

- Beverly Hills, 1983.
17. Ishida, T, Yamamoto, K, Omoto, K, Iwanafa, M, Osato, T & Hinuma, Y. Prevalence of a human retrovirus in native Japanese: evidence for a possible ancient origin. *J Infect*, 1985, 2: 153-157.
  18. Ishida, T & Hinuma, Y. The origin of Japanese HTLV-1. *Nature*, 1986, 322: 505.
  19. Merino, F, Robert-Guroff, M, Clark, J, Biondo-Brancho, M, Blattner, W & Gallo, R. Natural antibody to human T-cell leukemia/lymphoma virus in healthy Venezuelan population. *Int J Cancer*, 1984, 34: 501-506.
  20. Ohtsu, T, Tsugane, S, Tobinai, K, Shimoyama, M, Nanri, S & Watanabe, S. Prevalence of antibodies to human T-cell leukemia/lymphoma virus type I and human immunodeficiency virus in Japanese immigrant colonies in Bolivia and Bolivian natives. *Jpn J Cancer Res*, 1987, 78: 1347-1353.
  21. Maloney, EM, Ramirez, H, Levin, A & Blattner, WA. A survey of the human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-1) in south-western Colombia. *Int J Cancer*, 1989, 44: 419-423.
  22. Zaninovic, V & Zamora, T. A propósito de dos indígenas paeces con paraparesia espástica asociada con el HTLV-1. *Acta Neurol Colombiana*, 1989, 5: 97.
  23. Ikeda, M, Fujino, R, Matsui, T, Yoshida, T, Komoda, H & Imai, J. A new agglutination test for serum antibodies to adult T-cell leukemia virus. *Gann*, 1984, 75: 845-848.
  24. Tsang, VCW, Peralta, JM & Simons, AR. Enzyme-linked immunoelectro-transfer blot techniques (EITB) for studying the specificities of antigens and antibodies separated by gel electrophoresis. *Methods Enzymol*, 1982, 92: 377-391.
  25. Tajima, K & Kuroishi, T. Estimation of incidence rate of ATL among ATL-1 carriers in Kyushu, Japan. *Jpn J Clin Oncol*, 1985, 15: 423-430.
  26. Tajima, K, Tominaga, S, Suchi, T et al. Epidemiological analysis of the distribution of antibody to adult T-cell leukemia-virus-associated antigen: possible horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann*, 1982, 73: 893-901.
  27. Kinoshita, K, Hino, S, Amagasaki, T. et al. Demonstration of adult T-cell leukemia virus antigen in milk from three seropositive mothers. *Gann*, 1984, 75: 103-105.
  28. Nakano, S, Ando, Y, Ichijo, M et al. Search for possible routes of vertical and horizontal transmission of adult T-cell leukemia virus. *Gann*, 1984, 75: 1044-1045.
  29. Hino, S, Yamaguchi, K, Katamine, S et al. Mother-to-child transmission of human T-cell leukemia virus type-1. *Jpn J Cancer Res*, 1985, 76: 474-480.
  30. Usuku, K, Sonoda, S, Osame, M et al. HLA haplotype-linked high immune responsiveness against HTLV-1 in HTLV-1-associated myelopathy: comparison with adult T-cell leukemia/lymphoma. *Ann Neurol*, 1988, 23S: 143-150.
  31. Arango, C, Concha, M, Zaninovic, V et al. Epidemiology of tropical spastic paraparesis in Colombia and associated HTLV-1 infection. *Ann Neurol*, 1988, 23S: 161-165.
  32. Ito, Y. The epidemiology of human T-cell leukemia/lymphoma virus. *Curr Topics Microbiol Immunol*, 1985, 115: 99-112.

## Relación entre la succión del pezón y la aparición de actividad eyectoláctea espontánea, en la lactancia humana.

Edgard Cobo, M.D.\*

"Nunca a mi sed la vid se esconda del bruno  
pezón de Cleopatra"  
Baladas en Modo Antico para me divertir.  
León de Greiff, 1954.

### RESUMEN

Se estudió la posible relación entre la succión del lactante y la aparición de actividad eyectoláctea espontánea (AEE). Entre 132 registros de la respuesta mamaria al estímulo de succión, se seleccionaron sólo 26 correspondientes a igual número de mujeres, que cumplieron con rigurosos

criterios de inclusión. Se encontró que la AEE fue significativamente más frecuente antes que después de la succión del lactante, lo cual refuerza sugerencias previas sobre un mecanismo neuroendocrino que señala la preparación de la glándula mamaria para una nueva succión del lactante. Estos resultados permiten sugerir que la AEE observada registrando la presión intraductal mamaria y la eyección láctea espontánea descrita clínicamente por otros autores, corresponden a un mismo fenómeno fisiológico.

\* Profesor Titular y Emérito, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Sala<sup>1</sup> tiene la prioridad de haber descrito en 1961 la actividad eyectoláctea espontánea (AEE), que se caracteriza por contracciones aisladas, sin ninguna relación aparente con las inducidas por la succión del lactante<sup>2</sup>. Durante 1969, en el Laboratorio de Fisiología de la Reproducción, en Cali, Colombia, Cobo & Quintero<sup>3</sup> y Cobo<sup>4</sup> describieron el efecto inhibitor del etanol sobre la AEE, como un hallazgo ocasional observado al estudiar la inhibición del reflejo eyectolácteo en la mujer. Sin embargo sólo en 1991, ya desaparecido ese laboratorio original, fue posible describir en detalle<sup>5,6</sup> la AEE y discutir sus implicaciones fisiológicas, con un nuevo análisis de los registros de presión intramamaria<sup>5,6</sup>. Desde las primeras observaciones se ha planteado la posibilidad que la AEE sea mediada por la liberación neurohipofisaria de oxitocina<sup>1,3-6</sup>.

En 1973, Wakerley & Lincoln<sup>7</sup> hallaron el mismo fenómeno en ratas cuando utilizaron el registro de la presión intramamaria. Más tarde, Poulain & Tasker<sup>8</sup>, avanzaron la hipótesis de una liberación tónica de oxitocina como responsable de la AEE en esa misma especie.

En 1978, McNeilly & McNeilly<sup>9</sup> informaron sobre la ocurrencia de episodios de eyección láctea percibidos por una mujer que cursaba su tercera lactancia, como una sensación mamaria ocasional, en el intervalo entre succiones, pero que era idéntica a la que notaba durante la succión del niño. Estos episodios aparecían a intervalos regulares y eran más frecuentes antes de los períodos de succión. Los mismos autores plantearon también la existencia de un mecanismo neuroendocrino que liberaría oxitocina durante el proceso de llenamiento de la glándula mamaria después de la succión, y cuyo efecto percibiría la madre cuando la glándula se encontrara nuevamente llena y lista para otra succión.

Esta sugerencia se basa en que los intervalos entre la succión y el siguiente episodio de AEE fueron significativamente más largos que los intervalos entre las eyecciones espontáneas.

Recientemente se analizaron nuevamente los registros de presión intramamaria en mujeres lactantes almacenados en el archivo de Cali, y se lograron algunos aportes al conocimiento de la AEE<sup>5,6</sup>. En esta oportunidad se utilizó esa base de datos con el objetivo de explorar la relación entre la succión y la AEE con énfasis particular en el análisis de los segmentos previos y posteriores a la succión del lactante. El propósito del presente artículo es describir

los resultados obtenidos al seleccionar los registros de acuerdo con criterios de inclusión rigurosos.

## PACIENTES Y METODOS

Se hizo un análisis de 158 registros continuos de presión intramamaria obtenidos entre 1961 y 1976, en mujeres lactantes que cursaban entre los días de puerperio 1 y 67. Estos estudios fueron realizados en la Sección de Fisiología de la Reproducción, del Departamento de Obstetricia y Ginecología. La metodología de registro se describió con todo detalle<sup>2,3</sup> y utiliza básicamente el cateterismo de los conductos galactóforos, la captación electrónica de las oscilaciones de la presión mamaria y su conversión en una señal eléctrica grabada en papel térmico.

Para analizar la relación temporal entre la succión y la AEE, se aplicaron a los registros de presión intramamaria realizados con diversos propósitos, los siguientes criterios de inclusión: a) por lo menos presencia de una succión del lactante, cuyo efecto fuera registrado totalmente; b) tiempo de registro basal de 30 minutos previos y 30 minutos posteriores al registro de la succión; c) ausencia de los siguientes estímulos, en los períodos basales de estímulo táctil del pezón y/o de dilatación instrumental de galactóforos; d) ausencia de efectos de administración por vía endovenosa (EV) de oxitocina, hormona antidiurética, prostaglandinas, soluciones hipertónicas y nicotina. En todas las pacientes, la succión experimental del lactante se realizó por lo menos 2 horas después de la succión previa.

Para hacer más preciso el análisis de los registros, se subdividieron los períodos basales en ventanas de 10 minutos cada una y se asignó el tiempo cero al período utilizado para el estímulo de succión. Se determinó el número de pacientes que mostraron AEE en cada una de las ventanas estudiadas (Cuadro 1). Se midió por planimetría el área bajo las contracciones y este valor que se definió como el de la AEE se expresó en milímetros cuadrados. Se obtuvieron valores promedio de la duración del estímulo y del área bajo de las curvas de contracción observadas en cada ventana de 10 minutos.

Los resultados se expresan en valores absolutos, promedios o cifras porcentuales, según el caso. Los promedios se expresan acompañados del error estándar de la media. La asociación entre el número de pacientes que presentaron actividad espontánea antes y después de la succión, se midió calculando la desigualdad relativa (OR) y sus límites de confianza.

**Cuadro 1. Valores de la Actividad Eyectoláctea (mm<sup>2</sup>) Antes y Después de la Succión, en las 26 Pacientes Estudiadas.**

N° de registro	Ventanas pre-succión (minutos)			Duración succión (minutos) *	Ventanas post-succión (minutos)		
	-30	-20	-10	0	10	20	30
GM-003	0	0	0	17.0	0	0	0
GM-004	0	0	0	8.0	0	0	0
GM-008	0	0	0	11.	0	0	0
GM-012	0	0	375	28	0	0	0
GM-014	717	250	0	16.0	0	0	0
GM-015	0	0	0	13.0	0	0	0
MG-018	0	0	0	5.0	0	0	0
GM-021	0	0	0	7.5	0	0	0
GM-023	0	0	0	8.5	0	0	0
GM-025	0	0	0	14.0	0	0	0
GM-082	0	0	0	10.0	105	0	0
GM-083	0	0	0	6.0	0	0	0
GM-084	208	93	0	10.0	0	0	0
GM-085	168	0	0	10.0	0	0	0
GM-086	0	0	361	10.0	0	0	0
GM-089	0	85	348	10.0	0	0	0
GM-090	0	0	125	10.5	0	0	0
GM-092	650	650	510	10.0	165	398	0
GM-093	210	56	0	10.0	0	0	0
GM-096	440	0	135	10.0	0	0	298
GM-098	310	0	0	10.0	0	0	0
GM-101	96	0	0	7.3	0	0	0
GM-105	0	0	0	10.3	118	178	0
GM-106	0	190	126	10.0	66	0	0
PG-003	0	0	435	5.1	0	0	0
DIU-05	359	55	0	15.0	0	0	0
X	121.5	53.0	92.9	10.8	13.4	26.2	11.5
± sem	±41.1	±25.9	±32.1	±0.9	±7.9	±15.7	±11.4

\* Duración del estímulo de succión del lactante.

La significación de la diferencia se obtuvo mediante la prueba exacta de Fisher. Se consideró una diferencia significativa cuando P alcanzó un valor  $\leq 0.05$ . Se utilizó para estos cálculos el programa Epi-Info (OMS) de la Sección de Nutrición del Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

Los diferentes proyectos de investigación que produjeron este material fueron aprobados en su

momento por el Comité de Estudios Humanos de la Facultad de Salud, Universidad del Valle. Todas las pacientes firmaron un consentimiento informado.

## RESULTADOS

Se encontraron 132 registros del efecto eyectolácteo de la succión del niño, realizados en 103 mujeres lactantes y de las cuales sólo 26 pudieron seleccionarse para análisis, de acuerdo con los criterios de inclusión. Las 26 pacientes seleccionadas cursaban entre el primero y el octavo día de lactancia ( $x = 3.3 \pm 0.36$  días). La edad de las pacientes osciló entre 17 y 44 años ( $x = 22.8 \pm 1.15$ ) y la paridad entre 1 y 7 hijos ( $x = 2.0 \pm 0.35$ ); 16 pacientes lactaban por primera vez y como era de esperar en esta fase de la lactancia, las 26 pacientes lo hacían de manera exclusiva. La duración promedio de la succión del lactante fue de  $10.8 \pm 0.9$  minutos.

Se observó mayor incidencia de AEE antes que después de la succión del lactante (Figura 1). Durante el período basal previo a la succión, 57.7% (15/26) de las pacientes presentaron AEE, valor que disminuyó a 19.2% (5/26) en el período basal posterior al estímulo. Esta diferencia es de 39% (Cuadro 2) y alcanza a ser estadísticamente significativa

( $P = 0.0043$ ). Cuando se analizó el número de casos que mostraron AEE en los períodos basales separados en ventanas de 10 minutos, se observó el mismo comportamiento, o sea que el número de casos de dicha actividad es mayor antes que después de la succión (Figura 2).

Los valores de AEE fueron también mayores antes de la succión. Los valores individuales por ventana oscilaron entre 55 y 717 mm<sup>2</sup>. Los valores promedio

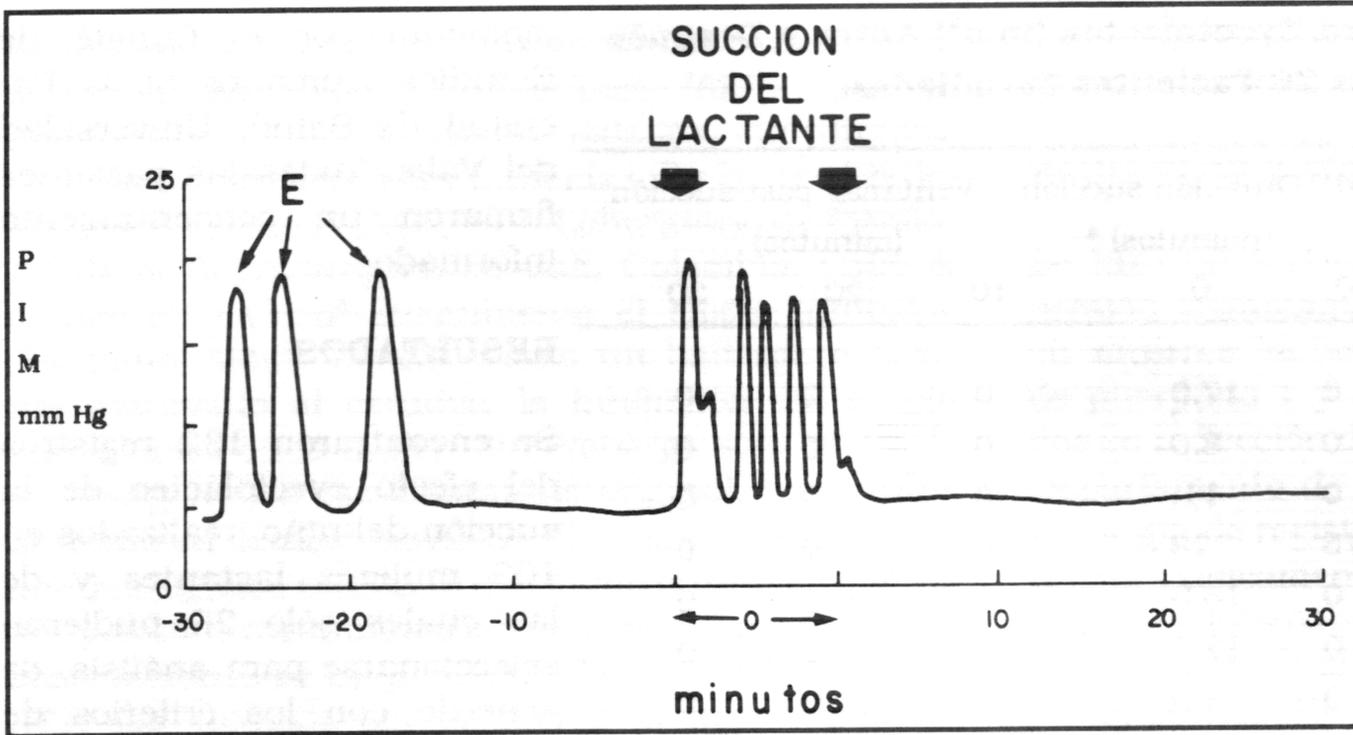


Figura 1. Registro continuo de presión intraductal mamaria (PIM) en una lactante primípara, de 22 años, durante su tercer día de puerperio. Se observan 3 contracciones espontáneas en las ventanas correspondientes a -30 y -20 minutos (o). La succión del lactante corresponde al tiempo cero y tuvo una duración de 10 minutos. No se observó AEE en las 3 ventanas posteriores a la succión.

**Cuadro 2. Asociación Entre la Presencia de AEE y el Momento de la Succión.**

	Sí	No
Antes de la succión	15	11
Después de la succión	5	21

OR = 5.73 (1.42 - 24.49)

$\chi^2 = 8.13$

P = 0.0043

para cada ventana fueron: -30 minutos =  $121.5 \pm 41.2$  mm<sup>2</sup>; -20 min =  $53.0 \pm 25.9$ ; -10 min =  $92.9 \pm 32.1$ ; 10 min =  $13.4 \pm 7.9$ ; 20 min =  $26.2 \pm 15.7$  y 30 min =  $11.5 \pm 11.4$  mm<sup>2</sup> (Figura 3).

Todas las pacientes mostraron respuesta eyectoláctea a la administración EV de oxitocina exógena, y se encontró que la dosis umbral varió entre 0.1 y 10.0 mU de oxitocina ( $\bar{x} = 2.18 \pm 0.42$  mU).

**DISCUSION**

Los resultados expuestos en este artículo muestran una disminución de 39% en la frecuencia de mujeres con AEE después de la succión y coinciden con la observación subjetiva publicada por McNeilly & McNeilly<sup>9</sup>, quienes encontraron que el intervalo entre la succión y la primera eyección láctea

espontánea era más largo que los intervalos siguientes; o sea, que la frecuencia de la AEE era baja inmediatamente después de una succión y aumentaba cuando se acercaba la próxima.

Cabe entonces preguntarse si el fenómeno registrado en Cali como AEE es el mismo descrito por dicho autor como eyección láctea espontánea (ELE). Una primera aproximación parece asimilarlos, pues ambos tienen en común su aparición frecuente antes de la succión y su disminución post-succión, durante las primeras semanas de la lactancia. Sin embargo, quedarían por aclarar algunas diferencias encontradas por Cobo<sup>5,6</sup>, p.e., a) la falta de ritmo

en la aparición de la AEE, cuando la ELE se presenta a intervalos regulares y predecibles y, b) el

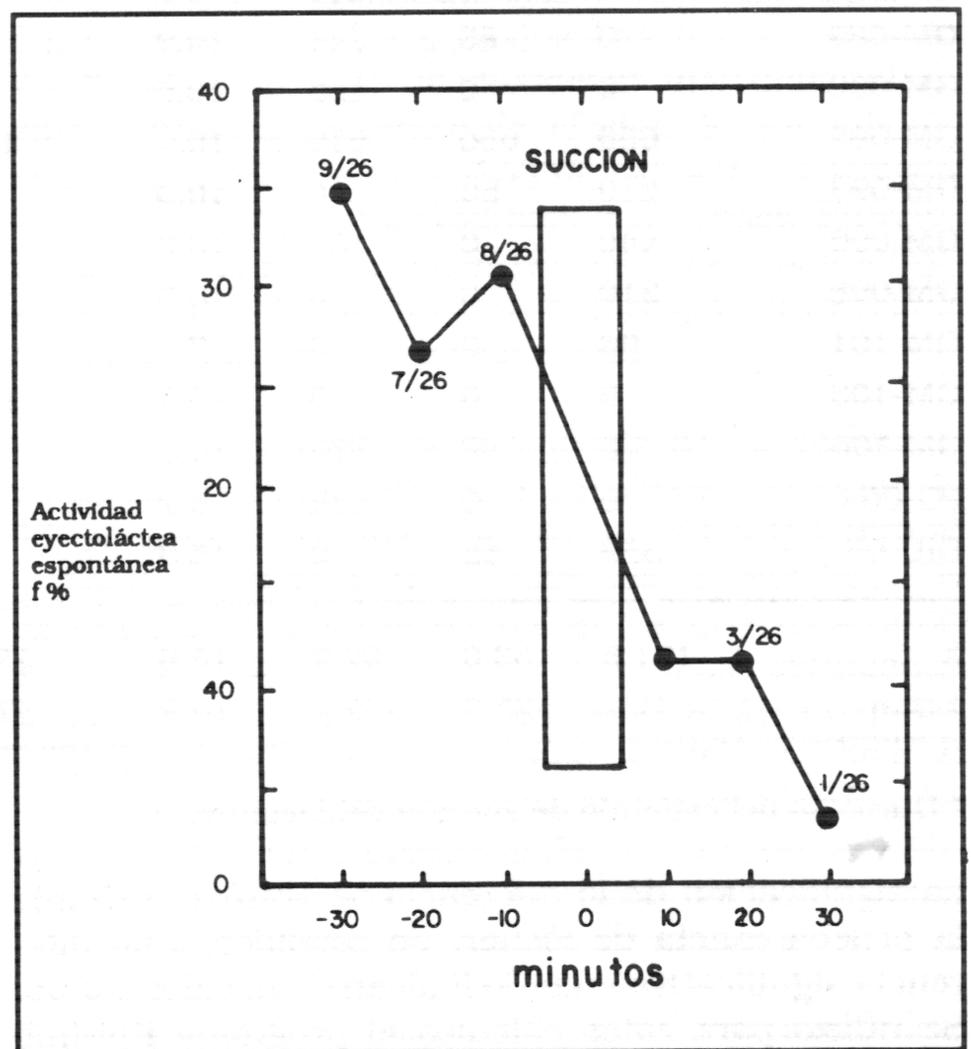


Figura 2. Porcentaje de pacientes que mostraron AEE antes y después de la succión del lactante. Este valor corresponde al número de madres lactantes que tuvieron episodios de actividad espontánea en cada ventana de 10 minutos. El recuadro vertical corresponde al tiempo cero que es el de la succión.

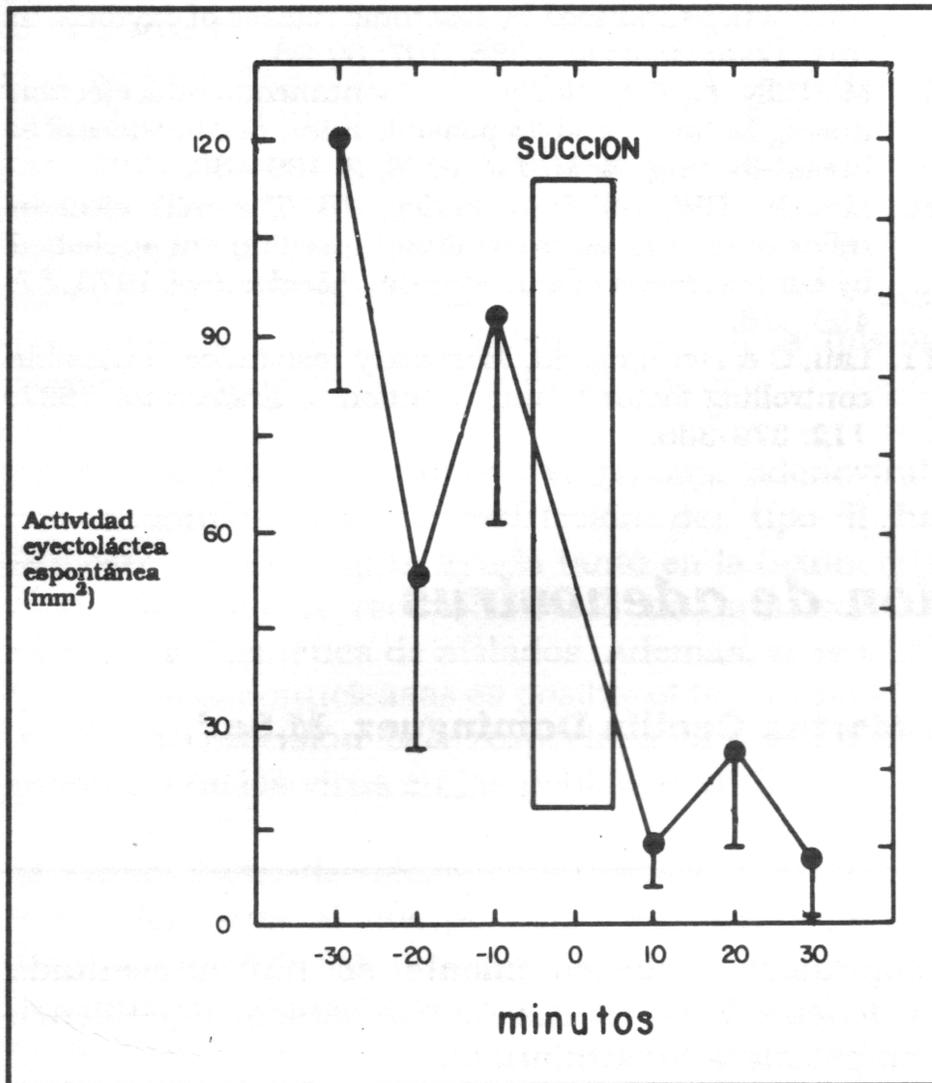


Figura 3. Valores promedio de la AEE por ventanas de 10 minutos, antes y después de la succión. Igual forma de presentación de la figura anterior. Las líneas verticales muestran el error estándar de la media.

aumento de la frecuencia de la AEE al progresar la lactancia cuando al contrario la ELE disminuye<sup>9</sup>. Para nosotros, estos hechos sólo ponen en evidencia la subjetividad del método descrito por McNeilly & McNeilly<sup>9</sup> que haría posible que aun tratándose de un mismo fenómeno de activación espontánea del sistema eyaculador de leche materna, se obtengan resultados diferentes a los obtenidos en la mujer y en otras especies, si se utiliza el registro continuo de la presión intramamaria durante la lactancia.

Se ha discutido que es necesario cierto grado de distensión mamaria para que la madre lactante perciba la sensación espontánea de eyección láctea<sup>9</sup> con base en hallazgos obtenidos con el registro continuo de la presión intramamaria en ratas, en las cuales se observó que la ELE sólo ocurría cuando había distensión de la glándula<sup>10</sup>. En esta misma especie, Lau & Henning<sup>11</sup> han descrito una disminución en la resistencia del sistema de conductos y alvéolos de la glándula mamaria a medida que avanza el período de lactancia, lo cual constituiría un mecanismo para facilitar la eyección láctea.

Según estas evidencias, y a pesar de las obvias diferencias metodológicas, es lícito pensar que la aparente ritmicidad de la ELE y su disminución con el progreso de la lactancia, son fenómenos que se pueden explicar por la fragilidad de la percepción subjetiva, que sería aun mayor cuando no hay suficiente distensión de la glándula y también porque cuando la resistencia del sistema ducto-alveolar mamaria fuera en disminución, como lo describieron Lau & Henning<sup>11</sup>, se haría más fácil la salida de la leche y probablemente menos perceptibles, las contracciones mamarias espontáneas.

En esta forma se puede contestar la pregunta inicial sobre la similitud de ambos hallazgos. Ellos serían expresiones del mismo fenómeno, aunque captadas con dos métodos diferentes: uno muy subjetivo y por tanto incierto, mas con una clara aplicación clínica y otro objetivo y cuantificable, aunque con muy poca aplicación práctica, pero ambos con la posibilidad de señalar la recuperación de la capacidad de la glándula mamaria nuevamente distendida, para otra succión del lactante.

Finalmente, se debe dejar asentado que aún falta explorar mucho más este fenómeno de la fisiología mamaria estudiando, por lo menos, las correlaciones que existen entre el registro (ojalá externo) de las contracciones mamarias y la medida de las concentraciones circulantes de oxitocina y prolactina, las dos hormonas hipofisiarias que se han sugerido como mediadores hormonales de la actividad eyectoláctea espontánea<sup>5,6,9</sup>.

## RECONOCIMIENTO

El autor agradece al doctor Luis Francisco Fajardo, Profesor Titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, su colaboración para los cálculos estadísticos.

## REFERENCIAS

1. Sala, N. *Fisiología y farmacología de la eyección láctea en la mujer*. Tesis de doctorado. Universidad de Buenos Aires, Argentina, Capítulo V, 1961.
2. Sica-Blanco, Y, Méndez-Bauer, C, Sala, N, Cabot, H & Caldeyro-Barcia, R. Nuevo método para el estudio de la funcionalidad mamaria en la mujer. *Arch Ginecol Obstet* (Montevideo), 1959, 17: 63-72.
3. Cobo, E & Quintero, CA. Milk ejecting and antidiuretic activities under neurohypophyseal inhibition with alcohol and water overload. *Am J Obstet Gynecol*, 1969, 105: 877-887.
4. Cobo, E. Effect of different doses of ethanol on the milk-ejecting reflex in lactating women. *Am J Obstet Gynecol*,

- 1973, 115: 817-821.
5. Cobo, E. Characteristics of the spontaneous milk ejecting activity occurring during human lactation. *J Perinat Med*, 1992 (en prensa).
  6. Cobo, E. Posibles patrones de liberación de oxitocina endógena en la lactancia humana. *Colombia Med*, 1992, 23 :57-64.
  7. Wakerley, JB & Lincoln, DW. The milk-ejection reflex on the rat: a 20 to 40-fold acceleration in the firing of paraventricular neurones during oxytocin release. *J Endocrinol*, 1973, 57: 477-493.
  8. Poulain, DA & Tasker, JCJ. Recurrent mammary gland contractions induced by low tonic release of oxytocin in rats. *Endocrinology*, 1985, 107: 89-96.
  9. McNeilly, AS & McNeilly, JR. Spontaneous milk ejection during lactation and its possible relevance to success of breast-feeding. *Br Med J*, 1978, 2: 466-468.
  10. Lincoln, DW, Hill & Wakerley, JB. The milk ejection reflex of the rat: an intermittent function not abolished by surgical levels of anaesthesia. *J Endocrinol*, 1973, 57: 459-476.
  11. Lau, C & Henning, SJ. Mammary resistance: a possible controlling factor in milk ejection. *J Endocrinol*, 1987, 112: 379-385.

## Análisis genómico de la transmisión de adenovirus respiratorios humanos<sup>1</sup>

Felipe García Vallejo, Ph.D.<sup>2</sup>, Harold Solís, B.Sc.<sup>3</sup>, Martha Cecilia Domínguez, M.Sc.<sup>3</sup>, Isabella Borrero, M.Sc.<sup>4</sup>

### RESUMEN

A partir de 84 muestras respiratorias y fecales, se recuperaron 3 pares de adenovirus. Se efectuó el análisis de restricción de los 3 pares de adenovirus que representan un modelo de estrecho contacto. Con el criterio de análisis de restricción un par se identificó como adenovirus serotipo 2 Ton 99; otro como adenovirus serotipo 6 (variante A6.1) y el último como adenovirus 3 cepa GB. La comparación de los perfiles de restricción en los pares de aislados demostró una completa comigración en cada caso. Se obtuvieron evidencias de que el análisis de restricción es una herramienta poderosa para estudiar los mecanismos de transmisión de adenovirus respiratorios en niños en estrecho contacto.

Los adenovirus humanos son patógenos de importancia, causantes de enfermedades sobre todo en niños y adultos jóvenes<sup>1</sup>. Los serotipos de adenovirus humanos se asocian con distintas afecciones gastrointestinales<sup>2</sup>, o genitourinarias<sup>3</sup>, y del tracto

respiratorio<sup>1</sup>. Recientemente se han presentado evidencias de su asociación con personas que tienen compromisos inmunitarios<sup>4</sup>.

Se conocen 47 tipos de adenovirus humanos que se agrupan en 7 subgéneros (A a G). Esta clasificación ha tenido como base criterios inmunológicos, de oncogenicidad en roedores, contenido guanina/citosina y patrones de polipéptidos y análisis de restricción<sup>5</sup>.

Dentro de las estrategias más comunes para determinar un aislamiento adenoviral, se considera la neutralización. Esta técnica no es representativa de las variaciones genéticas que se observan dentro de los miembros de un mismo serotipo<sup>3</sup>. Además, en la prueba de neutralización que identifica determinantes antigénicos comunes a diferentes serotipos, se observan señales de reactividad cruzada. Este hecho muestra la posibilidad de ocurrencia de eventos de recombinación del genoma adenoviral durante las fases de crecimiento en el organismo y los pasos de replicación en cultivos celulares *in vitro*. Si se considera la premisa anterior, el empleo de otras estrategias experimentales sería una alternativa con mayor poder de resolución.

Las endonucleasas de restricción de tipo II son enzimas cuya actividad de hidrólisis del enlace fosfodiéster 5'-3' depende de las secuencias de 4 a 6 nucleótidos ordenados en una combinación determinada. Este hecho hace que se generen cantidades equivalentes de fragmentos de ADN según

1. Este trabajo fue financiado con fondos del Proyecto Acute Respiratory Infections/BOSTID/NSF y de la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad del Valle, Cali, Colombia
2. Profesor Titular, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
3. Investigadores Asociados, Departamento de Microbiología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
4. Profesora Asociada, Departamento de Microbiología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.