

Simposio: Lactogénesis II en mujeres: mecanismos, determinantes y consecuencias

Fisiología y cambios endocrinos subyacentes a la lactogénesis II^{1,2} en mujeres

Margaret C. Neville^{*3} y Jane Morton[†]

RESUMEN La etapa II de la lactogénesis humana, es decir el inicio de la secreción copiosa de leche, tiene lugar en los primeros 4 días postparto en la mujer y acarrea un conjunto de cambios cuidadosamente programados en la composición y el volumen de la leche. La evidencia puede resumirse en que la caída de progesterona durante el parto desencadena la lactogénesis en presencia de concentraciones plasmáticas elevadas de prolactina y concentraciones plasmáticas adecuadas de cortisol. Aunque el proceso generalmente transcurre con normalidad, suele retrasarse en casos de partos estresantes o de diabetes mal controlada. La falta de extracción temprana del calostro del pecho se asocia con un alto contenido de sodio en la leche y un mal pronóstico sobre el éxito de la lactancia en muchas mujeres. Especulamos que este problema puede deberse a la acumulación de una sustancia en el alvéolo mamario que inhibe la lactogénesis, incluso en presencia de los cambios hormonales apropiados después del parto. *J. Nutr.* 131: 3005S–3008S, 2001.

PALABRAS CLAVE: • *lactogénesis* • *desarrollo mamario* • *composición de la leche*

La mama es uno de los pocos órganos que experimentan la mayor parte de su desarrollo después del nacimiento. Al nacer, la mama no es más que un pezón, unos pocos elementos ductales pequeños y una almohadilla de grasa subyacente. Es con el inicio de la pubertad y la secreción de estrógeno cuando la glándula empieza su complejo proceso de desarrollo. Los conductos crecen hacia la almohadilla de grasa guiados por una estructura muy interesante, la yema terminal (1), que guía la elongación, ramificación y separación de los conductos. En las mujeres, con la aparición de la menstruación, así como en aquellos roedores que presentan una fase lútea significativa, las estructuras alveolares comienzan a brotar desde los costados del conducto, estimuladas por la progesterona y, probablemente, la prolactina. La mama madura se asemeja a un árbol que florece en primavera, con complejos alveolares lobulillares, denominadas «unidades ductulo-lobulillares terminales» (TDLU)⁴ por los patólogos, que brotan de manera regular desde los conductos principales. La mama alcanza una etapa de quiescencia caracterizada por un pequeño aumento y disminución de las TDLU debido a los cambios hormonales del ciclo menstrual (2–5).

La siguiente etapa del desarrollo comienza en el embarazo. A medida que aumentan los niveles de progesterona, prolactina y lactógeno placentario, las TDLU se expanden considerablemente, de modo que cada lobulillo llega a parecerse a un gran racimo de uvas. Hacia la mitad del embarazo comienza la diferenciación secretora con un aumento del ARNm para muchas proteínas lácteas y enzimas importantes para la síntesis de la leche. Las gotitas de grasa comienzan a crecer en las células mamarias, convirtiéndose en uno de los principales componentes celulares al final del embarazo. Este cambio a la diferenciación secretora se denomina lactogénesis I (6,7). La glándula permanece quiescente pero lista para iniciar una abundante secreción de

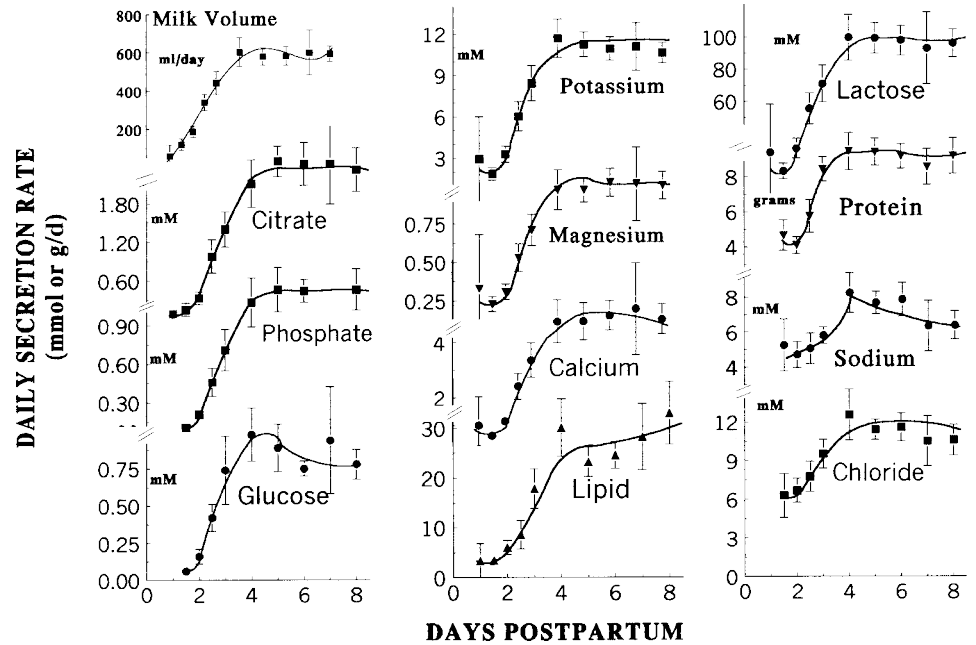
leche alrededor del parto. Este período de quiescencia depende de que haya altos niveles de progesterona en sangre; con la caída de esta hormona alrededor del parto, comienza la etapa II de la lactogénesis, es decir el inicio de una secreción de leche copiosa. Siempre que se mantenga la secreción de prolactina y se extraiga la leche de la glándula, se mantendrá la función madura de la mama: la secreción de leche. Después del destete, las TDLU involucionan con la apoptosis de gran parte de las células alveolares, y la glándula se remodela y vuelve al estado de quiescencia madura (8).

Este breve resumen de un complejo proceso de desarrollo regulado por hormonas muestra que el desarrollo mamario depende de diversos «conmutadores». La mayoría de estos conmutadores de desarrollo se activan a través de influencias hormonales externas, pero la lactogénesis I puede ser simplemente consecuencia del programa inherente de desarrollo alveolar, y la involución normalmente se inicia cuando se deja de extraer leche de la mama. En este breve artículo analizamos el conmutador que representa la lactogénesis II. Primero describimos los cambios en la composición y volumen de leche asociados a este conmutador en las mujeres y, a continuación, comentamos el papel de las hormonas en su activación. Por último, presentamos como guía para futuras investigaciones los escasos hallazgos sobre el papel de la extracción de leche y una hipótesis sobre el papel de un inhibidor de la lactogénesis.

Etapa II de la lactogénesis en mujeres

El panel superior izquierdo de la **Figura 1** muestra la trayectoria del aumento del volumen de leche que ocurre durante la primera semana postparto (9-11). La transferencia de leche al lactante comienza a un volumen de <100 mL/día el primer día postparto, empieza a aumentar ~36 h después

FIGURA 1 Tasa de secreción del volumen de leche y macronutrientes de la leche durante los primeros 8 días postparto. Los datos se obtuvieron de un estudio de 12 mujeres multiparas que pesaron a sus bebés antes y después de cada toma durante los primeros 7 días postparto y que dieron muestras de leche frecuentemente (9). Estos datos ilustran el alto nivel de coordinación necesario para producir leche de una composición coherente durante los primeros días de lactancia.



del nacimiento y se nivela a un promedio de 500 mL a los ~4 días. La composición de la leche también cambia considerablemente durante este período, con una caída en las concentraciones de sodio y cloruro y un aumento en la concentración de lactosa que comienzan inmediatamente después del nacimiento y que en gran medida se completan en las primeras 72 horas postparto (12). Estos cambios preceden al inicio del gran aumento del volumen de leche por al menos 24 h y se explican por el cierre de las uniones estrechas que bloquean la vía paracelular (7). A continuación, las concentraciones de inmunoglobulina A secretora y lactoferrina aumentan de manera drástica y permanecen altas hasta ~48 horas después del parto (13). Estos niveles disminuyen rápidamente después del día 2, en parte debido a la dilución según aumenta el volumen de secreción de la leche; pero la tasa de secreción sigue siendo considerable (2-3 g/día de cada proteína durante toda la lactancia). Las concentraciones de oligosacáridos también son altas en los primeros días de lactancia, de hasta 20 g/kg de leche el día 4 (14,15), y disminuyen de forma significativa hasta llegar a ~14 g/L el día 30. Se considera que estos azúcares complejos tienen también un importante efecto protector contra diversas infecciones (16). Así, durante los primeros 2 días postparto, en la secreción mamaria dominan grandes moléculas con un importante factor protector; el valor total de nutrientes es bajo, simplemente porque el volumen de leche transferida al bebé es bajo.

El aumento sustancial del volumen que se produce entre las 36 y las 96 horas postparto se percibe como la subida de la leche y es resultado de un aumento masivo de las tasas de síntesis y/o secreción de casi todos los componentes de la leche madura (12), entre ellos lactosa, proteínas (principalmente caseína) (17,18), lípidos, calcio, sodio, magnesio y potasio (Fig. 1). Si consideramos los patrones de secreción de cada uno de los componentes de la leche que se muestran en la Figura 1, vemos que es una auténtica maravilla la coordinación que logra la célula epitelial mamaria entre la actividad de las distintas vías que aportan todos estos diferentes componentes. La pregunta que hemos de plantear ahora es: «¿cómo se logra este increíble grado de coordinación?».

Regulación de la lactogénesis II

Se sabe desde hace tiempo que los cambios bruscos en las concentraciones plasmáticas de las hormonas del embarazo activan la lactogénesis, aunque en el pasado ha habido cierto debate sobre exactamente qué hormonas son las responsables de este proceso. Está claro que para el inicio de la secreción copiosa de leche después del parto (19) se necesita un epitelio mamario desarrollado, la presencia continua de niveles de prolactina de unos 200 ng/mL y la caída de la progesterona. La caída de la progesterona como desencadenante lactogénico está respaldada por evidencia de estudios de muchas especies. Por ejemplo, la progesterona exógena impide la síntesis de lactosa y lípidos en la glándula mamaria después de extirparse la fuente de progesterona, es decir el ovario, en ratas (20,21), ratonas (22) y ovejas (23) preñadas. En las mujeres, se sabe desde hace tiempo que la expulsión de la placenta, la fuente de progesterona durante el embarazo en la especie humana, es necesaria para el inicio de la secreción de leche (24,25). Además, se ha informado de que la retención de fragmentos de placenta con el potencial de secretar progesterona retrasa la lactogénesis en mujeres (25). Por lo tanto, si no se produce una caída de progesterona, la lactogénesis no ocurre.

Sin embargo, debe haber presentes otras hormonas para que este desencadenante sea efectivo. Según la especie, la prolactina o el lactógeno placentario son necesarios para el desarrollo mamario durante el embarazo, y con la caída del lactógeno placentario después de la expulsión de la placenta, la prolactina es necesaria para la lactancia continuada en la mayoría de las especies, aunque las vacas podrían ser una excepción. La bromocriptina y otros análogos de la dopamina (fármacos que impiden eficazmente la secreción de prolactina) inhiben la lactogénesis cuando se administran en dosis apropiadas (26,27). Además, la prolactina no era necesaria para la lactogénesis en ratonas que aún no habían parido, ya que el lactógeno placentario de la placenta proporcionaba la estimulación necesaria de los receptores de prolactina (22). Estos datos apoyan la noción de que el aumento de la prolactina no es el desencadenante de la lactogénesis. Se sabe desde hace tiempo que los glucocorticoides son necesarios

para la secreción de leche y la lactogénesis, un planteamiento que se ha confirmado recientemente en ratonas (22) en nuestro laboratorio. Sin embargo, no se necesita un aumento de glucocorticoides, y una dosis alta de glucocorticoides no promueve tampoco la lactogénesis. La insulina generalmente es necesaria para la inducción y el mantenimiento de la expresión génica de la proteína de la leche en cultivos de glándulas y células mamarias, y las deficiencias de insulina en plasma provocaron una disminución de la producción de leche en ratas y cabras. Sin embargo, las deficiencias de insulina a corto plazo no interfirieron con la lactogénesis en ratas (28). Así, la literatura disponible descarta cambios agudos en las concentraciones de prolactina, glucocorticoides o insulina como desencadenantes de la lactogénesis, aunque los glucocorticoides y la prolactina son necesarios a cierto nivel para que la caída de progesterona actúe como desencadenante lactogénico.

En resumen, la interpretación de los datos disponibles de estudios tanto en animales como en mujeres es que el desencadenante fisiológico de la lactogénesis es la disminución de los niveles de progesterona; sin embargo, es necesario que haya niveles mantenidos de prolactina y cortisol para que este desencadenante sea efectivo. La salvedad es, por supuesto, que el epitelio mamario debe estar suficientemente preparado, gracias a la acción de las hormonas del embarazo, para responder con la síntesis de leche. Los niveles de prolactina postparto son similares tanto en las mujeres que amamantan como en las que no, de modo que el proceso básico ocurre independientemente de si se inicia o no la lactancia materna (27). De manera similar, los glucocorticoides son necesarios a cierto nivel, pero su función no se ha definido todavía y, de hecho, no se ha estudiado mucho en las últimas dos décadas. Asimismo, tampoco está bien definido el papel de la insulina in vivo, aunque probablemente sea importante para mantener el estado metabólico que permite el flujo de nutrientes a la glándula mamaria.

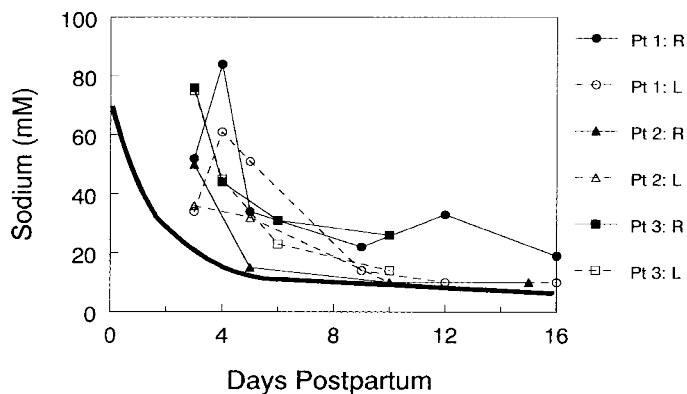


FIGURA 2 Contenido de sodio en la leche de madres cuyos bebés no mamaban correctamente. Tres madres de lactantes nacidos a término fueron al médico el 3^{er} día de lactancia refiriendo una escasa producción de leche y problemas con el agarre del bebé. Se tomaron muestras de leche para medir el sodio y se recomendó a las madres que utilizaran un sacaleches varias veces al día y recogieran diariamente pequeñas muestras de leche, que luego se llevaron al hospital para analizar el contenido de sodio. En el gráfico se han representado las concentraciones de sodio en las muestras de los pechos derecho (R) e izquierdo (L) de las participantes (Pt). Obsérvese que, una vez iniciada la extracción con sacaleches, las concentraciones de sodio disminuyeron con una evolución temporal similar a la de las mujeres de referencia, que se muestra en el gráfico con una línea negra gruesa.

¿Influye la extracción de la leche en el momento o en la magnitud de la lactogénesis?

Se ha informado de un retraso en el inicio de la lactogénesis en casos de diabetes mal controladas (9,11,29) y de estrés durante el parto (18). El mecanismo en sí se desconoce, pero el retraso se correlacionó con altos niveles de glucosa y cortisol en la sangre del cordón umbilical. El retraso ocurrió en mujeres que pusieron al recién nacido al pecho durante los primeros 2 días después del parto, lo que sugiere que una escasa extracción de leche no es la causa del retraso de la lactogénesis relacionado con el estrés. En otro estudio se observaron altas concentraciones de sodio en la leche materna el día 3 o antes, en situaciones clínicas de mal agarre del bebé al pecho (**Fig. 2**) (30,31). Estas altas concentraciones de sodio se relacionaban estadísticamente con un fracaso inminente de la lactancia y podían revertirse mediante el uso de un sacaleches para conseguir una extracción de leche eficaz. Estas observaciones sugieren que la extracción de la leche o una succión eficaz son necesarias para conseguir el cierre de las uniones celulares y, potencialmente, un aumento de la producción del volumen de leche, al menos en algunas mujeres. La evidencia sobre este punto es contradictoria. Una evaluación exhaustiva de la composición de la leche y el llenado del pecho en mujeres que no amamantaban llevada a cabo por Kulski et al. (27) sugirió que la extracción de leche no es necesaria para que se produzcan los cambios fisiológicos programados que causan la lactogénesis II. Por el contrario, Chapman y Pérez-Escamilla (32) hallaron que la alimentación con fórmula artificial antes de la lactogénesis se asociaba con un retraso en la percepción de su inicio. Además, el momento de la primera toma y la frecuencia de amamantamiento el día 2 después del parto se correlacionaron de manera positiva con el volumen de leche al día 5 postparto (18), lo que sugiere que la extracción de leche en los primeros momentos después del nacimiento aumenta la eficiencia de la secreción de leche. En la última década se ha observado la participación de factores locales dependientes de la extracción de leche en la regulación de la secreción de leche durante la lactancia (33). La pregunta es: «¿cuáles son estos factores locales y cuándo resultan evidentes sus efectos?». Es posible especular que están presentes en una alta concentración en la escasa secreción de la mama antes del parto y que, si no se eliminan en los primeros momentos del período preparto, contribuyen a inhibir la etapa II de la lactogénesis, incluso si los cambios hormonales son los adecuados. Aunque Kulski y sus compañeros no lograron detectar ningún retraso en el cambio de la composición de la leche en su estudio de mujeres que no amamantaban, es posible que incluso los pequeños cambios en la cantidad de leche que queda en el pecho, provocados por la extracción manual de 5 o 10 mL de secreción al día, pudieran estimular la lactogénesis II.

Podemos conceptualizar el problema de la lactogénesis fallida como preglandular, glandular o postglandular (31). Un ejemplo de causas preglandulares serían las hormonales, como la retención de placenta o la falta de prolactina hipofisiaria. Las causas glandulares pueden ser procedimientos quirúrgicos, como la mamoplastia de reducción o, posiblemente, una insuficiencia de tejido mamario. Causas postglandulares serían aquellos problemas de extracción de leche ineficaz o poco frecuente. Este último aspecto no se ha estudiado suficientemente. Sería ideal llevar a cabo un estudio de este tipo en una sala de cuidados intensivos neonatales donde se pudiera correlacionar cuidadosamente la extracción temprana de leche y el éxito posterior de la lactancia. En este tipo de estudio, la forma más fácil de medir el volumen de leche sería en mujeres que utilicen un sacaleches para extraerse la leche y administrársela a sus bebés. Podrían recogerse muestras muy pequeñas para medir a diario el sodio y la caseína de la leche,

lo que permitiría distinguir correctamente entre el fracaso del cierre de las uniones estrechas y la reapertura de las uniones debido a la falta de extracción de leche. Dichos datos serán muy importantes para determinar cómo manejar el inicio de la lactancia materna tanto en madres de bebés enfermos como en madres enfermas de bebés sanos. También sería de gran valor determinar, mediante las técnicas desarrolladas en el Hannah Research Institute de Ayr (Escocia) en colaboración con Prentice et al. (34), si una sustancia química presente en el calostro inhibe la secreción de leche en un sistema modelo in vitro. Identificar dicha sustancia y medir su concentración con exactitud podría proporcionar un nuevo indicador para predecir qué mujeres podrían tener problemas para iniciar la etapa II de la lactogénesis.