

Actualización

HIPOTIROIDISMO, FUNCIÓN MAMARIA Y LACTANCIA

Graciela A. Jabn y María Belén Hapon

Laboratorio de Reproducción y Lactancia, IMBECU-CONICET, CRICYT, Av. A. Ruiz Leal s./n., Mendoza. Argentina.

Dirigir la correspondencia a: Dra. Graciela A. Jabn o Dra. M.B. Hapon, Laboratorio de Reproducción y Lactancia, IMBECU-CRICYT-CONICET, C.C. 855, 5500 Mendoza. Argentina.

E-mail: gjabn@lab.cricyt.edu.ar /bhapon@lab.cricyt.edu.ar

Los estados de hipotiroidismo clínico y subclínico son relativamente comunes en mujeres en edad reproductiva, con una incidencia reportada del 2 y del 6-8 % respectivamente. En zonas mediterráneas deficientes en yodo, como el Centro y el Oeste de la República Argentina, es de esperar una incidencia aún mayor.

Se conoce desde hace mucho tiempo que el embarazo de por sí es un estado de hipotiroidismo fisiológico, sobre todo hacia el final del mismo. Esto se produce por la asociación de niveles aumentados de TBG (globulina ligadora de tiroxina) circulante que, al unir más hormonas, causa una disminución relativa de T₃ y T₄ libres, con aumentos en la deiodinación periférica y placentaria de las hormonas tiroideas, pasaje de éstas a la unidad fetoplacentaria y aumentos en la excreción urinaria de yodo, derivando en un estado de hipotiroidismo funcional (Figura 1). Esta situación, siempre y cuando sea leve, puede ser provechosa para el buen progreso del embarazo, ya que produciría una disminución del metabolismo materno en beneficio de la unidad fetoplacentaria proveyéndola de una mayor disponibilidad de nutrientes (1).

Sin embargo, en una situación de deficiencia de yodo o de hipotiroidismo subclínico el embarazo puede desencadenar un hipotiroidismo clínico (Figura 1). Debido al aumento en la utilización y metabolización de hormonas tiroideas durante el embarazo y la lactancia los requerimientos dietarios diarios de yodo deben aumentar por lo menos en un 70% durante estas etapas, de 150 µg/día, hasta 250-300 µg/día (2). Estadísticas internacionales indican que el 2.5 % de los embarazos cursa con algún tipo de hipotiroidismo, que puede tener severas consecuencias tanto sobre la madre como sobre el feto, tales como alta incidencia de abortos

espontáneos, parto prematuro, hipertensión del embarazo, malformaciones congénitas, muerte fetal, bajo peso al nacer, etc.(3) Pero la consecuencia más importante del hipotiroidismo no tratado durante el embarazo es la aparición de retrasos y defectos en el desarrollo neurológico del feto que llevan a un retraso mental conocido tradicionalmente como cretinismo. Basta un estado de hipotiroidismo subclínico muy leve (evidenciado únicamente por aumentos leves en la TSH circulante) durante el embarazo para que el niño tenga una disminución de 8 a 10 puntos en el índice de cociente intelectual (4). Es muy posible que las consecuencias del hipotiroidismo sobre el organismo materno tengan efectos adicionales sobre el desarrollo del feto gestante o del lactante que contribuyan al déficit en la maduración neuronal y en el crecimiento del infante hipotiroideo. Se ha demostrado que el hipotiroidismo aumenta significativamente la incidencia de falla de lactancia provocada por producción deficiente de leche (5). En bovinos el hipotiroidismo experimental produce caídas en la producción de leche y en la tasa de crecimiento del ternero (6). Nuestros resultados experimentales demuestran que las ratas madres hipotiroideas, así como también las hipertiroideas presentan deficiencias en la producción y/o eyección de leche, que podrían contribuir a la deficiencia en el crecimiento de las camadas (7-10).

Las hormonas tiroideas pueden afectar la lactancia, el desarrollo y función mamaria de diversas maneras. Estas hormonas actúan sobre todo el organismo, regulando el metabolismo basal, la síntesis y degradación de proteínas y sobre todo de lípidos (11). El tejido mamario no es una excepción y su metabolismo es afectado directamente por las hormonas tiroideas. Se puede decir

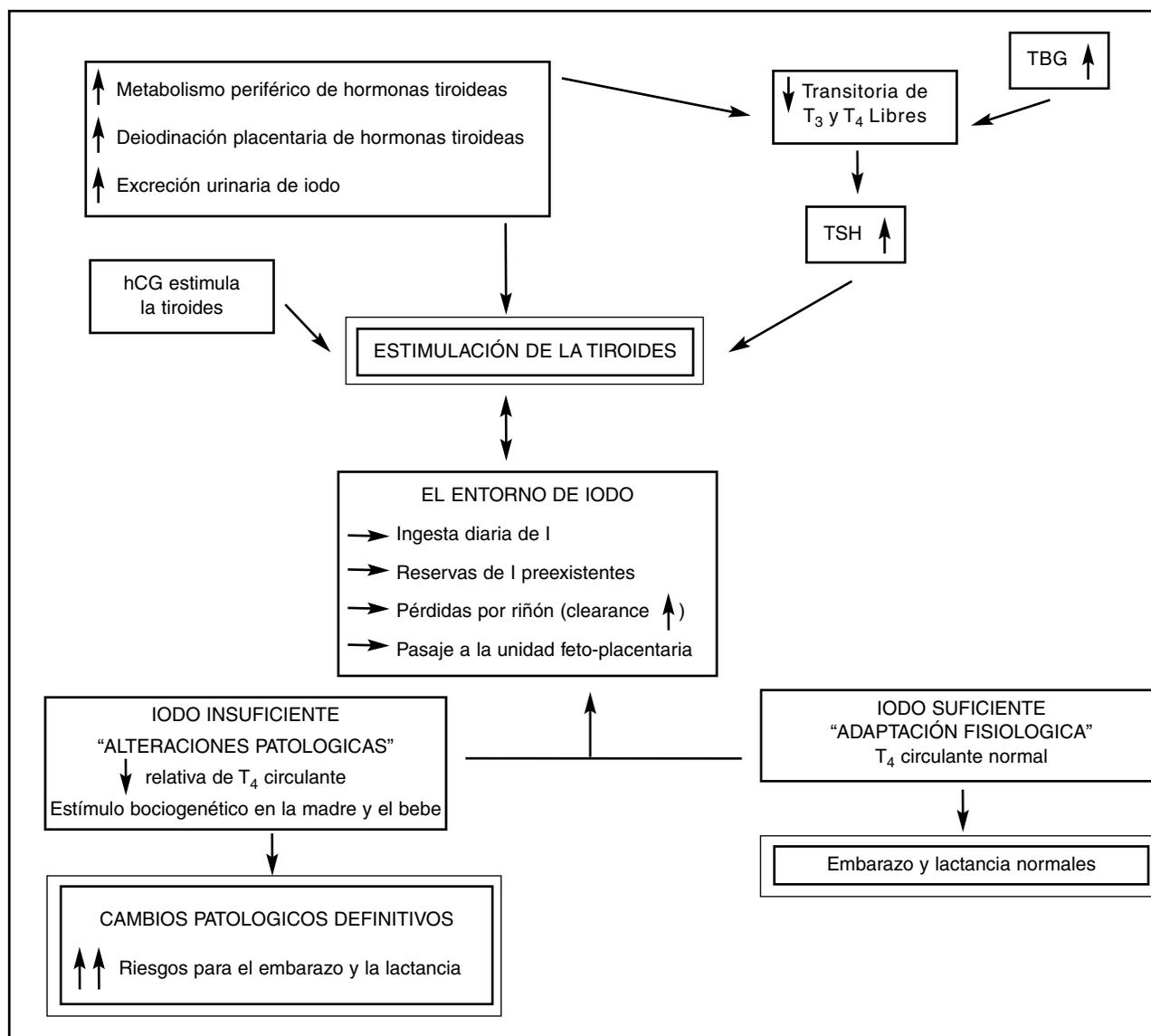


Figura 1: Esquema del balance tiroideo en la paciente embarazada en situación de suficiencia o insuficiencia de yodo. El aumento en el metabolismo, utilización y eliminación de las hormonas tiroideas junto con el aumento en la TBG circulante producen una disminución relativa de las hormonas tiroideas libres circulantes y estimulación de la tiroides. Si la ingesta diaria de yodo es insuficiente para cubrir los requerimientos aumentados, se puede desencadenar un hipotiroidismo clínico con riesgos aumentados para la madre y el feto.

que para el funcionamiento óptimo de la glándula mamaria se requiere un nivel muy preciso de hormonas tiroideas circulantes, dado que tanto el exceso como el defecto provocan problemas en la síntesis y eyección de la leche.

Al igual que la gestación, la lactancia es un estado de hipotiroidismo relativo, con niveles circulantes significativamente menores de T_3 y T_4 en la rata (7), la mujer (12, 13, 14), la vaca y la oveja (15, 16). Se ha demostrado que administración de dosis moderadas de T_3 (75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en el agua de bebida) a ratas lactando aumenta la tasa de crecimiento de las crías, la producción láctea y el contenido

de triglicéridos de la leche (17). Sin embargo, el hipertiroidismo leve producido por inyección diaria de 0.1 mg/kg tiene efecto negativo sobre el crecimiento de las crías (8) y dosis más altas bloquean totalmente la lactancia (9). El hipotiroidismo experimental también produce una disminución muy severa en el crecimiento de la camada (7, 10). Estos efectos deletéreos del hiper y del hipotiroidismo sobre la lactancia se deben a mecanismos diferentes. Tanto el hiper como el hipotiroidismo experimental afectan el metabolismo lipídico mamario, estimulando o inhibiendo la síntesis de lípidos respectivamente en el fin de la gestación y la lactancia

(7, 8-10, 18, 19). Las hormonas tiroideas también modulan la secreción de hormonas que regulan la función mamaria y la eyección láctea, ejerciendo de esta manera una regulación indirecta sobre la glándula mamaria (7, 8).

Paradójicamente, aunque el hipo y el hipertiroidismo son negativos para la lactancia, no afectan particularmente la lactogénesis, el proceso de iniciación de la síntesis de leche que se observa al final de la gestación y que es regulado principalmente por las hormonas lactogénicas (prolactina o lactógenos placentarios) y por la caída de progesterona, y hasta podrían ser beneficiosos para algún aspecto de la misma. Así, la administración crónica de dosis elevadas de T_4 (1.0 ó 0.25 mg T_4 /kg/día) a ratas preñadas, que adelanta la caída de progesterona y por ende el parto, induce aumentos precoces en la secreción de prolactina y la síntesis de proteínas de la leche así como en la síntesis de lípidos y actividad de las enzimas lipogénicas (9). Sin embargo, éste tratamiento induce conducta maternal defectuosa y bloqueo de la eyección láctea que provocan la muerte de la camada dentro de las 48 hs posparto (9). Una dosis menor de T_4 (0.1 mg/kg/día) no tuvo efecto sobre la conducta maternal, pero produjo un bloqueo parcial en la eyección láctea, con niveles significativamente reducidos de prolactina y de ocitocina circulantes inducidos por succión y menor excreción de leche (8). Esto se acompañó de una acumulación crónica de leche seguida de involución precoz del tejido mamario, evidenciado por aumentos en los índices apoptóticos y alteraciones en el balance de expresión de factores pro y antiapoptóticos como bcl-2, SGP-2 y miembros de la familia de los IGFs y sus proteínas de unión (8, 20).

El hipotiroidismo materno produjo, en contraste, atrasos en el parto y en la caída de progesterona, acompañados, paradójicamente, por un aumento precoz de prolactina y mayores niveles de caseína mamarios comparados con ratas controles en el final de la gestación (7). Sin embargo, en el tejido mamario se observó una disminución en la síntesis de triglicéridos y la expresión de enzimas lipogénicas y aumentos en el contenido de lípidos y en el área relativa de tejido adiposo (19), todos fenómenos típicos del estado hipotiroideo. Así, podemos ver que el hipotiroidismo mejoró un parámetro crítico de la lactogénesis como es la inducción de la síntesis de caseína, mientras que tuvo un efecto negativo sobre la síntesis de triglicéridos, que junto con la lactosa constituyen el mayor aporte energético de la leche. También observamos niveles circulantes disminuidos de

GH, IGF I y corticosterona en el final de la gestación, hormonas que participan en el desarrollo y diferenciación mamarias, y que podrían estar relacionados con la menor proporción de tejido epitelial mamario, que es en definitiva, el responsable de la producción de leche (7).

Como se menciona más arriba, las crías de madres hipotiroideas presentaron un severo déficit en su crecimiento, que se debe principalmente a que las crías también son hipotiroideas y a que las madres presentan eyección láctea defectuosa (Figura 2) y baja concentración de nutrientes en la leche (Figura 3) (7, 10). A pesar que el perfil de secreción de prolactina es normal durante la lactancia, el estado de hipotiroidismo produjo un bloqueo parcial del reflejo de succión (Figura 2) con secreción de ocitocina y eyección láctea disminuidas, aunque la secreción de prolactina inducida por succión fue normal (7). También observamos expresión reducida del receptor de ocitocina en el tejido mamario (21), que junto con el bloqueo de la secreción de ocitocina inducido por la succión serían los responsables de la falla en la eyección de leche (Figura 2). Pero éste no es el único efecto negativo del hipotiroidismo sobre la lactancia, también se observa una disminución en la calidad de la leche. En las madres controles, las concentraciones de triglicéridos y de proteínas de la leche aumentan progresivamente, en paralelo con el aumento de peso de la camada, a medida que transcurre la lactancia (Figura 3). Los niveles de lactosa, en cambio, son máximos en la mitad de la lactancia, que es el período en que las crías presentan el mayor crecimiento absoluto medido como g/día (Figura 3). En las madres hipotiroideas la composición de macronutrientes de la leche (triglicéridos, lactosa y proteínas) es similar a la de madres eutiroideas al inicio de la lactancia, pero no se producen los aumentos en triglicéridos y lactosa (Figura 3), resultando en una leche de valor energético y alimenticio cada vez mas bajo a medida que la lactancia progresa (17). Únicamente la concentración total de proteínas de la leche no fue afectada por el hipotiroidismo, lo que esta de acuerdo con el nivel normal de caseína mamaria observado previamente (7).

Este déficit en la composición de la leche sería causado por los efectos del hipotiroidismo a varios niveles, sobre todo el mamario y el hepático, que se resumen en el esquema mostrado en la Figura 4. Ya se mencionaron las acciones de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo lipídico, sobre todo a nivel mamario y hepático y que el hipotiroidismo produce caídas en la síntesis de triglicéridos a

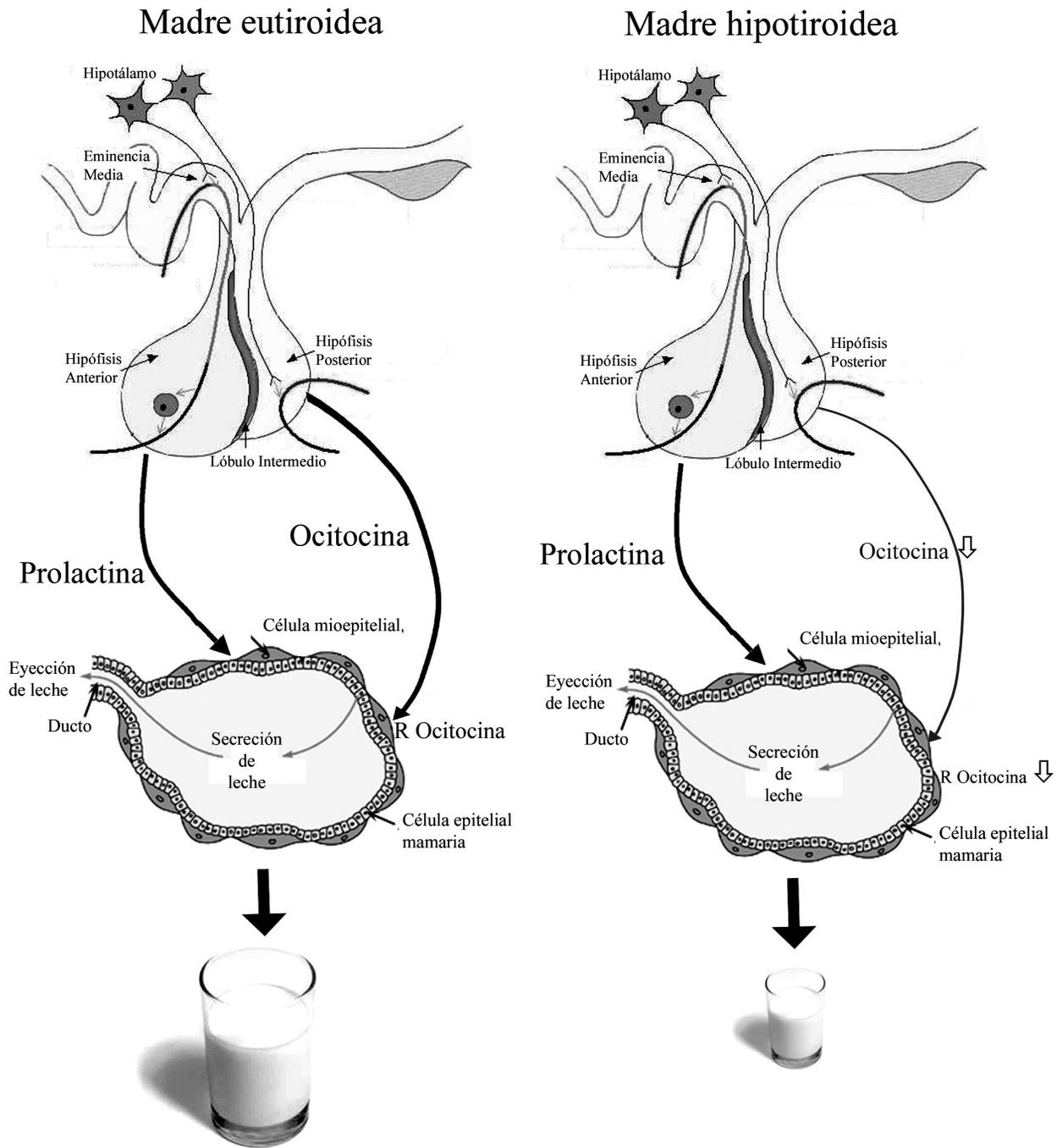


Figura 2: **Efecto del hipotiroidismo sobre la eyección de leche en madres lactantes.** El estímulo de succión induce la secreción de ocitocina y prolactina que estimulan, respectivamente, la síntesis de leche a nivel de la célula epitelial mamaria y la contracción de las células mioepiteliales que producen la eyección de leche. En las madres hipotiroideas, la succión produce secreción normal de prolactina, pero la secreción de ocitocina está disminuida, lo que junto a niveles bajos de receptor de ocitocina mamarios, provocan una menor eyección de leche. R ocitocina: receptor de ocitocina

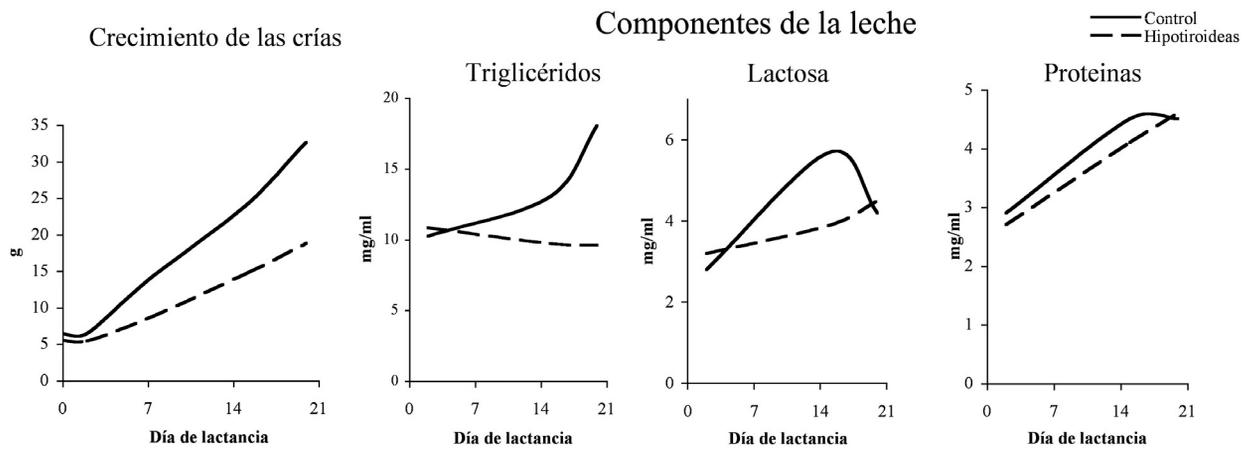


Figura 3: Tasa de crecimiento de las crías y composición de macronutrientes de la leche a lo largo de la lactancia en ratas hipotiroideas por tratamiento con PTU. Las madres hipotiroideas tienen niveles normales de lactosa y triglicéridos en la leche al principio de la lactancia, pero a medida que esta progresa estos niveles no aumentan como en las madres normales. Adaptado de Hapon 2006 ⁽¹⁰⁾.

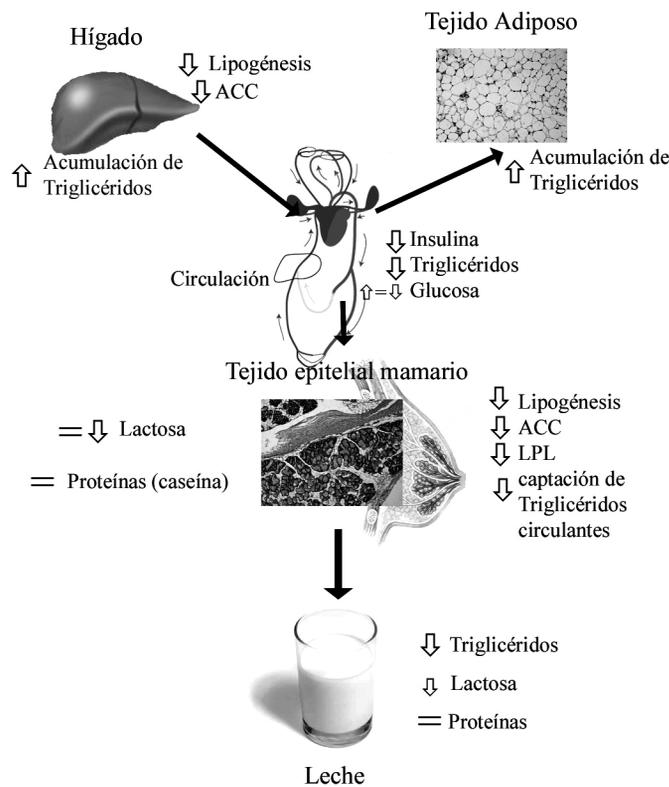


Figura 4: Efectos del hipotiroidismo sobre el metabolismo materno durante la lactancia. Las acciones del hipotiroidismo a nivel hepático y mamario producen alteraciones en el perfil sérico de hormonas, lípidos y carbohidratos, que sumados a sus acciones sobre la síntesis de lípidos mamaria y hepática resultan en la producción de una leche de menor valor nutritivo. ACC: acil CoA carboxilasa; LPL: lipoproteinlipasa.

nivel mamario y hepático en ratas preñadas a término. También durante la lactancia las madres hipotiroideas tienen disminuida la expresión y actividad mamarias de Acil CoA carboxilasa, la enzima clave para la síntesis de ácidos grasos, así como la expresión de la lipoprotein lipasa, enzima responsable de la captación de los triglicéridos circulantes transportados por lipoproteínas. Por lo tanto, las dos fuentes posibles de triglicéridos de las que la célula epitelial mamaria dispone para la síntesis de lípidos de la leche, la síntesis *in situ* o el aporte exógeno, estarían disminuidas en la madre hipotiroidea y serían la causa inmediata del bajo contenido de lípidos de la leche (Figura 4). A esto se suma que la concentración circulante de triglicéridos está reducida. Esta disminución se debe a que el hígado de las madres hipotiroideas tiene una menor capacidad de síntesis de triglicéridos (Figura 4). También encontramos bajos niveles circulantes de insulina, que podría ser una de las causas de la baja concentración de glucosa en la leche observada en la mitad de la lactancia, ya que se reduciría la utilización de glucosa por la glándula mamaria. Los niveles séricos bajos de insulina también podrían ser parcialmente responsables de la expresión mamaria disminuida de LPL, que reduce su capacidad de captar triglicéridos de circulación y de la menor expresión y actividad de enzimas lipogénicas⁽¹⁰⁾.

En contraste con los efectos negativos sobre el desarrollo y la función mamaria en el embarazo y la lactancia, el hipotiroidismo está frecuentemente asociado con galactorrea en mujeres no embarazadas⁽²²⁻²⁴⁾ y en varones con la aparición de ginecomastia. El hipotiroidismo experimental también induce desarrollo mamario en ratas hembras vírgenes^(7, 19). Todos estos fenómenos están asociados a hiperprolactinemia, que sería la responsable directa del desarrollo mamario. Es frecuente observar hiperprolactinemia en pacientes hipotiroideos, que es consecuencia de la estimulación en la secreción hipotálamica de TRH inducida por el hipotiroidismo. La TRH, además de estimular la secreción hipofisaria de TSH, es un potente estimulador de la secreción de prolactina. En la rata hembra hipotiroidea, la hiperprolactinemia también estimula la función luteal, induciendo fases lúteas prolongadas (pseudopreñez) con niveles circulantes elevados de progesterona, que junto con la prolactina, estimulan un desarrollo mamario similar al de la gestación, con signos de secreción de leche inclusive^(7, 10).

En conclusión, el hipotiroidismo, además de tener efectos negativos para la fertilidad femenina y el embarazo, afecta profundamente a la lactancia, tanto a nivel de la eyección láctea como sobre la

calidad de la leche a través de acciones ejercidas a diferentes niveles en el organismo materno. En los casos de hipotiroidismo materno-fetal por deficiencia de iodo no compensado, esta deficiencia en la lactancia materna puede contribuir significativamente al atraso en el desarrollo del infante producido por el hipotiroidismo *per se*, sumándole un estado de malnutrición relativa. Nuestros hallazgos experimentales pueden no ser aplicables en su totalidad para la lactancia humana, debido a que la energía requerida por la rata durante la lactancia es mucho mayor que para el ser humano. Sin embargo, debido a que la fisiología mamaria es muy similar entre las diversas especies de mamíferos, los conceptos biológicos desarrollados utilizando el modelo de rata lactante pueden ser instructivos para comprender las alteraciones fisiopatológicas de la lactancia humana.

No se puede dejar de insistir en la necesidad de un seguimiento y compensación hormonal muy estrictos de las mujeres con hipotiroidismo tanto clínico como subclínico durante el embarazo, el puerperio y la lactancia, con especial énfasis en las zonas con deficiencia de iodo.

Bibliografía

1. Glinoe D. Thyroid Regulation and Dysfunction in the Pregnant Patient. En: The thyroid and its diseases, 2006 Cap. 14, e-book: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter14/14-frame.htm>
2. Delange F. Optimal Iodine Nutrition during Pregnancy, Lactation and the Neonatal Period. *Int J Endocrinol Metab* 2004;2:1-12
3. LaFranchi SH, Haddow JE, Hollowell JG. Is thyroid inadequacy during gestation a risk factor for adverse pregnancy and developmental outcomes? *Thyroid* 2005;15:60-71
4. Mitchell ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004;151 Suppl 3:U45-8
5. Joshi JV, Bhandarkar SD, Chadha M, Balaiah D, Shah R. Menstrual irregularities and lactation failure may precede thyroid dysfunction or goitre. *J Postgrad Med* 1993;39:137-41
6. Thrift TA, Bernal A, Lewis AW, Neuendorff DA, Willard CC, Randel RD. Effects of induced hypothyroidism on weight gains, lactation, and reproductive performance of primiparous Brahman cows. *J Anim Sci* 1999;77:1844-50
7. Hapon MB, Simoncini M, Via G, Jahn GA. Effect of hypothyroidism on hormone profiles in virgin, pregnant and lactating rats, and on lactation. *Reproduction* 2003;126:371-82

8. Varas SM, Muñoz EM, Hapon MB, Aguilera-Merlo CI, Gimenez MS, Jahn GA. Hyperthyroidism and production of precocious involution in the mammary glands of lactating rats. *Reproduction* 2002;124:691-702
9. Rosato RR, Gimenez MS, Jahn GA. Effects of chronic thyroid hormone administration on pregnancy, lactogenesis and lactation in the rat. *Acta Endocrinol* 1992;127:547-54
10. Hapon MB, Varas SM, Gimenez MS, Jahn GA. Hypothyroidism modifies Mammary and Liver Lipid Metabolism during Lactation in the Rat Resulting in Altered Milk Composition. *Thyroid* 2006. En prensa
11. Hoch FL. Lipids and thyroid hormones. *Prog Lipid Res* 1988;27:199-270
12. Strbak V, Macho L, Uhercik D, Kliment V. The effect of lactation on thyroid activity of women. *Endokrinologie* 1978;72:183-7
13. Strbak V. Thyroid hormones in milk: physiological approach—a review. *Endocrinol Exp* 1983;17:219-35
14. Iwatani Y, Amino N, Tanizawa O, Mori H, Kawashima M, Yabu Y, Miyai K. Decrease of free thyroxin in serum of lactating women. *Clin Chem* 1987;33:1217-9
15. Collier RJ, McNamara JP, Wallace CR, Dehoff MH. A review of endocrine regulation of metabolism during lactation. *J Anim Sci* 1984;59:498-510
16. Riis PM, Madsen A, McNamara JP, Wallace CR, Dehoff MH. A review of endocrine regulation of metabolism during lactation. *J Endocrinol* 1985;107:421-7
17. Quevedo-Corona L, Franco-Colin M, Caudillo-Romero M, Pacheco-Rosado J, Zamudio-Hernandez S, Racotta R. 3,5,3'-Triiodothyronine administered to rat dams during lactation increases milk yield and triglyceride concentration and hastens pups growth. *Life Sci* 2000;66:2013-21
18. Varas SM, Jahn GA, Gimenez MS. Hyperthyroidism affects lipid metabolism in lactating and suckling rats. *Lipids* 2001;36:801-6
19. Hapon MB, Varas SM, Jahn GA, Gimenez MS. Effects of hypothyroidism on mammary and liver lipid metabolism in virgin and late-pregnant rats. *J Lipid Res* 2005;46:1320-30
20. Rosato RR, Lindenbergh-Kortleve DJ, van Neck JW, Drop SSL, Jahn GA. Effect of chronic Thyroxine treatment on Insulin Growth Factor-I, Insulin Growth Factor-II and Insulin Growth Factor Binding Proteins expression in mammary gland and liver during pregnancy and early lactation in rats. *Eur J Endocrinol* 2002;146:729-39
21. Hapon MB. Efectos del hipotiroidismo sobre la gestación y la lactancia en la rata. Tesis Doctoral, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, 2006.
22. Ross F, Nusynowitz ML. A syndrome of primary hypothyroidism, amenorrhea and galactorrhea. *J Clin Endocrinol* 1968;28:591-5
23. Abe Y, Momotani N. Thyroid disease and reproduction dysfunction. *Nippon Rinsho* 1997;55:2974-8
24. Koutras DA. Disturbances of menstruation in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci* 1997;816:280-4