. (Zinder y col. 1974).

La duración de 24 a 32 hrs del efecto galactopoiético de la PRL en la coneja permite entender el que en esta especie un solo período diario de secreción de la hormona sea suficiente para mantener una lactancia normal. Al final de la lactancia, sin embargo, la intensidad y la duración del efecto de la PRL disminuye (4 a 8 hrs) y su latencia se alarga (16 a 24 hrs). Estos cambios pueden explicar el porqué en el estudio presente la producción láctea del grupo testigo de finales de la lactancia disminuyó durante el período de ocho horas que siguió a la succión diaria, ya que en dicho período dejaría de tener efecto la PRL liberada por la succión diaria del día anterior.

Los resultados de este trabajo muestran que el efecto galactopoiético de la PRL se reduce, aumentando su latencia y a-

cortando su duración, al final de la lactancia; de esta manera coinciden con las observaciones previas (Mena y col. 1974a) en torno a una menor responsividad mamaria hacia el final del ciclo y sugieren la posible participación de mecanismos de regulación que disminuyen la respuesta de la glándula a la acción hormonal. Es posible entonces considerar que la declinación de la producción láctea en la coneja es un fenómeno complejo en el que participan tanto mecanismos de regulación central sobre la secreción de PRL que se manifiestan por una menor secreción de la hormona en respuesta a la succión (Fuchs y col 1984; McNeilly y Friesen, 1978a); como mecanismos periféricos que pueden determinar una disminución de su acción hormonal galactopoiética sobre el efector (Mena y col. 1974a; 1981a; 1982a).

En la siguiente serie de experimentos que se llevaron a cabo se introdujeron variaciones en la frecuencia normal de succión y se determinó la importancia de la ingestión de alimento sobre la secreción láctea durante un ciclo normal.

Efecto de aumentar la frecuencia de succión sobre la secreción láctea y análisis de la ingestión de alimento, a través de la lactancia en la coneja.

Dado que en la coneja, la succión es el único estímulo conocido capaz de inducir la liberación de PRL y, que por lo previamente mencionado, hacia el final del ciclo parece disminuir tanto la cantidad de PRL disponible como su efecto galactopoiético, se intentó determinar inicialmente si aumentos en la frecuencia de succión podrían incrementar la producción de

leche particularmente al final de la lactancia. Por otra parte dado que la secreción láctea depende directamente de la disponibilidad de los precursores para la síntesis de la leche presentes a través de la dieta (Mena y col. 1981b) cabía la posibilidad de que una menor ingestión de alimento por los animales al final del ciclo contribuyese en mayor o menor grado a la declinación en la producción de leche. Por consiguiente se determinó la ingestión de alimento tanto a principios como a finales de la lactancia y se estableció la correlación entre la ingesta y la leche producida (Mena y col. 1981a).

Las condiciones de los animales así como el método para la determinación de la producción láctea fueron los mismos que se emplearon en el estudio anterior. La producción de leche se determinó diariamente, durante los cuatro días previos y posteriores al día del experimento. En el día experimental, que en un grupo de conejas correspondió al día 10 pp y a otro al día 30 pp, se aplicaron con 8 hrs de intervalo una o dos succiones adicionales a la succión diaria. Los grupos de animales testigo solo recibieron las inyecciones de oxitocina que los grupos experimentales recibían para evacuar completamente las glándulas, sin las succiones adicionales correspondientes. La ingestión de alimento se determinó al finalizar cada succión en los grupos que recibieron dos succiones adicionales.

Los resultados se muestran en el cuadro I. Al principio de la lactancia, en los tres grupos, la producción durante el período inicial de 4 días mostró el incremento diario característico de esta fase. Posteriormente, en el grupo testigo, la

CUADRO 1. Efecto de las succiones adicionales en el día 10 ó en el día 30 sobre la producción láctea en la coneja.

No. de Conejas	Producción de leche (gr)								
	Día 6	Día 9	Ganancia (pérdida)/día (Días 6-9)	Día 10	Ganancia (pérdida)/día (Día 10)	Día 11	Día 14	Ganancia (pérdida) /día (Días 11 - 13)	
Lactancia Temprana									
Testigo	8	151.3	187.3	+ 12.0 ± 2.7	191.6	+ 4.3 ± 5.3	190.6	187.6	-1.0 ± 4.6
Una succión adicional	6	135.2	167.3	+ 10.7 ± 4.6	208.5	+ 41.3 ± 10.8*	211.2	219.0	+ 2.6 ± 3.1
Dos succiones adicionales.	5	117.2	168.0	+ 16.9 ± 2.3	169.6	+ 1.6 ± 3.7	169.8	171.3	+ 0.5 ± 8.8
No. de Conejas	Producción de leche (gr)								
	Día 26	Día 29	Ganancia (pérdida)/día (Días 26-29)	Día 30	Ganancia (pérdida)/día (Día 30)	Día 31	Día 34	Ganancia (pérdida) /día (Días 31 - 33)	
Lactancia Tardía									
Testigo	11	133.0	111.7	-7.1 ± 2.5	98.8	-12.9 ± 5.8	96.9	91.2	-1.9 ± 1.7
Una succión adicional	11	137.8	123.1	-4.9 ± 3.4	100.9	-22.2 ± 4.1*			
Dos succiones adicionales	5	160.4	152.7	-2.4 ± 5.2	116.4	-36.3 ± 6.4*	100.6	81.7	-6.5 ± 3.8

La succión adicional fue aplicada 8h después de la succión diaria; las dos succiones adicionales fueron aplicadas 8 y 16 h después de la succión diaria

Los valores representan los promedios ± EE

* Significativamente diferente (P < 0.05) con respecto al promedio de la producción láctea de los 4 días anteriores

(Tabla tomada de Mena y col., 1981)

producción láctea se estabilizó a partir del día 10; en contraste, la aplicación de una succión adicional provocó un aumento significativo ($p < 0.05$) en la producción de leche de ese día en relación al promedio del incremento diario observado en los 4 días previos (41.3 ± 10.8 vs. 10.7 ± 4.6 grs) y en los 4 días posteriores (41.3 ± 10.8 vs. 2.3 ± 3.1 grs) así como con respecto al observado en el mismo día en el grupo testigo (41.3 ± 10.8 vs. 4.3 ± 5.3 grs). La aplicación de una segunda succión adicional bloqueó el aumento inducido por la succión anterior, de manera que la producción láctea de ese día mostró un incremento menor al observado durante los 4 días previos (1.6 ± 3.7 vs. 16.9 ± 2.3 grs) e igual al de los 4 días posteriores (1.6 ± 3.7 vs. 0.5 ± 8.8 grs); así como también similar al valor correspondiente del grupo testigo, sin succiones adicionales (1.6 ± 3.7 vs. 4.3 ± 5.3 grs).

Al final de la lactancia se observó la declinación característica en la producción láctea diaria en todas las mediciones testigo. En esta fase del ciclo, la aplicación de una succión adicional a la succión diaria, no solo no aumentó la producción láctea de ese día sino que la deprimió (-22.2 ± 4.1) en un grado significativamente mayor ($p < 0.05$) a la disminución promedio observada durante los 4 días previos (-4.9 ± 3.4) y con respecto a la observada en el grupo testigo (-12.9 ± 3.8). La aplicación de 2 succiones adicionales deprimió la producción láctea (-36.3 ± 6.4) aún más ($p < 0.05$) que cuando se aplicó solamente una succión adicional.

En el cuadro II se presentan las mediciones de la inges-

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

CUADRO II. Ingestión de alimento (A:g), producción láctea (L:g) y cociente entre los gramos de alimento ingerido y los gramos de leche producida (A/L) medidos en conejas a intervalos de 8 h en los días 10 y 30 de la lactancia.

	0 - 8 h			8 - 16 h			16-24 h			Total 0 - 24 h		
	A	L	A/L	A	L	A/L	A	L	A/L	A	L	A/L
Día 10	119.8 +7.5	52.6 +5.0		139.9 +13.5	57.0 +3.7		96.9 +9.1	60.0 +2.0		356.6 +25.0	169.6 +9.3	
		2.3 +0.3			2.5 +0.3			1.6 +0.1				2.1 +0.2
Día 30	164.4 +12.7	28.6 +9.0		161.2 +14.7	42.4 +5.6		63.0 +2.0	45.4 +7.7		388.6 +19.9	116.4 +18.0	
		5.7* +2.5			3.8 +0.7			1.4 +0.1				3.3* +0.1

Los valores representan los promedios \pm EE. Cinco conejas en cada grupo

* Significativamente mayor ($p < 0.05$) que los cocientes respectivos en el día 10.
 (Tabla tomada de Mens y col., 1983).

ción de alimento y de la producción láctea del día 10 y del día 31 pp determinadas a intervalos de 8 hrs en las conejas que recibieron 2 succiones adicionales a la succión diaria. Como puede observarse, la ingestión total de alimento al cabo del día fué comparable a finales (388.6±19.9 grs) y a principios (356.0±25.0 grs) del ciclo, en contraposición a la producción láctea diaria que fué mayor en el día 10 pp (169.6±9.3 grs) que en el día 30 pp (116.4±18.0). En ambas fases de la lactancia la ingestión de alimento fué menor en el último período de 8 hrs del día. Como se observó previamente (Mena y col. 1982a), mientras la producción láctea en el día 10 pp fué similar en los 3 períodos de 8 hrs, en el día 30 pp la producción de las primeras 8 hrs fué marcadamente menor (29 grs) que la de los 2 períodos subsiguientes (42 y 45 grs). De manera que al final de la lactancia se observaron coincidiendo, en el primer período de 8 hrs, la menor producción de leche y la mayor ingestión de alimento del día. Asimismo, la cantidad de alimento ingerido por gramo de leche producida (A/L) fué significativamente mayor ($p < 0.05$), durante los primeros 2 períodos de 8 hrs del día, al final que al principio del ciclo.

En un estudio reciente Mena y colaboradores (1981b) observaron que la privación de alimento en la coneja reducía la secreción de leche dentro de un plazo corto; de acuerdo con este resultado era posible considerar que en esta especie la producción láctea depende del aporte constante de precursores para la síntesis de la leche presentes en la dieta y que éstos funcionan por tanto como reguladores casi inmediatos de la can-

tividad de leche producida. Los resultados del estudio presente permiten considerar que la disminución en la producción láctea al final de la lactancia no está influida por una disminución en la ingestión de alimento; ya que muestran, en dicha fase del ciclo, una ingestión similar o mayor a la de principios de la lactancia coincidiendo con una menor producción láctea.

Por otra parte, en el trabajo referido (Mena y col. 1981b) la administración de PRL pudo compensar el efecto depresor de la privación de alimento únicamente al final del ciclo; esto aunado a las evidencias antes mencionadas (pgs. 31-34), apunta también hacia una disminución en la secreción de la prolactina y/o en la magnitud de su efecto como causa principal de la declinación y terminación de la lactancia.

El aumento en la producción diaria de leche en respuesta a una succión adicional al principio de la lactancia podría explicarse a través de la liberación adicional de PRL inducida por dicha succión. Sin embargo como se mostró previamente, la PRL tiene una latencia tal que aún si fuese liberada por la succión adicional, no se manifestaría su efecto sino hasta 8 a 16 hrs después. Asimismo, en la coneja la administración de PRL al principio de la lactancia no estimula la producción de leche (Gachev, 1963; Linzell y col. 1975) y tampoco es capaz de compensar la reducción en la producción láctea observada a consecuencia de la privación aguda de alimento (Mena y col. 1981b). Esto sugiere que durante la lactancia temprana existe la suficiente PRL para mantener en grado óptimo la actividad

secretora glandular. Asimismo la aplicación de una succión adicional 2 o 3 hrs después de la succión diaria (Fuchs y col., 1984) no aumenta los niveles circulantes de PRL. Por otra parte, es posible también que la succión, ya sea directamente o a través del vaciamiento glandular asociado a ella, requiera en la glándula mamaria el aprovechamiento de los precursores para la síntesis de la leche y su actividad metabólica. Así se ha observado en la rata, que el estímulo de la succión participa en el mantenimiento del gasto cardíaco elevado y del mayor flujo sanguíneo a la glándula mamaria que ocurre normalmente durante la lactancia (Hanwell y Linzell, 1973a,b); cambios cardiovasculares que influyen sobre el aporte energético y hormonal a la glándula. Por otra parte Linzell y Peaker (1971c) observaron que en la cabra el aumento en la frecuencia de ordeña incrementa progresivamente la producción de leche. Dado que este aumento ocurría en glándulas denervadas y transplantadas, siempre y cuando se les evacuara, los autores concluyeron que este efecto se debía a un mayor vaciamiento glandular y sugirieron la participación de un mecanismo local de regulación sobre la secreción de leche. Esta forma local de regulación fué propuesta inicialmente por Levy (1964) quien sugirió la presencia en la leche de un factor inhibidor de la síntesis de ácidos grasos por la glándula mamaria; el cual se ponía de manifiesto con la acumulación de leche intra-glandular a diversos tiempos después del destete (ver pgs. 25-28).

Es posible entonces considerar que una succión adicional

aumente la producción de leche por una acción local a través de incrementar la actividad secretora glandular durante la lactancia temprana. Fase en la que, por otra parte, la glándula mamaria posee una alta labilidad funcional (Mena y col 1974a).

Cuando al principio de la lactancia se aplican dos succiones adicionales a la succión diaria, el aumento inducido por la succión previa desaparece. Esto sugiere que cuando la succión excede ciertos límites, en este caso relativos a su frecuencia, es capaz de influir de manera adversa sobre la secreción láctea. El que a finales de la lactancia la aplicación de una succión adicional baste para que dicho efecto adverso tenga lugar, podría sugerir el que la calidad del estímulo varíe a través de la lactancia, de manera que durante la lactancia tardía la succión tuviese una mayor capacidad para ejercer efectos inhibitorios sobre la secreción láctea que al principio del ciclo. Asimismo es posible también que el umbral de activación de los mecanismos adversos a la función sea el que varíe, disminuyendo hacia el final de la lactancia.

En relación al mecanismo a través del cual las succiones adicionales inhibieron la secreción de leche, es posible que éste involucre, al menos en parte, a una activación del sistema nervioso simpático. Como previamente se señaló este sistema es activado de manera fisiológica en diversas especies por la succión u ordeña (Mena y col. 1984; Barowicz, 1979; Ewy y Barowicz, 1981) y su activación es capaz de inhibir la secreción láctea tanto en la rata (Grosvenor y Mena, 1973a) como en

la coneja (Mena y col. 1974a).

Como hipótesis de trabajo, hemos considerado que en la coneja la succión podría regular la magnitud de la producción de leche diaria durante el ciclo a través de activar mecanismos antagónicos; la secreción de PRL y la modulación de dicha secreción y/o la activación de un sistema inhibitorio, quizá de naturaleza simpática. Durante la lactancia temprana la succión tendría una acción predominante estimuladora del desarrollo de la glándula mamaria y de la secreción láctea mientras que al final del ciclo predominarían sus efectos inhibidores. Es posible que la capacidad de la succión para activar predominantemente a uno u otro de los mecanismos, esté asociada a cambios cualitativos relacionados con la edad y fuerza de las crías ya que la frecuencia de succión permanece constante a través de la lactancia.

Con el propósito de analizar los posibles mecanismos involucrados en el efecto inhibitor de la succión sobre la producción láctea, realizamos los siguientes experimentos.

Bloqueo de la acción depresora de la succión sobre la producción láctea mediante la administración de prolactina y/o de propranolol.

En esta parte del estudio se intentó analizar directamente el posible antagonismo de la succión (acción inhibidora) sobre la acción estimulante de la PRL, así como la posible participación del sistema nervioso simpático en dicha acción antagónica. Con este propósito se intentó bloquear, mediante la ad-

ministración de PRL y el bloqueador β adrenérgico propranolol, el efecto depresor de la producción láctea observado en respuesta al incremento en la frecuencia de succión al final de la lactancia en la coneja.

Mediante el método mencionado y al igual que en el estudio anterior, se determinó inicialmente la producción láctea diaria a partir del día 27 pp por un período testigo de 4 días, al cabo del cual (día 31pp) se aplicaron con 8 hrs de intervalo dos succiones adicionales a la succión diaria. Posteriormente se determinó la producción de leche en los 4 días subsiguientes. En estas condiciones un grupo de conejas fué inyectado con una dosis de PRL ovina (3 mg s.c.) 24 hrs antes y otro grupo al mismo día, de las succiones adicionales. Dado que como ya se mencionó (pg. 37), al final de la lactancia el efecto estimulante de la secreción de leche por la PRL posee una latencia de 16 a 24 hrs y una duración de 4 a 8 hrs, se investigó si la hormona podía contrarrestar la inhibición por la succión cuando ésta fué aplicada durante el período de latencia de la PRL (succiones adicionales y PRL el mismo día) o si era necesario para tal fin, que la hormona estuviese ejerciendo su mayor efecto 16 a 24 hrs después de haber sido inyectada.

Los resultados se presentan en la figura 3 y muestran la producción láctea diaria y su grado de cambio determinados durante el primer período testigo, el día experimental (31 pp) y durante el segundo período testigo; en la parte izquierda de la figura se muestran los resultados del grupo que solo recibió las succiones adicionales (primer grupo testigo), en la

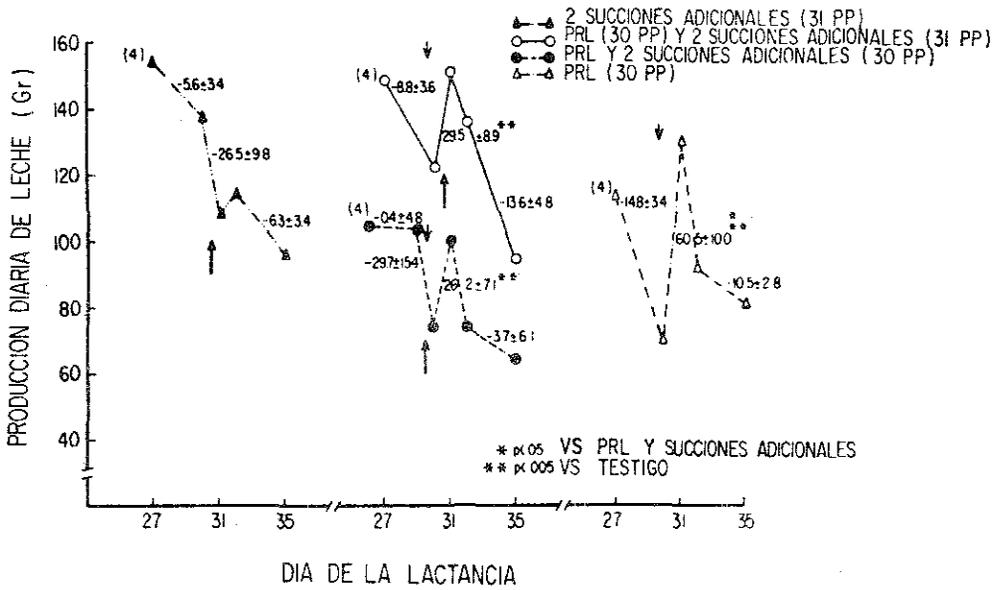


Fig. 3. Influencia de la prolactina (PRL) (3mg s.c.) sobre la producción láctea diaria en conejas sometidas o no a la aplicación de 2 succiones adicionales a la succión diaria en el día 31 pp. Las flechas largas indican la aplicación de las succiones adicionales, las flechas cortas el momento de la administración de la PRL. Cada punto expresa el promedio de la producción láctea diaria y los números, el grado de cambio diario de la producción láctea (promedio + EE) en el período de tiempo que abarcan las respectivas porciones de la curva. En los paréntesis se indica el número de conejas en cada grupo.

parte media los grupos que recibieron PRL ya sea 24 hrs antes (curva superior) o conjuntamente con las succiones adicionales (curva inferior); finalmente, a la derecha, un grupo de conejas que únicamente recibió PRL en el día 30 pp (segundo grupo testigo).

La aplicación de dos succiones adicionales mostró su efecto depresor característico, al provocar un decremento en la producción láctea diaria (-26.5+9.8) mayor al observado durante los 4 días previos (-5.6+3.4) y los 4 días posteriores (-6.3+3.4). La administración de PRL en el día 30 pp, es decir, 24 hrs antes de aplicar las dos succiones, no solo bloqueó dicho efecto, sino que la producción láctea del día 31 pp mostró un aumento (29.5+8.9) significativo ($p < 0.005$) en relación a los dos períodos testigo. Por otra parte, cuando la PRL fué administrada el mismo día en que se aplicaron las succiones adicionales (día 30 pp), el efecto inhibitor no se modificó y el efecto estimulante ocurrió hasta el día siguiente. En ambos casos la magnitud del efecto estimulante de la PRL fué similar (29.5+8.9 vs 26.2+7.1) sin embargo significativamente menor ($p < 0.05$) a la observada en aquellos animales que no recibieron las succiones adicionales (60.6+10.0). Estos resultados ponen de manifiesto el antagonismo entre la acción galactolítica de la succión y el efecto trófico de la PRL ya que muestran que la PRL es capaz de bloquear el efecto depresor de la succión, y que, a su vez, dicha acción de la succión reduce la actividad estimulante de la hormona tanto cuando es aplicada durante el período de latencia de la PRL como durante la

manifestación del efecto hormonal. Por otra parte, el hecho de que el efecto inhibitor haya ocurrido cuando las succiones se aplicaron durante la fase de latencia de la PRL sugiere que es la fase final del efecto hormonal, vgr. aquella en la que acontecen los cambios de permeabilidad que determinan la fase acuosa de la leche (Linzell y Peaker, 1971b; Linzell y col. 1975; ver pgs. 5-7, 11-12, 27-28), la que es antagonizada principalmente por la succión.

Con el propósito de determinar la posible participación del sistema nervioso simpático en estos efectos, a un grupo de conejas se les administró el bloqueador β adrenérgico propranolol (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ s.c.) 30 min antes de cada succión adicional en ausencia o en presencia de PRL inyectada 24 hrs antes de dichas succiones adicionales. En un estudio anterior en la coneja (Mena y col. 1974a) el propranolol, en una dosis similar, bloqueó el efecto depresor de la producción de leche inducido por la reducción de la camada a una sola cría.

Como se puede observar en la figura 4, en presencia de propranolol no ocurrió el efecto depresor de la succión. Su administración bajo el tratamiento con PRL (Fig. 5) aumentó el efecto hormonal, el cual alcanzó un valor intermedio (48.7 ± 12.0) entre el observado en ausencia de succiones adicionales (60.5 ± 10.0) o de propranolol (29.5 ± 8.9).

Estos resultados deben considerarse de carácter preliminar ya que evidentemente se requiere un análisis farmacológico más amplio del realizado en el presente estudio con un solo agente antiadrenérgico. Por otra parte el hecho de que estos resul-

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

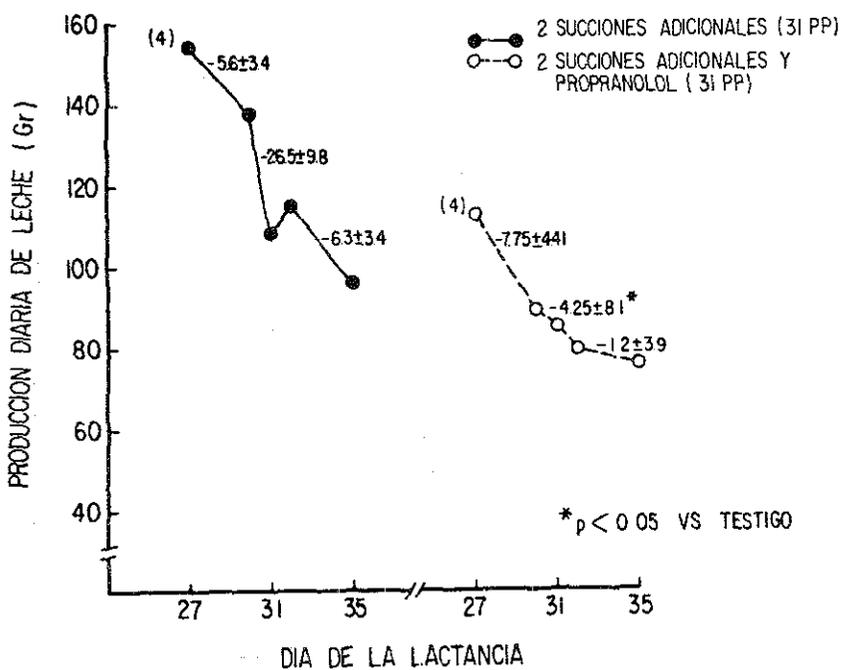


Fig. 4. Efecto de la administración de propranolol (100 ug/K P.C. s.c.) sobre la depresión en la producción láctea inducida por la aplicación de dos succiones adicionales a la succión diaria en el día 31 de la lactancia. Cada punto expresa el promedio de la producción láctea diaria y los números el grado de cambio diario de la producción láctea (promedio + EE) en el período de tiempo que abarcan las respectivas porciones de la curva. En los paréntesis se indica el número de conejas en cada grupo.

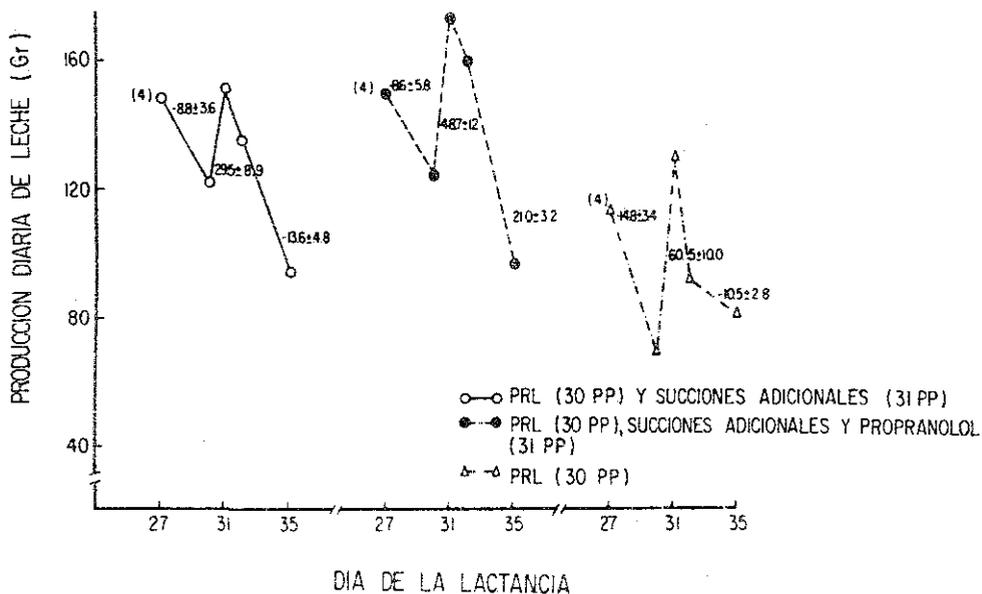


Fig. 5. Efecto de la administración de propranolol (100 ug/K P.C. s.c.) sobre la producción láctea de conejas pretratadas con prolactina (PRL) sometidas a la aplicación de dos succiones adicionales a la succión diaria en el día 31 de la lactancia. Los grupos testigo solo recibieron PRL o PRL y las succiones adicionales. Cada punto expresa el promedio de la producción láctea diaria y los números el grado de cambio diario de la producción láctea (promedio \pm EE) en el período de tiempo que abarcan las respectivas porciones de la curva. En los paréntesis se indica el número de conejas en cada grupo.

tados esten de acuerdo con otros resultados previos apoyan entonces la posible activación refleja del sistema nervioso simpático en respuesta a la succión (Grosvenor y Mena, 1979; Mena y col. 1979; 1984; Clapp y Mena, 1982) y por lo tanto, su participación como mecanismo mediador de la acción inhibidora de este estímulo.

Es adecuado en este punto discutir los posibles mecanismos a través de los cuales el sistema simpático podría mediar el efecto adverso de la succión sobre la secreción láctea. Así considerando que en el estudio presente los efectos adversos de la succión redujeron la acción de la PRL exógena tanto cuando las succiones se aplicaron durante el período de latencia como durante la manifestación de su efecto hormonal, es posible que en dichos mecanismos participe una inhibición directa por parte de las catecolaminas de las acciones estimuladoras de la PRL sobre la síntesis de los componentes de la leche por las células del epitelio secretor. Sin embargo, dada la bien conocida acción anabólica de las catecolaminas que más que inhibir estimularía la secreción láctea, se ha sugerido también (Mena y col. 1982b) que las catecolaminas, pudieran alterar la permeabilidad del epitelio secretor en forma opuesta a la acción de la PRL, aumentando el flujo iónico entre el plasma y la leche, en contraposición a su reducción inducida por la hormona. Esta hipótesis se basa en la observación (Mena y col. 1974b) de que dosis farmacológicas de oxitocina (2-4 U) deprimen la secreción de leche en ratas a través de un mecanismo simpático; y en que, de acuerdo con el grupo de Linzell y col. 1975), las

dosis farmacológicas de oxitocina modifican la composición de la fase acuosa de la leche, a través de aumentar el flujo paracelular entre el plasma y la leche, y por tanto de ejercer efectos opuestos a los de la PRL sobre la permeabilidad del epitelio secretor.

Este mecanismo podría ser de fundamental importancia para explicar cambios marcados en el volumen de la leche producida, ya que dicha vía parece participar en la síntesis y secreción de la fase acuosa de la leche (Linzell y Peaker, 1971b; Peaker y Taylor, 1975), que como se mencionó (pg. 28) constituye el 90% de su volumen total. De tal manera la apertura de las uniones entre las células secretoras, además de cambiar la composición iónica de la leche, asemejándola a la del plasma, se asocia con una menor producción de leche (Peaker y Taylor, 1975). Es posible que esta disminución pudiera deberse a que tuviera lugar una pérdida de la fase acuosa de la leche ya secretada y almacenada en el lumen alveolar; o bien, a que la concentración de lactosa disminuyese (Linzell y col. 1975; Peaker y Taylor, 1975) a consecuencia de la apertura de dicha vía paracelular, y por ende, la cantidad de agua secretada a la leche (Linzell y Peaker, 1971b). La consideración de estos mecanismos como posibles mediadores del antagonismo entre el simpático y la PRL permitiría explicar el efecto inhibitorio de las succiones adicionales sobre la leche ya secretada. Como parece ser el caso, al principio de la lactancia, para el efecto depresor que la segunda succión adicional tiene sobre el efecto estimulante de la primera succión adicional aplicada 8 hrs

antes (cuadro I). Es de esperarse que después de 8 hrs ya se haya secretado, al menos parte, de la leche estimulada por la succión anterior, de manera que la segunda succión al activar, un posible mecanismo simpático, pudiese provocar la apertura de la vía paracelular, y de esta manera, una pérdida en la fase acuosa de esta leche sintetizada previamente. En forma similar podría también explicarse el que el efecto depresor de las dos succiones adicionales se siga manifestando cuando éstas se aplican conjuntamente con la PRL, es decir durante el período de latencia hormonal; en dicho momento la PRL no habría todavía estimulado la secreción de la fase acuosa de la leche. En contraposición, cuando las succiones se aplican durante la manifestación de la acción hormonal, ya no se observa el efecto depresor de la succión, posiblemente a consecuencia de que la PRL hubiese ya aumentado el volumen de la fase acuosa de la leche, a través de mantener las uniones entre las células, y por tanto impedido su posible apertura en respuesta a las succiones adicionales.

Por otra parte, la posible apertura de la vía paracelular, a consecuencia de la activación simpática podría ser mantenida en forma prolongada y explicar, de esta manera, el que las succiones adicionales aplicadas conjuntamente con la PRL reduzcan al día siguiente la manifestación de su efecto hormonal.

Otro posible mecanismo a considerar como mediador de las acciones del simpático sobre la secreción de leche son sus efectos sobre la vasculatura periférica y/o la vasculatura de la glándula mamaria, capaces de inhibir directa o indirectamente la

acción de la PRL sobre la secreción de leche. Como previamente se mencionó, la activación simpática provoca una vasoconstricción muy marcada en la glándula mamaria (Grosvenor y Findlay, 1969; Hebb y Linzell, 1966) que puede ser capaz de reducir el aporte hormonal (Bisset, 1968) y de los metabolitos y precursores necesarios para la síntesis de la leche (Linzell, 1960; Linzell, 1974), y, de esta manera, de antagonizar indirectamente la acción galactopoiética hormonal. Por otra parte es posible también considerar la existencia de un antagonismo directo entre las acciones vasculares de las catecolaminas y las de la PRL. La PRL posee efectos vasculares en diversas especies. En las aves, participa en el desarrollo y en la vascularización de la zona de incubación (Bern y Nicoll, 1968). En la rata la administración de PRL en dosis pequeñas (50 ng/ml) aumenta la presión sanguínea sistólica, mientras que en dosis comparables a las observadas durante la lactancia (500 ng/ml) la reduce (Mills y col. 1981); por otra parte en la coneja, estas mismas dosis altas aumentan la presión arterial (Horrobin y col. 1973).

Durante la lactancia tiene lugar un aumento marcado en el gasto cardíaco y en el flujo sanguíneo a la glándula mamaria y a otros tejidos relacionados con la demanda energética y metabólica impuesta por la función (hígado, tracto digestivo) (Hanwell y Linzell, 1973a). Estos efectos parecen depender, o al menos estar fuertemente relacionados con la PRL liberada por la succión (Hanwell y Linzell, 1973b, c). Si bien se desconocen los mecanismos que mediarían las acciones vasculares de la PRL, se ha propuesto que la hormona interactúe con sustancias

vasoactivas (Hanwell y Linzell, 1973c) o que pudiese modificar la sensibilidad vascular-periférica a las catecolaminas (Manku y col. 1973; Mills y col. 1981). En apoyo a esto, se ha observado que la PRL en dosis similares a las secretadas durante la succión en la rata (200 ng/ml) reduce la respuesta presora de la noradrenalina en el lecho vascular mesentérico y en tiras del arco aórtico aislado (Manku y col. 1973).

Los resultados señalados en su conjunto permiten apoyar nuestra hipótesis de trabajo de que el sistema nervioso simpático actúa como mediador de los efectos adversos de la succión. Considerado integralmente el problema de la regulación fisiológica de la lactancia, el tono simpático podría ser modulado por la información aferente de las glándulas mamarias y su participación equilibrar las acciones estimulantes de las hormonas hipofisiarias sobre la lactancia. Así, tal acción reguladora podría ejercerse tanto a nivel central como mediante acciones vasculares sistémicas o a nivel de la propia glándula mamaria (ver el esquema general de regulación, al final de la tesis).

Es posible que hacia el final de la lactancia aumente la capacidad de la succión para inhibir la secreción de leche. Dado que tanto los efectos facilitadores como inhibidores de la succión se pusieron de manifiesto al incrementar la frecuencia de aplicación del estímulo; y que en condiciones fisiológicas las crías de la coneja succionan solamente una vez al día a través del ciclo, era importante determinar si en condiciones naturales el estímulo de la succión es capaz de facilitar y de inhibir la secreción láctea; y si esta capacidad varía a través

de la lactancia en relación a la edad de las crías.

Influencia del intercambio de camadas sobre la producción láctea a lo largo de la lactancia.

Con el propósito de determinar si en condiciones fisiológicas varía la calidad del estímulo de la succión en cuanto a su capacidad para estimular o para inhibir la producción de leche y si esta calidad variable estaba en relación con la edad de las crías; desde el inicio del ciclo, mantuvimos a grupos de conejas succionadas por crías de finales de la lactancia, o bien, la situación inversa, sometimos a conejas, durante toda la lactancia, a la succión por crías de pocos días de edad.

El diseño experimental consistió en 5 grupos. Al primero, a partir del día 5 pp, se le sustituyeron sus camadas por camadas de 20 días de edad. Al segundo grupo, a partir del día 10 pp, se le intercambiaron por crías de 5 días, de manera que las madres fueran succionadas durante todo el ciclo por crías de 5 a 10 días de edad. En dos grupos adicionales el intercambio por camadas "viejas" o "jóvenes" se llevó a cabo a partir del día 15 pp. Finalmente el grupo testigo consistió en conejas succionadas por sus propias crías a lo largo de todo el ciclo. El efecto del intercambio respectivo de camadas sobre la producción diaria de leche se valoró a lo largo de la lactancia de acuerdo al método descrito previamente.

Los resultados se muestran en la figura 6, que representa la producción láctea a través de la lactancia en el grupo testigo (curvas con trazos, que representan los valores promedio \pm

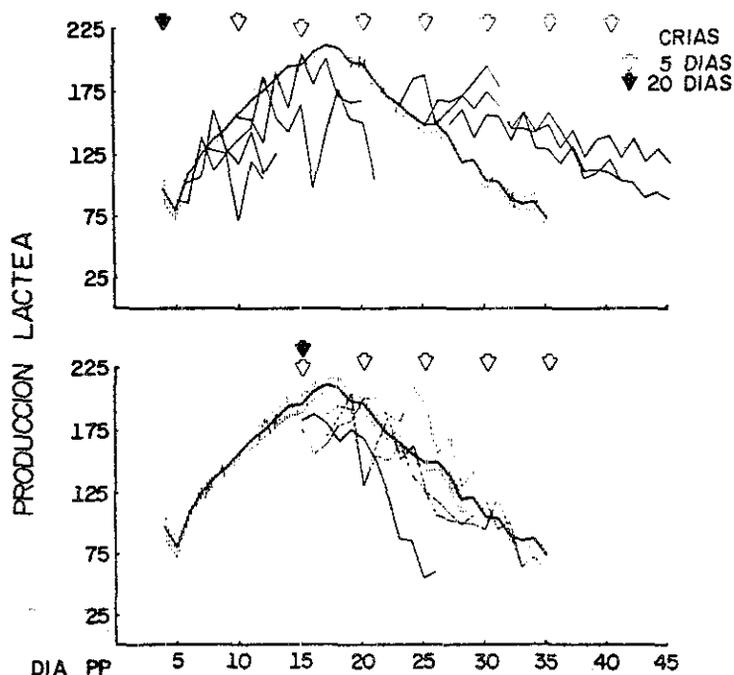


Fig. 6. Influencia del intercambio de camadas sobre la producción diaria de leche a lo largo de la lactancia. Las flechas indican el día en que se realizó el intercambio respectivo (por crias de 5 o de 20 días) de la camada. Las curvas con trazos representan los valores promedio \pm EE en el grupo testigo de conejas succionadas siempre por su propia camada. A. Valores individuales de los grupos donde el intercambio ocurrió a partir del día 5 pp por camadas de 20 días (curvas que muestran una declinación prematura a principios y mediados del ciclo); o en el día 10 pp por crias de 5 días de edad (curvas que solo difieren de los valores testigo, a través de una mayor producción láctea a finales de la lactancia). B. Valores individuales de los grupos en los que el intercambio ocurrió a partir del día 15 pp por crias de 5 días (líneas discontinuas), o crias de más de 20 días (línea continua).

EE) y en los casos individuales de los grupos experimentales. Las flechas indican el día en que se realizó el intercambio respectivo por crías de 5 o de 20 días de edad.

El grupo testigo mostró la curva de la lactancia característica de la especie (Cowie, 1969b) con una fase inicial de incremento gradual en la producción de leche, una fase intermedia y la fase tardía o de declinación en los niveles de producción láctea.

En comparación al grupo testigo las conejas succionadas por crías de 20 días, a partir del día 5 pp, mostraron una disminución marcada en la producción láctea en plena fase temprana de la lactancia (Fig. 6A). A partir del día en que se realizó el intercambio de las camadas los niveles de producción láctea oscilaron, y se redujeron sensiblemente 5 a 10 días después. Asimismo, cuando el intercambio por crías de 20 días se realizó hasta el día 15 pp, la producción láctea diaria declinó también prematura y marcadamente (Fig. 6B, línea continua).

El grupo que fué mantenido a partir del día 10 pp con crías de 5 a 10 días de edad (Fig. 6A) no mostró diferencias en relación al testigo durante las fases temprana y media de la lactancia. Sin embargo, durante la fase tardía se observó una producción diaria de leche superior al testigo, así como una disminución en su tasa de declinación. Finalmente, cuando el intercambio por crías jóvenes se realizó hasta el día 15 pp (Fig. 6 B, líneas punteadas) la producción láctea fué similar a la observada en el grupo testigo.

Estos resultados muestran que en condiciones fisiológicas

la succión es capaz de estimular o de inhibir la secreción de leche, y que esta influencia variable está determinada por la edad de las crías. Así, la succión por crías mayores de 20 días provocó una declinación prematura de la lactancia, lo que puso de manifiesto su capacidad para deprimir e inhibir la producción de leche y el predominio de este efecto sobre su acción estimulante. En contraposición la succión por crías de 5 a 10 días de edad mantuvo alta la producción láctea durante la lactancia tardía, e impidió la disminución en los niveles de producción, característica de esta fase; esto a su vez señala que en la succión aplicada por las crías "jóvenes" predominan sus efectos estimuladores de la actividad secretora glandular.

Cuando las conejas fueron mantenidas con su propia camada hasta el día 15 pp, el efecto estimulador de la succión ejercida por las crías "jóvenes" no se manifestó. Este resultado sugiere que en la succión de crías de 10 a 15 días de edad se encuentra presente un efecto inhibitor, capaz de influir de manera irreversible sobre el proceso de secreción láctea, haciéndolo refractario a la acción de influencias facilitadoras. Es posible por tanto considerar que los días 10 a 15 constituyen un período crítico durante el cual la succión adquiere la capacidad de influir adversamente sobre la producción de leche. Dado que este efecto adverso es irreversible y de manifestación tardía, podría sugerirse que se ejerce a través de inducir una menor responsividad mamaria ya que se sabe que la responsividad de la glándula disminuye a medida que transcurre la lactancia (Mena

y col. 1974a). Así la succión por crías de más de 10 días de edad podría ser la responsable de la menor responsividad mamaria que tiene lugar durante la lactancia tardía en la coneja.

Discusión General

Los resultados del presente estudio han mostrado que el estímulo de la succión constituye el principal regulador de la magnitud y duración del ciclo de la lactancia en la coneja. Así a través únicamente de variar la calidad del estímulo se pudo observar la prolongación o el acortamiento del ciclo.

En especies como la rata disminuye la frecuencia de succión a través de la lactancia. Asimismo tienen lugar mecanismos exteroceptivos capaces tanto de liberar a la PRL como de inhibir periféricamente su acción galactopoiética; por otra parte, la PRL es solo uno de los varios componentes del complejo hormonal galactopoiético. La interacción de todos estos factores a través del ciclo parece determinar en estas especies la intensidad y la duración de la función. En otras especies como los rumiantes tiende a presentarse una situación combinada en que participan mecanismos exteroceptivos que liberan PRL y la frecuencia de ordeña es constante. Aunque se desconocen mecanismos inhibitorios exteroceptivos, se sabe que ocurre una activación simpática durante la ordeña y que a pesar de la frecuencia constante de la evacuación láctea por la ordeña el rendimiento lácteo decae aunque de manera lenta y gradual (Tucker, 1974). En estas especies se ha considerado que el efecto crónico de la distensión alveo-

lar por la leche acumulada alteraría gradualmente la permeabilidad del epitelio secretor con la consiguiente reducción en el volumen de leche producida (Linzell y Peaker, 1971b; Fleet y Peaker, 1978; Peaker, 1980).

En la coneja, el estímulo de la succión mantiene constante su frecuencia, pero varía su calidad en función a la edad de las crías. Esta calidad variable permite a este estímulo modular la lactancia a través de adquirir gradualmente la capacidad tanto de facilitar como de inhibir el proceso de secreción de leche. De manera que al principio del ciclo, en el estímulo de la succión predominarían sus efectos estimuladores de la actividad secretora glandular, mientras que en la succión ejercida al final de la lactancia predominarían sus efectos inhibidores.

Los resultados presentados en esta tesis permiten considerar que tanto las acciones facilitadoras como las inhibidoras de la succión se ejercerían en diferentes sitios. Dada la importancia de la PRL como único componente esencial del complejo hormonal galactopoiético en la coneja (Cowie y col. 1969), los efectos de la succión podrían ejercerse a través de modificar tanto la cantidad de PRL secretada por la hipófisis (efecto central) como la cantidad de leche secretada por la glándula mamaria en respuesta a la secreción de PRL (efecto periférico).

En apoyo de un efecto central de regulación se encuentran las evidencias mencionadas (Cowie, 1969b; Fuchs y col. 1984; Gachev, 1963; Linzell y col. 1975; McNeilly y Friesen 1978a) que sugieren que la succión provoca una secreción de PRL que varía en cantidad a lo largo del ciclo de la lactancia, siendo

mayor al principio que al final del ciclo.

Por otra parte, en apoyo de un efecto periférico de regulación, nuestros resultados muestran que las características de latencia y de duración del efecto galactopoiético de la PRL exógena varían en las diferentes fases de la lactancia; de manera que en la lactancia tardía aumenta la latencia y se reduce la duración del efecto hormonal. Asimismo en apoyo de una regulación periférica de la acción hormonal, nuestros resultados mostraron también que el aumento de la frecuencia de succión reduce la producción láctea en el día de aplicación de las succiones adicionales. Dado que la PRL liberada por un período diario de succión es suficiente para la producción normal de leche (Fuchs y col. 1984; presente estudio) el efecto depresor de las succiones adicionales pareció ejercerse a través de antagonizar el efecto de esta PRL liberada en la succión diaria. Finalmente nuestros datos mostraron que el aumento en la frecuencia de succión reduce el efecto de la PRL administrada exógenamente.

Es posible por tanto considerar que en la acción inhibidora de la succión al final de la lactancia participa una inhibición periférica de la acción galactopoiética hormonal. En relación al mecanismo que mediaría esta acción inhibidora de la succión, diversos estudios así como los resultados presentados en esta tesis, sugieren tentativamente la participación del sistema nervioso simpático.

La evidencia fisiológica recabada en otras especies indican la activación refleja de este sistema en respuesta a la succión u ordeña (Mena y col. 1984b; Barowicz, 1979; Ewy y Barowicz,

1981) y sugieren que una depresión en la producción láctea puede ocurrir en respuesta a la activación simpática (Grosvenor y Mena, 1973a). En la coneja el tratamiento con propranolol bloqueó tanto la depresión en la producción láctea observada por la reducción aguda de la camada a una sola cría (Mena y col. 1974a), como la inducida por el aumento en la frecuencia de succión al final de la lactancia (resultados presentes). Este tipo de evidencia, aunque incompleta, sugiere que al final de la lactancia la menor producción de leche sea debida, al menos en parte, a la intervención de catecolaminas secretadas en respuesta a la succión. Dichas acciones antagonizarían periféricamente la acción de la PRL, reduciendo su efecto sobre la glándula mamaria.

Por último los resultados obtenidos a través de el intercambio de camadas, nos permiten considerar la posibilidad de que la succión regule la responsividad de la glándula mamaria, disminuyéndola (Mena y col. 1974a) hacia el final del ciclo.

Es claro por tanto que las diferentes fases de la lactancia ocurren como resultado de una regulación activa por parte de influencias facilitadoras e inhibidoras de la función; de acuerdo a lo cual se han propuesto en el laboratorio los siguientes términos (Mena y col. 1981a):

Galactotrofia, para designar la fase temprana del ciclo, una vez que se inicia la succión y que ha ocurrido la lactogénesis, donde el incremento progresivo en la producción de leche está determinado por el predominio de las acciones estimuladoras de la succión.

Galactostasis, para designar la fase intermedia de mantenimiento

en la producción láctea, donde las influencias estimuladoras e inhibitoras de la succión se equilibran.

Finalmente, Galactolisis, para denominar a la fase de declinación en la producción láctea determinada por el predominio de los efectos inhibidores de la succión.

ESQUEMA GENERAL DE LA REGULACION NEUROENDOCRINA DE LA LACTANCIA

Con el propósito de resumir nuestra hipótesis de trabajo sobre el control neuroendócrino de la lactancia, así como de integrar la información presentada en la tesis con los resultados experimentales, hemos elaborado un esquema sobre la participación del sistema nervioso central y simpático y de las hormonas hipofisarias en la regulación del funcionamiento de la glándula mamaria. Si bien como ya ha sido señalado existen diferencias entre las especies que sugieren mecanismos diversos de regulación, en todas ellas estos sistemas son activados durante la lactancia y participan en mayor o en menor grado en la regulación del aparato secretor y motor de la glándula mamaria. Esta consideración por tanto permite el plantear, a su vez que el sustentar, un modelo integral sobre la regulación general de la lactancia y en particular de la secreción de leche durante la lactancia en la coneja.

En forma muy general los datos que fundamentan este esquema son los siguientes:

1). El proceso de secreción de leche es continuo. Dado que tanto la latencia como la duración del efecto hormonal ga-

en la producción láctea, donde las influencias estimuladoras e inhibitoras de la succión se equilibran.

Finalmente, Galactolisis, para denominar a la fase de declinación en la producción láctea determinada por el predominio de los efectos inhibidores de la succión.

ESQUEMA GENERAL DE LA REGULACION NEUROENDOCRINA DE LA LACTANCIA

Con el propósito de resumir nuestra hipótesis de trabajo sobre el control neuroendócrino de la lactancia, así como de integrar la información presentada en la tesis con los resultados experimentales, hemos elaborado un esquema sobre la participación del sistema nervioso central y simpático y de las hormonas hipofisarias en la regulación del funcionamiento de la glándula mamaria. Si bien como ya ha sido señalado existen diferencias entre las especies que sugieren mecanismos diversos de regulación, en todas ellas estos sistemas son activados durante la lactancia y participan en mayor o en menor grado en la regulación del aparato secretor y motor de la glándula mamaria. Esta consideración por tanto permite el plantear, a su vez que el sustentar, un modelo integral sobre la regulación general de la lactancia y en particular de la secreción de leche durante la lactancia en la coneja.

En forma muy general los datos que fundamentan este esquema son los siguientes:

- 1). El proceso de secreción de leche es continuo. Dado que tanto la latencia como la duración del efecto hormonal ga-

lactopoiético son muy prolongadas (Mena y col. 1982a; Grosvenor y Mena, 1973b) y que en algunas especies la liberación de las hormonas del complejo galactopoiético puede ocurrir varias veces durante el día en respuesta a la succión u ordeña, a estímulos exteroceptivos y/o metabólicos (ver pgs. 20-21, 24-29) la glándula mamaria está siempre bajo la influencia de estas hormonas y mantiene, por tanto, una actividad secretora constante.

2). El estímulo de la succión parece regular el funcionamiento de la glándula mamaria, a través de activar y/o regular la secreción central y periférica de catecolaminas (Mena y col. 1984).

a. Nivel central. A nivel central las catecolaminas participan en la activación del sistema neurohipofisiario y en la consiguiente secreción de oxitocina a la circulación (Clark y Lincoln, 1976a,b; Clark y col. 1979; Moss y Richard, 1979a,b; Tribollet y col. 1978) ; así como, en particular, la liberación de PRL por la succión involucra principalmente la inhibición de la secreción de dopamina por las neuronas de la eminencia media hipotalámica (Neill, 1980). Por otra parte, las catecolaminas pueden, a través de un efecto central, estimular y/o inhibir el tono de los conductos mamarios (Mena y col. 1984b) y de esta manera inhibir y/o estimular respectivamente la acción evacuadora de la oxitocina. Es posible quizá que una situación similar ocurra con respecto al tono vascular de la glándula mamaria, el cual puede influir sobre el proceso de secreción de la leche. Tanto el tono vascular como el tono de los conductos mamarios son función

de la inervación eferente glandular que como se mencionó, es principalmente de naturaleza simpática (Cross, 1961; Findlay y Grosvenor, 1969; Hebb y Linzell, 1966).

b. Nivel periférico. La succión en la rata lactante consciente (Mena y col. 1984b) y la ordeña en la oveja (Barowicz, 1979) y en la vaca (Ewy y Barowicz, 1981) provocan la activación refleja del sistema nervioso simpático y la consecuente secreción de catecolaminas a la circulación. Se ha propuesto (Mena y col. 1984b; Clapp y Mena, 1982) que en la rata dicha activación simpática regula fisiológicamente, tanto sobre la glándula mamaria, como a nivel central (sobre el sistema regulador del tono de los conductos) la acción de la oxitocina, determinando la magnitud y dinámica de la evacuación láctea. Por otra parte tanto en la rata (Grosvenor y Mena, 1973a; Mena y col. 1974b) como en la coneja (Mena y col. 1974a) la activación del sistema simpático puede reducir la producción de leche.

3. La posibilidad de que aferentes mamarios puedan a su vez regular los efectos de la succión sobre la liberación hormonal y catecolaminérgica. Se ha sugerido en diversas especies la existencia en los conductos mamarios de un mecanorreceptor capaz de activarse por la dilatación glandular (Findlay, 1966; Pacheco y col. 1979; Grachev, 1949; Mena y col. 1979; Lincoln y Wakerley, 1975) y de mediar diferentes efectos. En la rata dicha activación puede estimular la liberación de oxitocina (Lincoln y Wakerley, 1975) y bloquear la activación refleja del simpático que ocurre en respuesta a la estimulación de un nervio mamario (Mena y col. 1979; Clapp y col. 1982). Por otra parte

en la coneja la dilatación glandular parece poder provocar la activación de un mecanismo simpático y de esta manera reducir la producción de leche (Mena y col. 1974a).

4. La actividad secretora de la glándula mamaria estaría determinada por:

a. Factores hormonales, que estimulan la síntesis y secreción de los diferentes componentes de la leche por el epitelio secretor alveolar.

b. Factores vasculares capaces de regular el aporte hormonal y metabólico a la glándula mamaria.

c. Factores locales, aquellos relacionados principalmente con la acumulación de la leche en el lumen alveolar y la subsecuente inhibición del proceso de la secreción láctea; ya sea por efecto de factores físicos, asociados a la dilatación alveolar (Fleet y Peaker, 1978; Peaker, 1980) y/o factores químicos, entre los que se ha involucrado la secreción de sustancias inhibitoras del metabolismo celular (Levy, 1964; Sala y col. 1972; Linzell y Peaker, 1971c) o sustancias vasoactivas (Hanwell y Linzell, 1973c; Peaker, 1980). Estas últimas capaces tanto de inhibir como de estimular la función secretora, a través respectivamente de ejercer efectos vasoconstrictores y/o dilatadores sobre la vasculatura mamaria. A este nivel de regulación correspondía también lo que hemos señalado como responsividad mamaria (Mena y col. 1974a; pg. 33) y que podría residir prácticamente a cualquier y/o en todos los niveles del aparato secretor mamario: número de células secretoras, de receptores hormonales, la actividad de los procesos enzimáticos, etc.

De acuerdo a esta información y a los resultados presentados en esta tesis, en la figura 7 se presenta lo que sería el esquema de regulación general de la lactancia, y en particular de la secreción láctea en la coneja.

En la parte inferior de la figura se representan los elementos que constituyen la glándula mamaria: el pezón y su zona aledaña, el sistema ductal, que en algunas especies presenta dilataciones especiales y cisternas; y el sistema alveolar, en el cual en particular se representa al alveolo, constituido por una capa de células secretoras, entre las cuales se denota la presencia o ausencia de uniones entre sí, o sea la vía paracelular entre el plasma y la leche, almacenada en el lumen alveolar. La vasculatura mamaria se denota en la parte inferior. Al lado izquierdo y en la parte superior se representa al sistema nervioso central, médula espinal y cerebro, así como al sistema hipotálamo-adenó y neurohipofisiario y a la glándula suprarrenal.

En ausencia de la succión la actividad secretora glandular estaría determinada por el efecto de las hormonas del complejo hormonal galactopoiético liberadas por las succiones anteriores, y por el flujo sanguíneo a la glándula mamaria, regulador de su aporte hormonal y metabólico.

Al aplicarse la succión, se provocaría la activación de receptores ubicados en el pezón y su zona aledaña, los cuales generarían impulsos aferentes (representados en la Fig. 7 por I) que en el sistema nervioso central provocarían, a través de mecanismos noradrenérgicos (Na) la secreción de oxitocina por la neurohipófisis (II C), así como la activación de las neuronas

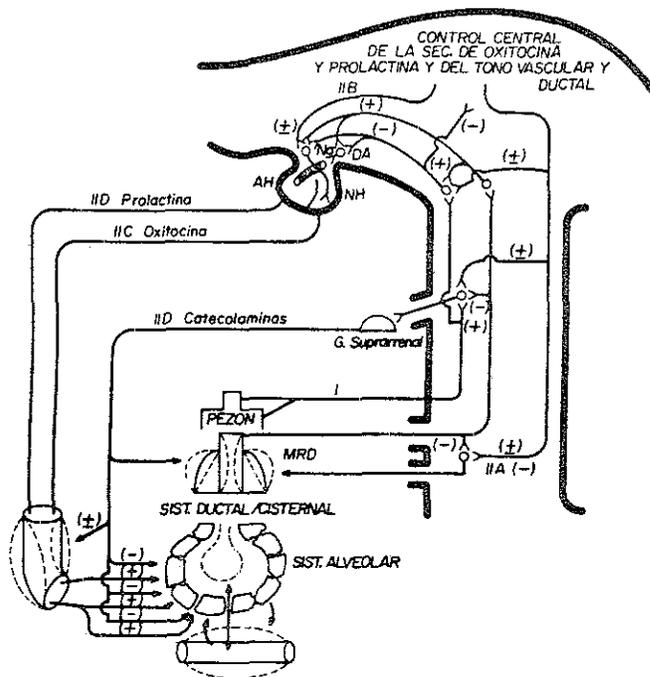


Fig. 7. Esquema general de la regulación neuroendócrina de la lactancia. Ver descripción en el texto.

hipotalámicas que secretan al sistema porta-hipofisiario los factores liberadores de las hormonas que constituyen el complejo galactopoiético. En particular dentro de este esquema se representa a la PRL, cuya liberación por efecto de la succión (IID) involucra principalmente la inhibición de la secreción de dopamina (DA) por las neuronas de la eminencia media hipotalámica.

La succión provocaría también la activación refleja del sistema simpático con la consecuente secreción de catecolaminas a la circulación (II D). En especies como la rata las catecolaminas liberadas por la succión, antagonizarían la acción evacuadora de la oxitocina a través de provocar una constricción de los vasos y conductos mamarios, con lo cual reducirían respectivamente el acceso de la hormona y la salida de la leche (Mena y col. 1984b). De esta manera podría explicarse el que, en esta especie, las crías obtienen muy poca leche durante los primeros minutos de la succión (Deis, 1968; Lincoln y col. 1973). Posteriormente la activación de un mecanorreceptor (MRD) en las paredes de los conductos provocaría una mayor liberación de oxitocina, (IIB) posiblemente una inhibición central del tono de los conductos mamarios (II A) y el bloqueo de la activación simpática. Todas estas acciones facilitarían el mecanismo oxitocinérgico y así, la obtención de la leche por las crías.

En la coneja los períodos de succión son muy breves y las crías obtienen la leche muy rápidamente, por tanto el grado de participación de los mecanismos propuestos para la regulación de la evacuación de la leche en la rata serían diferentes. En

este sentido, cabría la posibilidad de que en este especie la activación simpática por la succión, si es que ocurre, fuese de menor magnitud o tuviese una dinámica tal, que no le permitiese ejercer un control agudo, fásico sobre la acción de la - oxitocina. O bien, el que los mecanismos propuestos para la - inhibición del sistema simpático (HRD, regulación central del tono ductal-vascular) fuesen de tal forma activados que su acción anulase los efectos de la activación simpática en cuanto la evacuación láctea se refiere.

Con respecto al proceso de secreción láctea la activación refleja del simpático por la succión tendría gran significado, particularmente al final de la lactancia, como uno de los mecanismos involucrados en la declinación y terminación de la función.

Las catecolaminas circulantes y/o la inervación simpática inhibirían el efecto hormonal galactopoiético tanto a través de efectos vasculares, reduciendo la cantidad de hormona que llega a la glándula y/o la disponibilidad de precursores para la síntesis de los diversos componentes de la leche; como mediante - la inhibición directa sobre la glándula de la estimulación de - la síntesis de los diversos componentes de la leche (ver pgs. 50-55). En particular, como se mencionó, de especial importancia sería un efecto inhibitor sobre la secreción de la fase acuosa de la leche. Se ha sugerido el que las catecolaminas pudiesen provocar la apertura de la vía paracelular antagonizando el efecto - de la PRL, mantenedor de estas uniones (Linzell y col. 1975; Me - na y col. 1982b). La apertura de dicha vía podría provocar una

pérdida en el volúmen de la fase acuosa de la leche ya secreta da y almacenada y/o una disminución en la concentración de la lactosa, con lo que consecuentemente se reduciría el volumen de agua secretada en la leche. Estos efectos traerían consigo disminuciones muy marcadas en la cantidad de leche producida. (Ver disc., pgs. 50-52).

El grado de la activación y/o de la participación de cada uno de los sistemas de regulación activados por la succión, variarían a través de la lactancia y de esta manera determinarían la diferente producción de leche observada a lo largo del ciclo. En esta tésis hemos mostrado que en la coneja, la calidad de la succión varía durante el ciclo en función de la edad de las crías y que dicha calidad variable le confiere a este estímulo la capacidad de ejercer efectos predominantemente estimuladores, al principio y predominantemente inhibidores, al final de la lactancia. Dada la importancia de la PRL en esta especie, ambos efectos de la succión se ejercerían estimulando y/o inhibiendo tanto la secreción (efecto central) como el efecto galactopoiético (efecto periférico) de dicha hormona. De tal forma al principio de la lactancia, la succión de las crías "jóvenes" provocaría una mayor secreción de PRL; la activación del simpático podría no ocurrir o bien, ser muy atenuada, de manera que la acción estimulante de la PRL sobre una glándula altamente responsiva, no se vería obstaculizada, y se produciría una gran cantidad de leche.

Al final de la lactancia, sin embargo, el cambio de calidad de la succión determinaría una menor secreción hormonal, al

tiempo que adquiriría, o bien aumentaría, su capacidad para activar al sistema simpático. Dicho sistema antagonizaría el efecto estimulante hormonal a través de los mecanismos propuestos. Al menor efecto hormonal por la activación simpática se sumaría la disminución en la responsividad glandular que tiene lugar al final de la lactancia (Mena y col., 1974). En este sentido se ha observado que el número de células mamarias se reduce al final de la lactancia en diversas especies (Tucker, 1969) aún a pesar de que se mantengan los efectos estimulantes de la succión, mediante la sustitución de las camadas por crías pequeñas (Tucker y Reece, 1963; Nagasawa y Yanai, 1976) o en presencia del estímulo constante de la ordeña (Tucker; 1969). Sin embargo si bien es posible que la responsividad mamaria se asocie al número de células secretoras y de esta manera pueda considerarse que posea una cierta independencia con respecto al estímulo de la succión, nuestros resultados mediante el intercambio de camadas por crías jóvenes a partir del día pp, sugieren la posibilidad de que ésta sí se vea influida por dicho estímulo, el cual podría reducirla al final de la lactancia.

REFERENCIAS

- Amoroso, E.C., Goffin, A., Halley, G., Matthews, L.H. y Matthews, D.J. (1951): Lactation in the grey seal. J. Physiol. 113: 4-5p.
- Annisson, E.F. y Linzell J.L. (1964): The oxidation and utilization of glucose and acetate by the mammary gland of the goat in relation to their over-all metabolism and to milk formation. J. Physiol. London. 175: 372-385.
- Banerjee, H.R. y Banerjee, D.N. (1971): Hormonal regulation of RNA synthesis and membrane ultrastructure in mouse mammary gland. Exp. Cell Res. 64: 397-316.
- Bateman, V. (1957): Some physiological aspects of lactation in mice. J. Agr. Sci. 49: 60.
- Barowicz, T. (1979): Changes of blood catecholamine levels in the sheep during machine milking. J. Dairy Res. 46: 555-557.
- Bern H.A. y Nicoll, C.S. (1968): The comparative endocrinology of prolactin. Recent. Prog. Horm. Res. 24: 681-720.
- Beyer, C. y Mena, F. (1969): Neural factors in lactation. En: Bajusz, E. (Ed.). Physiology and Pathology of Adaptation Mechanisms. Pergamon Press, Oxford. pp. 310-344.
- Beyer, C., Mena, F., Pacheco, P., Alcaráz, M. (1962): Effect of central nervous system lesions on lactation in the cat. Fed. Proc. Amer. Soc. Exp. Biol. 21: 353.
- Bintarningsih, W., Lyons, R., Johnson, R.E. y Li, C.H. (1957): Hormonal requirements for lactation in the hypophysectomized rat. Anat. Rec. 127: 266-267.
- Bintarningsih, W., Lyons, R., Johnson, R.E. y Li, C.H. (1958): Hormonally induced lactation in hypophysectomized rats. Endocrinology 63: 540-548.
- Bisset, G.W. (1968): The milk ejection reflex and the actions of oxytocin, vasopressin and synthetic analogues in the mammary gland. Handb. Exp. Pharmk. 23: 475-544.
- Blaxter, K.L. (1961): Lactation and the growth of the young. En: Kon, S.K. y Cowie, A.T. (Eds.). Milk: the Mammary Gland and Its Secretion. Vol. 2. Academic Press, Nueva York. pp. 305-361.
- Bohnet, H.G., Shiu, R.P.C., Grinwich, D. y Friesen H. G. (1978): In vivo effects of antisera to prolactin receptors in female rats. Endocrinology 102: 1657-1661.

Braude, R. (1954): Pig nutrition, En: Hammond, J. (Ed.) Progress in the Physiology of Farm Animals. Vol. 1, Chap. 2 Butterworths. Londres.

Brew, K., Vanaman, T.C. y Hill, R.L. (1968): The role of lactalbumin and the A protein in lactose synthetase. A unique mechanism for the control of a biological reaction. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 59: 491-497.

Bruce, H.M. (1958): Suckling stimulus and lactation. Proc. Roy. Soc. Biol. 149: 421.

Brun del Re, R., del Pozo, E., de Grandi, P., Friesen, G., Hinselmann, M. y Wyss, H. (1973): Prolactin inhibition and suppression of puerperal lactation by α -Br-ergocryptine (CB-154): A comparison with estrogen. Obstet. Gynecol. 41: 884-890.

Buttle, H.L. (1974). Seasonal variation of prolactin in plasma of male goats. J. Reprod. Fertil. 37: 95-99.

Chan, W.Y. (1965): Mechanisms of epinephrine inhibition of the milk ejecting response to oxytocin. J. Pharmac. Exp. Ther. 147: 48-53.

Clarke, G. y Lincoln, D.W. (1976a): Effects of catecholamine antagonists on the milk-ejection reflex of the anesthetized rat. Brit. J. Pharmacol. 57: 458-459p.

Clarke, G. y Lincoln, D.W. (1979b): Central and peripheral inhibitors of the milk-ejection reflex: studies with α -adrenoceptor antagonists. Brit. J. Pharmacol. 58: 464p.

Clarke, G., Lincoln, D.W., and Merrick, L.P. (1979): Dopaminergic control of oxytocin release in lactating rats. J. Endocrinol. 83: 409-420.

Clapp, C. y Mena, F. (1982): Control neuroendócrino de la evacuación láctea en la rata. Bol. Est. Med. Biol. Mex. 32: 119-156.

Clapp, C., Martínez-Escalera, G., Grosvenor, C.E. y Mena, F. (1982): Reflex release of epinephrine induced by electrical stimulation of a mammary nerve in anesthetized lactating and non-lactating rats. Fed. Proc. 41: 1267.

Chomczynski, P. y Topper, Y.J. (1974): A direct effect of prolactin and placental lactogen on mammary epithelial nuclei. Biochem. Biophys. Res. Commun. 60: 56-63.

Collias, N.E. (1956): The analysis of socialization in sheep and goats. Ecology 37: 228-239.

Cowie, A.T. (1957): The maintenance of lactation in the rat after hypophysectomy. J. Endocrinol. 16: 135-147.

Cowie, A.T. (1969a): General hormonal factors involved in lactogenesis. En: Reynolds, M. y Folley, S.J. (Eds.). Lactogenesis: The Initiation of Milk Secretion at Parturition. Univ. Penn. Press. Philadelphia, Penn. pp. 157-169.

Cowie, A.T. (1969b): Variations in the yield and composition of the milk during lactation in the rabbit and the galactopoietic effect of prolactin. J. Endocrinol. 44: 437-450.

Cowie, A.T. y Folley, S.J. (1961): The mammary gland and lactation. En: Young, W.C. (Ed.) Sex and Internal Secretions. Vol. 1. Cap. 10. Williams & Wilkins. Baltimore. pp. 590-642.

Cowie, A.T. y Tindal, J.S. (1961a): The maintenance of lactation in the rat after hypophyseal anterior lobectomy during pregnancy. J. Endocrinol. 22: 403-408.

Cowie, A.T. y Tindal, J.S. (1961b): The maintenance of lactation in the goat after hypophysectomy. J. Endocrinol. 23: 79-96.

Cowie, A.T. y Tindal, J.S. (1971): The Physiology of Lactation. Davson, H., Greenfield, A.D., Whittam, M. y Brindley, G.S. (Eds.). Edward Arnold (Publ.) LTD. Londres.

Cowie A.T., Folley, S.J., Cross, B.A., Harris, G.W., Jacobson, D. y Richardson, K.C. (1951): Terminology for use in lactational physiology. Nature 168: 421.

Cowie, A.T., Forsyth, I.A. y Hart, I.C. (1980): Lactation. En: Gross, F., Labhart, A., Mann, T. y Zander, J. (Eds.). Hormonal Control of Lactation. Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg, Nueva York. pp. 146-210.

Cowie, A.T., Hartmann, P.E. y Turvey, A. (1969): The maintenance of lactation in the rabbit after hypophysectomy. J. Endocrinol. 43: 651-662.

Cross, B.A. (1961): Neural control of lactation. En: Kon, S.K. y Cowie, A.T. (Eds.). Milk: The Mammary Gland and its Secretion. Vol. 1. Academic Press. Nueva York. pp. 229-277.

Davies, D.T. y White, J.C.D. (1960): The use of ultrafiltration and dialysis in isolating the aqueous phase of milk and in determining the partition of milk constituents between the aqueous and disperse phases. J. Dairy Res. 27: 171-190.

Delouis, C. y Combaud, M.L. (1977): Lack of casein induced by prolactin in pseudopregnant rabbit mammary gland organ cultures. J. Endocrinol. 72: 393-394.

Denamur, R. y Martinet, J. (1959a): Les stimulus nerveux mammaires sont-ils necessaires a l'entretien de la lactation chez la chèvre. C.R. Acad. Sci. Paris 248: 743-746.

Denamur, R. y Martinet, J. (1959b): Entretien de la lactation chez la chèvre après section de la moelle épinière et sympathectomie lombaire. C.R. Acad. Sci. Paris 248: 860-862.

Denamur, R. y Martinet, J. (1959c): Le rôle du système nerveux de la glande mammaire dans l'entretien de la lactation. Arch. Sci. Physiologiques 13: 271-352.

Denamur, R. y Martinet, J. (1960): Physiological mechanisms concerned in the maintenance of lactation in the goat and sheep. Nature 185: 252-253.

Devinoy, E., Houdebine, L.M. y Delouis, C. (1978): Role of prolactin and glucocorticoids in the expression of casein genes in rabbit mammary gland organ culture. Biochim. Biophys. Acta 517: 360-366.

Devinoy, E., Houdebine, L.M. y Ollivier-Bousquet (1979): Role of glucocorticoids and progesterone in the development of rough endoplasmic reticulum involved in casein biosynthesis. Biochimie 61: 453-461.

Edwardson, J.A. y Eayrs, J.T. (1967): Neural factors in the maintenance of lactation in the rat. J. Endocrinol. 38: 51-59.

Erb, R.E., Sitarz, N.E. y Malven, P.V. (1977): Blood plasma and milk prolactin, and effects of sampling techniques on composition of milk from suckled ewes. J. Dairy Sci. 60:197-203.

Ewy, Z. and Barowicz, T. (1981). Adv. in Physiol. Sci. 20: 209.

Falconer, I.R., y Rowe, J.M. (1975): Possible mechanism of action of prolactin on mammary cell sodium transport. Nature 256: 327-328.

Falconer, I.R. y Rowe, J.M. (1977): Effect of prolactin on sodium and potassium concentrations in mammary alveolar tissue. Endocrinology 101: 181-186.

Findlay, A.L.R. (1966): Sensory discharges from lactating mammary glands. Nature 211: 1183-1184.

Findlay, A.L.R. (1971): En: Falconer, I.R. (Ed.) Lactation. Butterworths, Londres y Washington, D.C. pp. 75-91.

Findlay, A.L.R. y Grosvenor C.E. (1969): The role of mammary gland innervation in the control of the motor apparatus of the gland. Dairy Sci. Abstr. 31: 109-116.

Fleet, I.R. y Peaker, M. (1978): Mammary function and its control at the cessation of lactation in the goat. J. Physiol. 279: 491-507.

Flückiger, E. y Wagner, H.R. (1968): 2-Br- α Ergokryptin. Beeinflussung von fertilitat und laktation bei der ratte. Experientia 24: 1130-1131.

Folley, S.J. (1956): The Physiology and Biochemistry of Lactation. Olyver & Boyd, Edinburgo, Londres.

Fredrickson, H. (1939): Endocrine factors involved in the development and function of the mammary glands of females rabbits. Acta Obstet. Gynec. Scand. 19, Suppl. 1, 1-167.

Fuchs, A-R y Wagner, G. (1964): Quantitative aspects of release of oxytocin by suckling in unanaesthetized rabbits. Acta Endocrinol. Copenh. 44: 581-592.

Fuchs, A-R, Cubile, L., Dawood, M. y Jorgensen, F.S. (1984): Quantitative aspects of release of oxytocin and prolactin by suckling in rabbits throughout lactation. Endocrinology 114: 462-469.

Gachev, E. (1963): Rol' prolaktina v podderzhanii urovnya laktozy v moloke. Zh. obshch. Biol. 24: 709-711.

Gachev, E.P. (1968): Duration of prolactin-induced lactose synthesis. C. r. Acad. bulg. Sci. 21: 709-711.

Gachev, E.P. (1970): Changes in the protein composition of milk under the influence of prolactin. C.r. Acad. bulg. Sci. 23: 747-749.

Gaye, P., Houdebine, G., Pétrissant, G. y Denamur, R. (1973): Protein synthesis in mammary gland. Acta Endocrinol. 74 (Suppl. 180) : 426-448.

Grachev, J.J. (1949): Reflexes from the mammary gland. Zh. Obsch. Biol. 10: 401-420.

Griffith, D.R. y Turner, C.W. (1961): Normal growth of rat mammary glands during pregnancy and early lactation. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106: 448-450.

Grosvenor, C.E. (1964): Lactation in rat mammary glands after spinal cord section. Endocrinology 74: 548-553.

Grosvenor, C.E. y Mena, F. (1971): Effect of suckling upon the secretion and release of prolactin from the pituitary of the lactating rat. Biennial Sym. of Animal Reprod. 32 (Suppl. 1): 115-136.

Grosvenor, C.E. y Mena, F. (1973a): Evidence that suckling pups, through an exteroceptive mechanism, inhibit the milk stimulatory effects of prolactin in the rat during late lactation. Hormones and Behaviour 4: 209-222.

Grosvenor, C.E. y Mena, F. (1973b): Evidence for a time delay between prolactin release and the resulting rise in milk secretion rate in the rat. J. Endocrinol. 58: 31-39.

Grosvenor, C.E. y Mena, F. (1974): Neural and hormonal control of milk secretion and milk ejection. En: Larson, B.L. y Smith V.R. (Eds.). Lactation a Comprehensive Treatise. Vol. 1. Academic Press, Nueva York. pp. 227-276.

Grosvenor, C.E. y Mena, F. (1979): Alterations in the oxytocin induced intramammary pressure response after mechanical stimulation of the mammary gland of the anesthetized lactating rat. Endocrinology 104: 443-447.

Grosvenor, C.E. y Whitworth, N.S. (1976): Incorporation of rat prolactin into rat milk in vivo and in vitro. J. Endocrinol. 70: 1-9.

Grosvenor, C.E., De Nuccio, D.J., King, S.F., Maiweg H. y Mena, F. (1972): Central and peripheral neural influences on the oxytocin induced pressure response of the mammary gland of the anesthetized lactating rat. J. Endocrinol. 55: 299-309.

Grosvenor, C.E., Krulich, L. y McCann, S.M. (1968): Depletion of growth hormone as a result of suckling in the lactating rat. Endocrinology 82: 617.

Grosvenor, C.E., Maiweg, H. y Mena, F. (1970): Effect of non-suckling interval on the ability of prolactin to stimulate milk secretion in rats. Am. J. Physiol. 219: 403-408.

Hanwell, A. y Linzell, J.L. (1973a): The time course of cardiovascular changes in lactation in the rat. J. Physiol. 233: 93-109.

Hanwell, A. y Linzell, J.L. (1973b): The effects of engorgement with milk and of suckling on mammary blood flow in the rat. J. Physiol. 233: 111-125.

Hanwell, A. y Linzell, J.L. (1973c): Determination of cardiac output and mammary blood flow in the conscious lactating rat. J. Physiol. 226: 24-25p.

Hardwick, D.C., Linzell, J.L. y Price, S.M. (1961). The effect of glucose and acetate on milk secretion by the perfused goat udder. Biochem J. 80: 37-45.

Hart, I.C. (1973): Effect of 2-Br- α -Ergogryptine on milk yield and the level of prolactin and growth hormone in the blood of the goat at milking. J. Endocrinol. 57: 179-180.

Hart, I.C. (1974): The relationship between lactation and the

release of prolactin and growth hormone in the goat. J. Reprod. Fertil. 39: 485-499.

Hart, I.C. (1975): Seasonal factors affecting the release of prolactin in goats in response to milking. J. Endocrinol. 64: 313-322.

Hart, I.C. y Linzell, J.L. (1977): An analysis of specific stimuli causing the release of prolactin and growth hormone at milking in the goat. J. Endocrinol. 72: 163-171.

Hebb, C.O. y Linzell, J.L. (1951): Some conditions affecting the blood flow through the perfused mammary gland with special reference to the action of adrenalin. Quart. J. Exptl. Physiol. 36: 159-175.

Hebb, C.O., y Linzell, J.L. (1966): A histochemical study of the innervation of the mammary glands. J. Physiol. 186: 82-83p

Hertelendy, F., y Kipnis, D.M. (1973): Studies on growth hormone secretion. V. Influence of plasma free fatty acid levels. Endocrinology 92: 402-410.

Horrobin, D.F., Manku, M.S. y Burstyn, P.G. (1973): Effect of intravenous prolactin infusion on arterial blood pressure in rabbits. Cardiovascular Research 7: 585-587.

Houvenaghel, A. (1969): Biological determinations of plasma oxytocin. Mem.Acad.Roy. Med.Belg. 7: 47-48.

Johke, T. (1969): Prolactin release in response to milking stimulus in the cow and goat estimated by radioimmunoassay. Endocrinologica Japonica 16: 179-185.

Josefberg, Z., Posner, B.I., Patel, B. y Bergeron, J.M. (1979): The uptake of prolactin into female rat liver. J.Biol. Chem. 254: 209-214.

Kann, G. (1976): Inhibition of prolactin secretion in the ewe by 2-Br- α -Ergocryptine during pregnancy or early lactation: effect on milk yield. V. Congreso Internacional de Endocrinología. Hamburgo. p. 251.

Karg, H., Schams, D., Reinhardt, M. (1972): Effects of 2-Br- α -Ergocryptine on plasma prolactin level and milk yields in cows. Experientia 28: 574-576.

Kinura, T. (1969): An electron microscopic study of the mechanism of milk secretion. J. Japan. Obstet. Gynecol. Soc. 21: 301-308.

Kuanyshbekova, G.A. (1976): Reflex discharge of catecholamines during milk ejection inhibition in goats. Izv. Akad. Nauk. SSR. (Biol.) 14: 62-65, 9-91.

Kurz, M. (1967): Studies on the neurohormonal regulation of lactation. En: Lissak, K. (Ed.) Symposium on Reproduction. Akademiai Kiado. Budapest. p. 175.

Lefcourt, A.M. and Akers, R.M. (1983): Is oxytocin necessary for efficient milk removal in dairy cows? J. Dairy Sci. 66: 2251-2259.

Lincoln, D.W. (1974): Suckling: a time-constant in the nursing behaviour of the rabbit. Physiol. Behav. 13: 711-714.

Lincoln, D.W. y Wakerley, J.B. (1975): Factors governing the periodic activation of supraoptic and paraventricular neurosecretory cells during suckling in the rat. J. Physiol. 250: 443-461.

Lincoln, D.W., Hill, A. y Wakerley, J.B. (1973): The milk ejection reflex of the rat: An intermittent function non abolished by surgical levels of anesthesia. J. Endocrinol. 57: 459-476.

Linzell, J.L. (1960): Mammary gland blood flow and oxygen, glucose and volatile fatty acid uptake in the conscious goats. J. Physiol. 153: 492-509.

Linzell, J.L. (1963): Some effects of denervating and transplanting mammary glands. Q. Jl. Exp. Physiol. 48: 34-60.

Linzell, J.L. (1974): Mammary blood flow and methods of identifying and measuring precursors of milk. En: Larson, B.L. y Smith, V.R. (Eds.). Lactation a Comprehensive Treatise. Vol. 1. Academic Press. Nueva York. pp. 143-225.

Linzell, J.L. y Peaker, M. (1971a): Intracellular concentration of sodium, potassium and chloride in the lactating mammary gland and their relation to the secretory mechanism. J. Physiol. 216: 683-700.

Linzell, J.L. y Peaker, M. (1971b): Mechanism of milk secretion. Physiol. Rev. 51: 564-597.

Linzell, J.L. y Peaker, M. (1971c): The effects of oxytocin and milk removal on milk secretion in the goat. J. Physiol. 216: 717-734.

Linzell, J.L. y Peaker, M. (1974): Changes in colostrum composition and in the permeability of the mammary epithelium at about the time of parturition in the goat. J. Physiol. 243: 129-151.

Linzell, J.L., Peaker, M. y Taylor, J.C. (1975): The effect of prolactin and oxytocin on milk secretion and on the permeability of the mammary epithelium in the rabbit. J. Physiol. 233: 547-563.

Machlin, L.J. (1973). Effect of growth hormone on milk production

and feed utilization in dairy cows. J. Dairy Sci. 56: 575-580.

Malven, P.V. y McMurtry, J.P. (1974): Measurement of prolactin in milk by radioimmunoassay. J. Dairy Sci. 57: 411-415.

Manku, M.S., Nassan, B.A. y Horrobin, D.F. (1973): Effects of prolactin on the responses of rat aortic and arteriolar smooth muscle preparations to noradrenaline and angiotensin. Lancet 2: 991-994.

Martin, R.D. (1966): Tree shrews: unique reproductive mechanism of systematic importance. Science, N.Y. 152: 1402-1404.

Matusik, R.J. y Rosen, J.M. (1978): Prolactin induction of casein mRNA in organ culture: a model system for studying peptide hormone regulation of gene expression. J. Biol. Chem. 253: 2343-2347.

Mayer, R.J. (1978): Hormonal factors in lipogenesis in mammary gland. Vitam. Horm. N.Y. 36: 101-163.

McNeilly, A.S. y Friesen, H.G. (1978a): Prolactin during pregnancy and lactation in the rabbit. Endocrinology 102: 1548-1554.

McNeilly, A.S. y Friesen, H.G. (1978b): Heterologous radioimmunoassay for rabbit prolactin. Endocrinology 103: 1539-1547.

Mena, F. y Beyer, C. (1963): Effect of high spinal section on established lactation in the rabbit. Am. J. Physiol. 205: 313-316.

Mena, F. y Grosvenor, C.E. (1968): Effect of number of pups upon suckling-induced fall in pituitary prolactin concentration and milk ejection in the rat. Endocrinology 82: 623-626.

Mena, F., Reyes, G., Aguayo, D. y Grosvenor, C.E. (1974a): Effect of acute reduction in milk removal from some glands upon the ability of a single rabbit mammary gland to secrete milk. J. Endocrinol. 62: 431-438.

Mena, F., Beyer, C. y Grosvenor, C.E. (1974b): On the mechanism by which oxytocin depresses milk ejection and milk secretion in rats. Am. J. Physiol. 227: 1249-1254.

Mena, F., Pacheco, P., Aguayo, D., Clapp, C. y Grosvenor, C.E. (1978): A rise in intramammary pressure follows electrical stimulation of a mammary nerve in anesthetized rats. Endocrinology 103: 1929-1936.

Mena, F., Pacheco, P., Aguayo, D., Martínez-Escalera, G. y Grosvenor, C.E. (1979): Reflex regulation of autonomic influences upon the oxytocin induced contractile response of the mammary gland in the anesthetized rat. Endocrinology 104: 751-756.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Mena, F., Pacheco, P. y Grosvenor, C.E. (1980): Effect of electrical stimulation of mammary nerve upon pituitary and plasma prolactin concentrations in anesthetized lactating rats. Endocrinology 106: 458-462.

Mena, F., Martínez-Escalera, G., Clapp, C., Aguayo, D., Anguiano, G. y Grosvenor, C.E. (1981a): Effect of acute increases in suckling frequency upon food intake and milk secretion in the rabbit. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 168: 373-377.

Mena, F., Aguayo, D., Martínez-Escalera, G. y Grosvenor, C.E. (1981b): Effect of short-term food deprivation and prolactin upon milk yield in the lactating rabbit. Physiol. Behav. 27: 529-532.

Mena, F., Martínez-Escalera, G., Aguayo, D., Clapp, C. y Grosvenor, C.E. (1982a): Latency and duration of the effects of bromocriptine and prolactin on milk secretion in lactating rabbits. J. Endocrinol. 94: 389-395.

Mena, F., Martínez-Escalera, G., Aguayo, D., Clapp, C. y Grosvenor, C.E. (1982b): Acción fisiológica de la prolactina sobre la glándula mamaria. Análisis experimental. En: Pronalsa-Conacyt, (Eds.). Nuevos Conceptos sobre Fisiología y Patología Hipotálamo-Hipofisiaria. México. pp. 137-151.

Mena, F., Martínez-Escalera, G., Clapp, C. y Grosvenor, C.E. (1984a): In vivo and in vitro secretion of prolactin by lactating rat adenohypophyses as a function of intracellular age. J. Endocrinol. 101: 27-32.

Mena, F., Clapp, C., Martínez-Escalera, G., Pacheco, P. y Grosvenor, C.E. (1984b): Integrative regulation of milk ejection. En: D'Amico, J. y Robinson, A.L. (Eds.). Oxytocin. Elsevier Biomedical Press. En Prensa.

Mills, E.S. y Topper, Y.J. (1970): Some ultrastructural effects of insulin, hydrocortisone, and prolactin on mammary gland explants. J. Cell Biol. 44: 310-328.

Mills, D.E., Buckman, M.T. y Peake, G.T. (1981): Effects of prolactin administration and suppression on blood pressure and body fluid compartments in the rat. Endocrinology 109: 1590-1596.

Moon, R.C. (1965): Strength of suckling stimulus and maintenance of the mammary gland. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 119: 501-505.

Moon, R.C. (1969): Mammary growth and milk yield as related to litter size. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 137: 1126-1129.

Moore, R. y Zarrow, M.X. (1965): Contraction of the rabbit mammary strip in vitro in response to oxytocin. Acta Endocrinol. Copenh. 48: 186.

Moos, F. y Richard, Ph. (1979a): Effects of dopaminergic antagonists and agonists on oxytocin release induced by various stimuli. Neuroendocrinology 28: 138-144.

Moos, F. y Richard, Ph. (1979b): The inhibitory role of β -noradrenergic receptors in oxytocin release during suckling. Brain Res. 169: 595-599.

Nagasawa, H. y Yanai, R. (1976): Mammary nucleic acids and pituitary prolactin secretion during prolonged lactation in mice. J. Endocrinol. 70: 389-395.

Neill, J.K. (1974): Prolactin: its secretion and control. En: Knobil, E. y Sawyer, W.H. (Eds.). Handbook of Physiology. Vol. 4. Sec. 7. Parte 2. American Physiological Society. Washington, D.C. pp. 469-488.

Neill, J.D. (1980): Neuroendocrine regulation of prolactin secretion. En: Marine, L. y Ganong, W.F. (Eds.). Frontiers in Neuroendocrinology Vol. 6. Raven Press, Nueva York. pp. 129-155.

Newton, M. (1961): Human lactation. En: Kon, S.K. y Cowie, A.T. (Eds.). Milk: the Mammary Gland and Its Secretion. Vol. 1. Cap. 7. Academic Press. Nueva York. pp. 281-320.

Nicoll, C.S. y Meites, J. (1959): Prolongation of lactation in the rat by litter replacement. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 101: 81-82.

Nolin, J.M. (1978): Intracellular prolactin in rat corpus luteum and adrenal cortex. Endocrinology 102: 402-406.

Nolin, J.M. y Witorsch, R.J. (1976): Detection of endogenous immunoreactive prolactin in rat mammary epithelial cells during lactation. Endocrinology 99: 949-958.

Oka, T. y Topper, Y.J. (1971): Hormone-dependent accumulation of rough endoplasmic reticulum in mouse mammary epithelial cells in vitro. J. Biol. Chem. 246: 7701-7707.

Organización Mundial de la Salud. (1965): Reporte Técnico. Citado por: Cowie, A.T., Forsyth, I.A. y Hart, I.C. (1980): Introduction. En: Gross, F., Labhart, A., Mann, T. y Zander, J. (Eds.). Hormonal Control of Lactation. Cap. 1. Springer-Verlag, Berlín, Heidelberg, Nueva York. p. I.

Ota, K. y Yokoyama, A. (1965): Resumption of lactation by suckling in lactating rats after removal of litters. J. Endocrinol. 38: 263-268.

Pacheco, P., Muzquiz, L., Clapp, C. y Martínez-Escalera, G. (1979): Sensory discharges recorded in afferent mammary nerve of lactating rats. The Physiologist 22: 97.

Peaker, M. (1977): Mechanism of milk secretion: milk composition in relation to potential difference across the mammary epithelium. J. Physiol. 270: 489-505.

Peaker, M. (1978): Ion and water transport in the mammary gland. En: Larson, B.L. (Ed.). Lactation. Vol. 4. Academic Press. Nueva York.

Peaker, M. (1980): The effect of raised intramammary pressure on mammary function in the goat in relation to the cessation of lactation. J. Physiol. 301: 415-428.

Peaker, M. y Taylor, J.C. (1975): Milk secretion in the rabbit: changes during lactation and the mechanism of ion transport. J. Physiol. 253: 527-545.

Peeters, G. y DeBruycker, R. (1975): Influence of sympathomimetic drugs on the motility of bovine teat muscle. J. Dairy Res 42: 11-19.

Peeters, G., DeBruycker, R., Quintelier, W. y De Paepe, M. (1973): Contractions of teat muscles of lactating cows. Acta Endocrinol. Copenh. Suppl. 177: 50.

Pelletier, J. (1973): Evidence for a photoperiodic control of prolactin release in rams. J. Reprod. Fertil. 35: 143-147.

Pitelka, D.R. (1978): Cell contacts in the mammary gland. En: Larson, B.L. (Ed.) Lactation Vol. 4. Academic Press. Londres. Nueva York. pp. 41-46.

Pitelka, D.R. y Hamamoto, S.T. (1977): Form and function in mammary epithelium: the interpretation of ultrastructure. J. Dairy Sci. 60: 643-654.

Pitelka, D.R., Hamamoto, S.T., Duafala, J.G. y Nemanic, M.K. (1973): Cell contacts in the mouse mammary gland. I. Normal gland in postnatal development and the secretory cycle. J. Cell Biol. 56: 797-818.

Reddy, R.R. y Donker, J.K. (1964): Lactation studies. V. Effect of litter size and number of lactation upon milk yields in Sprague Dawley rats with observations on rates of gain of young in litters of various sizes. J. Dairy Sci. 47: 1096-1098.

Reinhardt, V. y Shams, D. (1974): Analysis of teat stimulation as specific stimulus for prolactin in cattle. Neuroendocrinology 14: 289-296.

Reynaert, R., De Paepe, M., Marcus, S., y Peeters, G. (1975): Influence of serum free fatty acid levels on growth hormone secretion in lactating cows. J. Endocrinol 66: 213-224.

- Rillema, J.A. (1980): Mechanism of prolactin action. Fed. Proc. 39: 2593-2598.
- Rosenblatt, J.S. y Lehrman, D.S. (1963): Maternal behaviour in the laboratory rat. En: Reingold, H.L. (Ed.). Maternal Behaviour in Mammals. John Wiley & Sons, Inc. Nueva York. p. 8.
- Sala, N.L., Cannata, M.A., Luther, E., Arballo, J.C. y Tramezzani, J.H. (1973): Inhibition of milk secretion by intraperitoneal injections of milk into lactating mice. J. Endocrinol. 56: 79-84.
- Selye, H. y McKeown, T. (1934a): Further studies on the influence of suckling. Anat. Rec. 60: 323-332.
- Selye, H. y McKeown, T. (1934b): Production of pseudopregnancy by mechanical stimulation of the nipples. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 31: 683-687.
- Shaar, C.J. y Clemens, J.A. (1972): Inhibition of lactation and prolactin secretion in rats by ergot alkaloids. Endocrinology 90: 285-288.
- Shams, D. (1972): Prolactin levels in bovine blood influenced by milking manipulation, genital stimulation and oxytocin administration with specific consideration of the seasonal variations. Acta Endocrinol. Copenh. 71: 684-696.
- Shams, D. y Reinhardt, V. (1974): Influence of the season on plasma prolactin level in cattle from birth to maturity. Horm. Res. 5: 217-226.
- Shiu, R.P.C. y Friesen, H.G. (1974): Solubilization and purification of a prolactin receptor from the rabbit mammary gland. J. Biol. Chem. 249: 7902-7911.
- Shiu, R. y Friesen, H.G. (1976): Blockade of prolactin action by an antiserum to its receptors. Science 192: 259-261.
- Shiu, R. y Friesen, H.G. (1980): Mechanism of action of prolactin in the control of mammary gland function. Ann. Rev. Physiol. 42: 83-96.
- Sinha, Y.N., Selby, F.W. y Vanderlaan, W.P. (1974): Effect of ergot drugs on prolactin and growth hormone secretion and on mammary gland nucleic acid content in C3H/BI mice. J. Nat. Cancer Inst. 52: 189-191.
- Smith, V.G., Beck, T.W., Convey, E.M. y Tucker, H.A. (1974): Bovine serum prolactin, growth hormone, cortisol and milk yield after ergocryptine. Neuroendocrinology 15: 172-181.
- Taylor, J.C. y Peaker, M. (1975): Effects of bromocriptine on milk secretion in the rabbit. J. Endocrinol. 67: 313-314.



Terry, P.M., Lin, F.K. y Banerjee, M.R. (1977): Responses of mouse mammary gland casein mRNA to corticosteroid action and suckling. Mol. Cell Endocrinol. 9: 169-182.

Thatcher, W.W. y Tucker, H.A. (1970): Lactational performance of rats injected with oxytocin, cortisol 21-acetate, prolactin and growth hormone during prolonged lactation. Endocrinology 86: 237-240.

Topper, Y.J. y Freeman, C.S. (1980): Multiple hormone interactions in the developmental biology of the mammary gland. Physiol. Rev. 60: 1049-1106.

Tribollet, E., Clarke, G., Dreifuss, J.J. and Lincoln, D.W. (1978). The role of central adrenergic receptors in the reflex release of oxytocin. Brain Res. 142: 69-84.

Tsakhaev, G.A. (1953): Change in the secretory and motor function of the udder in goats under conditions of partial denervation. Dokl. Akad. Nauk. SSSR. 93: 1131-1133.

Tucker, H.A. (1964): Nucleic acid content of suckled and non-suckled mammary glands within lactating rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 115: 887-890.

Tucker, H.A. (1966): Regulation of mammary nucleic acid content by various suckling intensities. Am. J. Physiol. 210: 1209-1214.

Tucker, H.A. (1969): Factors affecting mammary gland cell numbers. J. Dairy Sci. 52: 721

Tucker, H.A. (1974): General endocrinological control of lactation. En: Larson, B.L. y Smith, V.R. (Eds.). Lactation a Comprehensive Treatise. Vol. 1. Cap. 5. Academic Press. Nueva York. pp. 277-326.

Tucker, H.A. y Reece, R.P. (1962^a): Nucleic acid content of mammary glands of rats lactating 41 and 61 days. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112: 688-690.

Tucker, H.A. y Reece, R.P. (1963): Nucleic acid content of mammary glands of pregnant rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 112: 370-372.

Tucker, H.A., Paape, M.J. y Sinha, Y.N. (1967): Ovariectomy and suckling intensity effects on mammary nucleic acid, prolactin and ACTH. Am. J. Physiol. 213: 262.

Turkington, R.W., Majunder, G.C., Kadohama, N., MacIndoe, J.H. Frantz, W.L. (1973): Hormonal regulation of gene expression in mammary cells. Recent Prog. Horm. Res. 29: 417-449.

Tverskoi, G.B. (1953): The nature of the sensory impulses from

the udder involved in reflex regulation of milk secretion. Zhurn. Obshch. Biologii. 14: 349-359.

Utian, W.H., Begg, G., Vinik, A.I., Paul, M. y Shuman, L. (1975): Effect of bromocriptine and chlorotrianisene on inhibition of lactation and serum prolactin. A comparative double-blind study. Br. J. Obstet. Gynecol. 82: 755-759.

Wakerley, J.B., O'Neill, D.S. y Ter Haar, M.B. (1978): Relationship between the suckling-induced release of oxytocin and prolactin in the urethane-anesthetized lactating rat. J. Endocrinol. 76: 493-500.

Walker, S., Hibbard, B.M., Groom, G., Griffiths, K., Davis, R.H. (1975): Controlled trial of bromocriptine, quinoestral and placebo in suppression of puerperal lactation. Lancet 11: 842-844.

Walsh, J.P. y Downey, W.K. (1967): Effect of prepartum milking on milk secretion. Biochem. J. 103: 41-42p

Walsh, J.P. y Tucker, H.A. (1972): Effect of interrupted nursing on lactation in rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 140: 13-16.

Wang, D.Y., Hallows, R.C., Bealing, J., Strong, C.R. y Dils, R. (1972): The effect of prolactin and growth hormone on fatty acid synthesis by pregnant mouse mammary gland in organ culture. J. Endocrinol. 53: 311-321.

Watkins, W.M. y Hassid, W.Z. (1962): The synthesis of lactose by particulate enzyme preparations from guinea pig and bovine mammary glands. J. Biol. Chem. 237: 1432-1440.

Weisner, B.P. y Sheard, N.M. (1933): Maternal Behaviour in the Rat. Oliver & Boyd. Edinburgo. p. 55.

Wellings, S.R. y Nandi, S. (1968): Electron microscopy of induced secretion in mammary epithelial cells of hypophysectomized ovariectomized-adrenalectomized BALB/c Crg1 mice. J. Natn. Cancer Inst. 40: 1245-1258.

Wetteman, R.P. y Iucker, H.A. (1974): Relationship of ambient temperature to serum prolactin in heifers. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 146: 908-911.

Wheelock, J.V., Smith, A. y Dodd, F.H. (1967): J. Dairy Res. 34: 151.

Zarrow, M.X., Denenberg, V.H. y Anderson, C.O. (1965): Rabbit: frequency of suckling in the pup. Science 150: 1835-1836.

Zeilmaker, G.H. (1968): Prolonged lactation in mice and its effect

on mammary tumorigenesis. Int. J. of Cancer 3: 291-303.

Zinder, O., Hamosh, M., Clary-Fleck, T.R., Scow, R.O. (1974):
Effect of prolactin on lipoprotein lipase in mammary gland
and adipose tissue of rats. Am. J. Physiol. 226: 744-748.