

Efecto del nomifensin sobre la secreción de prolactina en el puerperio y su repercusión sobre la lactancia

ELÍAS S. CANALES,
JUDITH ABLANEDO,
GALO VINUEZA,
ISABEL CRISTINA GARCÍA y
ARTURO ZÁRATE*

Se investigó el efecto del nomifensin sobre la secreción de prolactina en el puerperio así como su posible utilidad terapéutica como inhibidor de la lactancia en el posparto. Con este propósito se seleccionaron 20 mujeres púerperas normales con indicación médica para suprimir la lactancia. En una primera etapa del estudio, 12 de las 20 mujeres ingirieron en ayuno 200 mg de nomifensin dentro de las primeras 12 a 24 horas posparto y las 8 restantes tomaron un placebo y se consideraron como testigo. En ambos grupos se cuantificaron por radioanálisis los niveles circulantes de prolactina en muestras de sangre venosa tomada antes y a intervalos de 15 y 30 minutos después del nomifensin y el placebo. En la segunda etapa las pacientes del primer grupo continuaron tomando el nomifensin a la dosis de 100 mg cada 12 horas durante 5 días y se les cuantificó diariamente los niveles de prolactina hasta el final del estudio, y a las pacientes del grupo

testigo se les prescribió bromocriptina para suprimir la lactancia. El nomifensin en la fase aguda produjo una disminución significativa pero transitoria de la prolactina dentro de los siguientes 60 a 180 minutos de su administración; en tanto que en el grupo testigo los cambios en la prolactina no fueron significativos. El descenso progresivo de la prolactina en las pacientes tratadas crónicamente con nomifensin son similares a los observados normalmente en mujeres púerperas que no amamantan. Se concluye que el nomifensin a dosis terapéuticas como antidepresivo y durante el tiempo utilizado en este estudio, no es efectivo para suprimir la lactogénesis por su pobre efecto sobre la secreción de prolactina.

Introducción

Es ampliamente conocido que existen condiciones patológicas tanto de la madre como del recién nacido que en ocasiones obligan a suprimir la lactancia en el puerperio. Desde que Smith y Smith¹ informaron en 1933 que los estrógenos podían inhibir la lactancia en la coneja durante el posparto, el tratamiento tradicional para suprimir la lactancia se ha sustentado en el empleo de los esteroides sexuales: estrógenos,²

*Autor para correspondencia.

Elías S. Canales y Judith Ablanedo. Departamento de Ginecología-Embrión, Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social.

Galo Vinuesa, Isabel Cristina García y Arturo Zárate. Unidad de Investigación Endocrinológica, Instituto Mexicano del Seguro Social.

combinaciones de estrógenos y andrógenos, o bien estrógenos y progestágenos.⁴ Con el tiempo se ha observado que si bien estas hormonas sexuales suprimen la secreción de leche aparentemente por un mecanismo directo que impide la acción de la prolactina sobre el tejido mamario, tienen el inconveniente de que en ocasiones pueden producir fenómenos indeseables, particularmente subinvolución uterina, aumento en la cantidad de loquios, y lo que es más grave fenómenos tromboembólicos sistémicos.

El mejor conocimiento de los mecanismos neuroendocrinos que regulan la secreción de prolactina ha motivado a diversos investigadores a explorar compuestos no esteroides que actuando a nivel hipotalámico, hipofisiario o ambos sean capaces de disminuir o suprimir la secreción de prolactina y como consecuencia la lactancia. Hasta la actualidad, con excepción de los derivados del ergot como la bromocriptina,^{3,6} el uso de fármacos del tipo del clomifeno⁷ o de la piridoxina⁸ han resultado ineficaces para suprimir la lactancia debido a su pobre efecto sobre la prolactina.⁹⁻¹² Recientemente Muller¹³ y Camanni¹⁴ informaron que la administración de nomifensin (maleato ácido de 8-amino-2-metil-4-fenil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina) fármaco activo por vía oral con propiedades de bloquear la recaptación de dopamina en el área presináptica del hipotálamo y ampliamente usado en clínica como antidepressivo, daba lugar a una disminución de la secreción de prolactina en individuos normales, mujeres puérperas y en pacientes con estados hiperprolactinémicos de origen no tumoral; en cambio dicha secreción no se modificaba substancialmente en pacientes con prolactinomas. Estos hallazgos les permitió sugerir que la administración oral de este fármaco podría ser útil como una prueba clínica para diferenciar un estado hiperprolactinémico "funcional" de uno tumoral. Estudios posteriores llevados a cabo por nosotros¹⁵ y por otros investigadores^{16, 17} confirmaron que efectivamente el nomifensin producía una disminución de la secreción de prolactina en individuos normales pero no resultaba útil para diferenciar la etiología de la hiperprolactinemia.

Con base en estas observaciones y como parte de una línea de investigación en lactancia,^{6, 9, 10, 18-21} el presente estudio tiene por objeto determinar el efecto del nomifensin sobre la secreción de prolactina en el posparto inmediato y evaluar su posible utilidad terapéutica como inhibidor de la lactancia.

Material y método

Material Clínico. Se seleccionaron para esta investigación 20 mujeres voluntarias de 22 a 37 años de edad en el puerperio inmediato de un embarazo de término, y en las cuales existía indicación médica para suprimir la lactancia.

Protocolo de estudio

Con el propósito de conocer 1) el efecto del nomifensin sobre la secreción de prolactina y 2) evaluar su efectividad como inhibidor de la lactancia, el estudio se dividió en dos fases: aguda y crónica.

Fase aguda.

Después de una noche de ayuno y una hora de reposo en cama, 12 de las 20 pacientes en estudio recibieron una dosis de 200 mg de nomifensin por vía oral dentro de las siguientes 12 a 24 horas posparto y las 8 restantes, que fueron tomadas como testigo, ingirieron un placebo. Antes de la ingestión del fármaco o del placebo a todas ellas se les colocó un cateter en la vena del pliegue del codo, entre las 7 y las 8 de la mañana, para la obtención de muestras de sangre. Dicho cateter se mantuvo permeable con una solución salina isotónica hasta el final de la prueba.

A ambos grupos de pacientes se les tomaron dos muestras de sangre venosa en condiciones basales (menos 15 y 0 minutos) y a continuación de la ingesta del medicamento o del placebo estas muestras de sangre se obtuvieron con un intervalo de 15 minutos durante la primera hora y posteriormente con un intervalo de 30 minutos hasta completar 6 horas de observación.

Fase crónica. Al día siguiente de la fase aguda, las 12 pacientes que tomaron nomifensin continuaron ingiriendo el fármaco a la dosis de 100 mg cada 12 horas durante 5 días y diariamente en ayuno se les tomó una muestra de sangre hasta el final del estudio. Por el contrario, las 8 pacientes que recibieron placebo (grupo testigo) tomaron bromocriptina a la dosis de 2.5 mg cada 8 horas durante 7 días con el objeto de inhibirles la lactancia.

Cuantificación hormonal

En todas las muestras de sangre se midió por duplicado las concentraciones séricas de prolactina mediante un método específico de radioanálisis (CEASORIN). El coeficiente de variación intra e interanálisis del método fue de 4.0 y 6.7 respectivamente. Los valores normales de prolactina en nuestro laboratorio para mujeres ovulatorias se encuentra por debajo de 20 ng/ml.

Análisis estadístico

En este estudio los valores se expresan en ng/ml (media $\pm$ error estandar) y se utilizó, para el análisis estadístico, la prueba de "t" de Student en muestras apareadas. Los valores con una p 0.05 se consideraron significativos.

Respuesta clínica

En todos los casos la respuesta clínica se valoró en función al inicio y cantidad de secreción láctea, así como a la presencia o ausencia de dolor y/o congestión mamaria siguiendo una escala convencional de 0 a 3 "cruces": ausencias: "0"; discreto: (+); moderador: (++) y severo (+++). Asimismo, diariamente hasta el final del estudio se investigó la presencia o ausencia de efectos indeseables atribuibles al nomifensin.

Resultados

Fase aguda. En el cuadro 1 se muestran los resultados del efecto del nomifensin y el placebo sobre la secreción de prolactina en las primeras 6 horas de estudio. Puede observarse que el fármaco dio lugar a un descenso significativo ($p = 0.001$) en los niveles circulan-

tes de esta hormona dentro de los siguientes 60 a 180 minutos de su administración. El porcentaje de máximo decremento fue de 15.5, con una banda de 5.2 a 27.6, en tanto que en el grupo testigo este decremento fue de 8.3 por ciento.

Cuadro 1

Resultados de la administración de 200 mg de Nomifensin sobre la secreción de prolactina (fase aguda)

	NOMIFENSIN	PLACEBO
No. de pacientes	12	8
Prolactina (basal) (*)	186.6 $\pm$ 7.6	201.7 $\pm$ 10.2
Nadir	156.7 $\pm$ 5.7	193.8 $\pm$ 10.7
Tiempo (minutos)	60 $\pm$ 180	120 $\pm$ 180
Máximo decremento (%) (**)	15.5 $\pm$ 2.1	8.3 $\pm$ 1.1
Prolactina (360 min)	172.2 $\pm$ 7.5	195.4 $\pm$ 11.4

(*) media $\pm$ EE., ng/ml (**) $p < 0.001$

Cuadro 2

Resultados individuales del tratamiento crónico con Nomifensin sobre la secreción de prolactina.

Paciente	Basal	1er. día	2º día	3er. día	4º día	5º día
1	201	195	181	180	173	169
2	133	132	128	125	117	123
3	144	150	124	88	102	72
4	196	114	93	76	67	59
5	126	138	163	165	140	81
6	191	192	104	84	79	63
7	161	148	121	100	81	93
8	192	180	142	101	90	82
9	201	190	174	105	91	93
10	183	160	121	93	95	78
11	170	151	148	132	103	91
12	169	141	117	104	100	54
	172.2 $\pm$ 7.5	157.6 $\pm$ 7.5	134.7 $\pm$ 7.9	112.7 $\pm$ 9.3	103.2 $\pm$ 8.3	88.2 $\pm$ 9.1

Cifras de prolactina (ng/ml) que expresan media $\pm$ el error estándar.

Cuadro 3

Resultados del tratamiento crónico con nomifensin y bromocriptina sobre la secreción de prolactina.

	Basal	1er. día	2º día	3er. día	4º día	5º día	7º día
Nomifensin (N = 12)	172.2 $\pm$ 7.5	157.6 $\pm$ 7.5	134.7 $\pm$ 7.9	112.7 $\pm$ 9.3	103.2 $\pm$ 8.3	88.2 $\pm$ 9.1	
Bromocriptina (N = 8)	195.2 $\pm$ 11.4	-	-	19.1 $\pm$ 1.0	-	14.1 $\pm$ 1.1	10.8 $\pm$ 0.6

Todas las cifras se refieren a la concentración de prolactina (ng/ml) expresada como la media y el error estándar.

Al final de la prueba los valores promedio de prolactina mostraron una tendencia a incrementarse en las pacientes tratadas con nomifensin. El incremento individual fluctuó entre 3,1 y 30 por ciento; por el contrario, en el grupo testigo no se observaron cambios significativos.

Fase crónica. En el cuadro 2 se muestran los resultados individuales del efecto sobre la prolactina en las pacientes que continuaron el tratamiento con nomifensin y en el cuadro 3 se comparan estos resultados con los del grupo testigo que se trató posteriormente con bromocriptina para inhibirles la lactancia. En el primer grupo aunque los niveles de prolactina mostraron un descenso progresivo y con amplias variaciones individuales, este descenso es similar al observado normalmente en mujeres púerperas que no amamantan; por el contrario, en el grupo tratado con bromocriptina los valores promedio de prolactina presentaron un descenso importante al tercer día manteniéndose en valores considerados normales hasta el final del tratamiento.

Respuesta Clínica. De las 12 pacientes que tomaron nomifensin durante 5 días sólo 3 de ellas tuvieron una moderada disminución de la secreción láctea. Todas las pacientes presentaron dolor y congestión mamaria en grado variable y al término de estos 5 días fue necesario utilizar bromocriptina para suprimir la lactancia. En las 8 pacientes que ingirieron placebo y posteriormente la bromocriptina durante 7 días, la respuesta clínica se consideró excelente. En todos los casos se suprimió la secreción de leche y sólo en 2 pacientes se observó discreta congestión mamaria al final del tratamiento.

En términos generales la tolerancia al nomifensin fue buena y no hubo fenómenos indeseables atribuibles al fármaco.

Discusión

La secreción de leche en el puerperio es un fenómeno biológico dinámico y complejo en el que intervienen factores neuroendócrinos maternos y el estímulo mecánico de la succión del pezón por el recién nacido. Dentro de los factores hormonales la prolactina desempeña el papel más importante.^{22, 23} El efecto primario de esta hormona se ejerce sobre el alveolo mamario en donde se acopla a receptores específicos localizados en la membrana de las células alveolares y de esta manera desencadena los cambios bioquímicos que determinan finalmente la producción de leche.²⁴ Por lo anterior resulta particularmente importante que la acción farmacológica de un inhibidor de la lactancia se ejerza sobre la lactogénesis, suprimiendo la secreción de la prolactina al inicio del amamantamiento.

Los resultados de esta investigación confirman las observaciones de otros investigadores^{13, 14, 17} en cuanto a que el nomifensin produce una disminución en los niveles circulantes de prolactina cuando se administra en dosis única a mujeres durante las primeras horas del puerperio; sin embargo nuestros datos muestran que este efecto es transitorio ya que a las 6 horas de su ingestión, la secreción de prolactina tiende a normalizarse. Por otra parte, la administración crónica del fármaco a dosis terapéuticas como antidepresivo, y durante el tiempo utilizado en esta investigación, no resulta efectivo para suprimir la lactogénesis debido a su pobre efecto sobre la prolactina. Es posible que el empleo de nomifensin a una dosis mayor y durante un tiempo más prolongado pudiera originar una mejor respuesta, sin embargo esto produciría un aumento en los efectos colaterales del medicamento y su uso terapéutico como inhibidor de la lactancia sería poco práctico en la clínica médica.

Colateralmente nuestros resultados confirman que la bromocriptina sigue siendo el fármaco, de naturaleza no esteroide, de elección para suprimir la lactancia en el puerperio.

REFERENCIAS

1. SMITH, G.V.S. y SMITH, O.W.: *The inhibition of lactation in rabbits with large amounts of estrin*. Am. J. Physiol. 1983; 103: 356.
2. SCHWARTZ, D.J.; EVANS, P.C.; GARCÍA, C.R.; RICKELS, K. y FISHER, E.A.: *A clinical study of lactation suppression*. Obstet. Gynecol. 1973; 42: 599.
3. COLE, B.W. y PITTS, N.E.: *Suppression of lactation by a single injection of an androgen estrogen combination*. Practitioner, 1966; 196: 139.
4. GILLIBRAND, P.N. y HUNTINGFORD, P.J.: *Inhibition of lactation with combined estrogen and progestogen*. Brit. Med. J. 1978; 4: 769.
5. DEL POZO, E.; BRUN DEL RIO, R.; VARGA, L. y FRIESEN H.C.: *The inhibition of prolactin secretion in man by CB-154 (2 Br-alpha ergocriptine)*. J. Clin. endocrinol. Metab. 1972; 35: 768.
6. CANALES E.S.; LEVINSON, G.; GONZÁLEZ-COLINDRES, H.; ORTÍZ DE LA PEÑA, R. y ZÁRATE, A.: *Utilidad de la bromo-ergocriptina en la inhibición de la lactancia fisiológica*. Ginec. Obstet. Méx. 1975; 37: 49.
7. ZUCKERMAN, H. y CARMEL, S.: *The inhibition of lactation by clomiphene*. J. Obstet. Gynaec. Brit. Commw. 1973; 80: 822.
8. FOULKAS, M.D.: *An antilactogenic effect of pyridoxine*. J. Obstet. Gynaec. Brit. Commw. 1973; 80: 718.
9. CANALES E.S.; LASO, P.; SORIA, J. y ZÁRATE, A.: *Effect of clomiphene on prolactin secretion and lactation in puerperal women*. Brit. J. Obstet. Gynaec. 1977; 84: 758.
10. CANALES, E.S.; SORIA, J.; ZÁRATE, A.; MASON, M. y MOLINA, M.: *The influence of pyridoxine on prolactin secretion and milk production in women*. Brit. J. Obstet. Gynaec. 1976; 83: 387.
11. MAC DONALD, H.N.; COLLINS, Y.D.; TOBIN, M.S. y WIJAYARATNE, D.N.: *Use of pyridoxine in suppression of puerperal lactation*. Br. J. Obstet. Gynaecol.
12. FLEMING, J.S.: *Inhibition of puerperal lactation: Pyridoxine of no benefit*. Aust. NZ. J. Obstet. Gynaecol. 1977; 17: 131.

13. MÜLLER, E.E.; GENAZZANI, A.R. y MURRU, S.: *Nomifensine: Diagnostic test in hyperprolactinemic states*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1978; 47: 1352.
14. CAMANNI, F.; GENAZZANI, A.R.; NASSARA, F.; DE LEO, V.; MOLINATTI, G.M. y MÜLLER, E.E.: *Prolactin responsiveness to nomifensine in patients with hyperprolactinemia of tumorous or uncertain etiology*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980; 51: 650.
15. CANALES, E.S.; CANO, C.; ABLANEDO, J. y ZÁRATE, A.: *Nomifensine test does not differentiate hyperprolactinemia associated with and without radiologic abnormalities in the sella turcica*. Hormone Res. 1981; 15: 213.
16. FERRARI, C.; CROSIGNANI, P.G.; CALDARA, R.; PICCIOTTI, M.C.; MALINVERNI, A.; BARATTINI, B.; RAMPINI, P. y TELLOLI, P.: *Failure of nomifensine administration to discriminate between tumorous and non tumorous hyperprolactinemia*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1979; 50: 23.
17. CROSIGNANI, P.G.; FERRARI, C.; MALINVERNI, A.; BARBIERI, C.; MATTEI, A.M.; CALDERA, R. y ROCCHETTI, M.: *Effect of central nervous system dopaminergic activation on prolactin secretion in man: Evidence for a common central defect in hyperprolactinemic patients with and without radiological signs of pituitary tumors*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980; 51: 1068.
18. ZÁRATE, A.; VILLALOBOS, H.; CANALES, E.S.; SORIA, J.; ARCOVEDO, F. y MACGREGOR, C.: *The effect of oral administration of thyrotropin releasing hormone on lactation*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1976; 43: 301.
19. CANALES, E.S.; GARRIDO, J.T.; ZÁRATE, A.; MASON, M. y SORIA, J.: *Effect of ergonovine on prolactin secretion and milk let-down*. Obstet. Gynecol. 1976; 48: 228.
20. CANALES, E.S.; LASSO, P.; MURRIETA, S.; FONSECA, M.; SORIA, J. y ZÁRATE, A.: *Feasibility of suppressing and reinitiating lactation*. Am. J. Obstet. Gynecol. 1977; 128: 695.
21. GUZMÁN, V.; TOSCANO, G.; CANALES, E.S. y ZÁRATE, A.: *Improvement of defective lactation by using oral metoclopramide*. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 1979; 58: 53.
22. FOURNIER, P.J.R.; DEJARDINS, P.D. y FRIESEN, H.G.: *Current understanding of human prolactin physiology and its diagnostic and therapeutic applications. A review*. Am. J. Obstet. Gynecol. 1974; 118: 337.
23. THYSON, J.E.; KHOJANDI, M.; HUTCH, J. y ANDREASSEN, B.: *The influence of prolactin secretion on human lactation*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1975; 40: 764.
24. TURKINGTON, R.W.: *Measurement of prolactin activity in human serums by the induction of specific milk proteins in mammary gland in vitro*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1971; 33: 210.

Secreción de prolactina en el puerperio

Con relación al artículo del doctor Elias S. Canales y colaboradores, que apareció en la Gaceta Médica de México, 123:27, cabe hacer los siguientes comentarios:

La lactancia es el resultado de la interacción compleja, progresiva y dinámica de factores hormonales, neuroendocrinos y mecánicos que se desarrolla desde el inicio de la gestación y culmina en el puerperio. Durante la gestación, las glándulas mamarias maternas están expuestas a niveles elevados de estrógenos, progesterona, lactógeno placentario y prolactina. El descenso brusco de los elevados niveles de estas hormonas, que ocurre en el momento de la expulsión de la placenta, aunado al estímulo mecánico de la succión del pezón, son los factores iniciadores de la lactancia. La secreción de leche tiene como función, alimentar al producto y mantener un período de esterilidad en la madre. En condiciones diversas es necesario suprimir la lactancia si una mujer puerpera no vacía sus glándulas mamarias. La lactancia desaparece en un par de semanas, acompañada de molestias que pueden ser importantes, como consecuencia de la ingurgitación de leche.

Con objeto de suprimir la lactancia, se han empleado estrógenos, solos o combinados con andrógenos y progestágenos. A pesar de la amplia utilización de estos preparados, sus efectos colaterales han estimulado la investigación de otros fármacos capaces de suprimir la lactancia.

La prolactina parece ser la hormona dominante en el mantenimiento de la lactancia. El hipotálamo regula su secreción hipofisaria, siendo predominantemente de tipo inhibitorio. La dopamina, que se encuentra en concentraciones elevadas en la eminencia media, es un neurotransmisor de potente propiedad inhibitoria, lo que ha motivado a múl-

tiples investigadores a estudiar el efecto de fármacos agonistas o antagonistas dopaminérgicos sobre la liberación de prolactina y su posible utilización en la inducción o supresión de la lactancia. Entre los antagonistas, la metoclorpramida, la cimetidina, el sulpiride, la alfa-metildopa y otros fármacos, han mostrado importantes propiedades antagonistas. En cambio la bromocriptina, el lisuride, el pergolide y la levodopa actúan como agonistas dopaminérgicos.

Desde hace varios años, Canales y su grupo, han establecido una línea de investigación sobre la lactancia humana. En el artículo comentado se informan los resultados sobre el efecto de la administración de nomifensin como inhibidor de la lactancia en 12 mujeres puerperas. La administración bucal de este fármaco a la dosis de 200 mg, se acompañó de un descenso transitorio y moderado de los niveles de prolactina. Durante los siguientes cinco días, en que las pacientes recibieron 100 mg cada 12 horas; el descenso de prolactina fue semejante al del placebo (grupo testigo) y que es similar al que presentan las mujeres puerperas que no amamantan. La influencia del nomifensin sobre la secreción láctea en la dosis utilizadas fue pobre o negativa. En la actualidad, la bromocriptina continua siendo el fármaco que ha resultado ser más efectivo para suprimir la lactancia. Su administración bucal, en algunos pacientes se acompaña de efectos colaterales (náuseas, vómito, hipotensión arterial). Recientemente se ha empezado a utilizar la administración intramuscular de la bromocriptina de depósito, que ha mostrado ser efectiva y con mínimos efectos colaterales, lo cual resulta altamente prometedor en condiciones en que se requiera la supresión de la prolactina.

David González-Bárcena

Académico numerario

Hospital de Especialidades, Centro Médico "La Raza", IMSS.