



ARTÍCULO ORIGINAL

Hormona del crecimiento y prolactina en líquido amniótico y plasma materno durante el embarazo normal

Edgar Hernández-Andrade,^{***} Carlos Villanueva-Díaz,^{*} José Roberto Ahued-Ahued^{*}

^{*} Departamento de Medicina Fetal, Instituto Nacional de Perinatología, México.

^{**} Departamento de Medicina Fetal. Hospital Materno-Infantil Vall D'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona, España.

Growth hormone and prolactin in maternal plasma and amniotic fluid during normal gestation

ABSTRACT

Objective. To measure the concentration of human growth hormone (GH) and prolactin (PRL) in maternal plasma (MP) and amniotic fluid (AF) during gestation and to evaluate their correlation. **Methods.** HC and PRL were measured by radioimmunoassay in 60 healthy women with uncomplicated singleton pregnancies at 16-36 weeks of gestation (WG). Trends of both hormones were estimated throughout pregnancy. The correlation of either hormone measured in different fluids was also estimated. **Results.** GH in AF (AF-GH) decreased significantly throughout pregnancy; (AF-GH = $21.32 - 0.54 \times WG$, $r = -0.72$ [95% confidence intervals (95% CI) -0.57-0.82], $p = 0.001$), and increased in MP (MP-GH); (MP-GH = $2.73 + 0.11 \times WG$, $r = 0.45$ [95% CI, 0.21-0.63] $p = 0.05$). The correlation between MP-GH and AF-GH was, (AF-GH = $16.28 - 1.54 \times M-PGH$, $r = -0.47$ [95% CI, -0.64 -0.21]; $p = 0.01$). PRL values did not show significant differences neither in AF (AF-PRL / WG, $r = 0.06$, $p = 0.6$) nor in MP (MP-PRL / WG, $r = 0.25$, $p = 0.14$) during pregnancy, being AF-PRL (mean 151.3 ng/mL, SD 34.2 ng/mL) significantly higher than MP-PRL (mean 119.3 ng/mL, SD 55.4 ng/mL) ($p = 0.006$) in all the studied period. **Conclusion.** AF-GH and MP-GH showed a significant negative correlation during pregnancy. PRL measured in AF and PM did not show changes throughout gestation being AF-PRL significantly higher than MP-PRL.

Key words. Human growth hormone. Placenta. Prolactin. Amniotic fluid. Maternal plasma.

INTRODUCCIÓN

Hormona del crecimiento (HC) y prolactina (PRL) son hormonas que provienen de un gen ancestral común.

RESUMEN

Objetivo. Medir los valores de hormona del crecimiento (HC) y prolactina (PRL) en el líquido amniótico (LA) y en el plasma materno (PM) durante el embarazo normal y analizar sus asociaciones. **Métodos.** HC y PRL fueron medidas en el LA y en el PM por medio de radioinmunoanálisis en 60 mujeres con embarazo único y sin complicaciones entre 16 y 36 semanas de gestación (SG). Se evaluaron las tendencias de ambas hormonas a lo largo del embarazo y la correlación entre los valores obtenidos en ambos compartimentos. **Resultados.** La HC en LA (HCLA) disminuyó en forma significativa durante el embarazo (HCLA = $21.32 - 0.54 \times SG$, $r = -0.72$ [intervalos de confianza al 95% (IC 95%) -0.57-0.82], $p = 0.001$) y en PM (HCPM) aumentó (HCPM = $2.73 + 0.11 \times SG$, $r = 0.45$ [IC 95%, 0.21-0.63] $p = 0.05$). La correlación entre los valores de HC en LA y en PM fue: (HCLA = $16.28 - 1.54 \times HCPM$, $r = -0.47$ [IC 95% -0.64 -0 -0.21]; $p = 0.01$). La concentración de PRL a lo largo del embarazo tanto en LA (PRL-LA/SG, $r = 0.06$, $p = 0.6$) como en PM (PRL-PM/SG, $r = 0.25$, $p = 0.14$) no cambió y fue significativamente más alta en LA que en PM (LA; media 151.3 ng/mL, DE 34.2 ng/mL, PM; media 119.3 ng/mL, DE 55.4 ng/mL, respectivamente, $p = 0.006$). **Conclusiones.** HC en PM y HC en LA presentan una correlación inversa a lo largo del embarazo, en tanto que los valores de PRL en ambos compartimentos no cambian, siendo significativamente más elevados en el LA.

Palabras clave. Hormona del crecimiento. Placenta. Prolactina. Líquido amniótico. Plasma materno.

Estas hormonas comparten 40% de su estructura y muchas de sus funciones. Su producción es principalmente hipofisiaria, pero durante el embarazo el trofoblasto puede también sintetizar HC y la decidua PRL.¹

Al inicio de la gestación la HC presente en plasma materno (PM) es de origen hipofisiario (HC-Hip), la cual es gradualmente sustituida por la variedad placentaria (HC-PL). Las dos isoformas de HC tienen una acción directa en el suministro de nutrientes, y el gradual aumento de HC-PL a lo largo del embarazo parece asociarse directamente con el crecimiento fetal y placentario.² La secreción de HC-PL hacia la circulación materna fue descrita por Frankenne, *et al.*,³ quienes mencionaron que esta isoforma es indetectable en sangre fetal y en el líquido amniótico (LA). La HC presente en LA es de origen hipofisiario fetal.

La PRL presente en sangre materna es hipofisiaria, en tanto que en el LA proviene de la decidua y parece tener una acción importante en la regulación del volumen y osmolaridad del LA y en el inicio del trabajo de parto.^{4,5} Diversos autores han reportado cambios en los valores de PRL en LA y PM en presencia de ruptura prematura de membranas (RPM) con o sin corioamnionitis agregada.⁶

Dada la similitud de estas dos hormonas y su importancia en la regulación metabólica durante la gestación, el objetivo del presente estudio fue medir sus concentraciones en el LA y en el PM y evaluar sus cambios en estos dos compartimentos a lo largo del embarazo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se evaluaron 60 mujeres con edad de (mediana) 24 años (recorrido, 17-36 años), con embarazo único y sin complicaciones entre las 16 y 37 semanas de gestación (SG). La duración del embarazo fue de (mediana) 38 SG (recorrido, 37-41 SG). Los recién nacidos tuvieron un peso de (media) 3,175 g (recorrido, 2,860-3,650 g) y no presentaron alteraciones estructurales y/o cromosómicas.

Por medio de amniocentesis se obtuvo una muestra de 10 cm³ de LA. La indicación de la amniocentesis fue, hasta la semana 24, solicitud materna para evaluar el cariotipo fetal (n = 30), entre las semana 24 y 28, por la presencia de un marcador ultrasonográfico menor de alteraciones cromosómicas (todos los fetos incluidos en el estudio fueron normales) (n = 8) y después de la semana 28, para valoración de bilirrubina por riesgo de anemia fetal (ninguno de los fetos incluidos presentó altos niveles de bilirrubina en el LA) (n = 22). Adicionalmente se colectaron 10 cm³ de sangre venosa periférica materna. Todas las muestras fueron tomadas aproximadamente a la misma hora del día y con un tiempo mínimo de ayuno entre seis y ocho horas. Las muestras de sangre se centrifugaron a

10,000 rpm, el plasma fue separado y junto con el LA, congelados y almacenados a -20 °C.

Ambas muestras fueron posteriormente analizadas por medio de radioinmunoanálisis (RIA). Para HC se utilizó un ensayo de doble anticuerpo (0-30 ng/mL) de Diagnostic Products Corp. (Los Angeles, Cal) en referencia al estándar internacional (NIAMDD-hGH-RPI), con una sensibilidad mínima de 1.0 ng/mL y una variación intraensayo < 1.6% e interensayo < 3.4%. Los resultados se expresaron en ng/mL.

La PRL fue medida por RIA con un ensayo Coat-A-Count prolactin IRMA (EURO/DPCLtd) para determinación cuantitativa con un anticuerpo monoclonal anti-PRL marcado con yodo-125 radiactivo en fase líquida y con anticuerpos monoclonales y policlonales anti-PRL en fase sólida con una sensibilidad mínima de 0.1 ng/mL y una variabilidad intraensayo e interensayo menor a 2.7%. Los resultados se expresaron en ng/mL.

Se utilizó análisis de regresión lineal y coeficiente de correlación de Pearson para la asociación de HC y PRL con las semanas de gestación y para la asociación de HC y PRL medidas tanto en PM como en LA. Las diferencias entre los valores obtenidos de PRL en LA y en PM fueron evaluadas con la prueba T para grupos independientes. Un valor de $p \leq 0.05$ fue considerado significativo.

RESULTADOS

La HC en LA (HCLA) disminuyó en forma significativa durante el curso del embarazo ($HCLA = 21.32 - 0.54 \times SG$, $r = -0.72$ [intervalos de confianza al 95% (IC 95%) -0.57 - -0.82], $p = 0.001$) en tanto que en PM (HCPM) aumentó ($HCPM = 2.73 + 0.11 \times SG$, $r = 0.45$ [IC 95%, 0.21-0.63] $p = 0.05$) (Figura 1).

La correlación entre los valores de HCLA y HCPM fue, $HCLA = 16.28 - 1.54 \times HCPM$ $r = -0.47$ (IC 95% -0.64 - -0.21); $p = 0.01$ (Figura 2).

La concentración de PRL en el LA (PRL-LA/SG, $r = 0.06$, $p = 0.6$) y en el PM (PRL-PM / SG $r = 0.25$, $p = 0.14$) no cambió a lo largo del embarazo, presentando valores significativamente más altos en el LA (LA: media 151.3 ng/mL, DE 34.2 ng/mL, PM: media 119.3 ng/mL, DE 55.4 ng/mL, respectivamente), $p = 0.006$ (Figura 3).

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que en el transcurso del embarazo normal los valores de HCLA disminuyen y de HCPM aumentan, que los

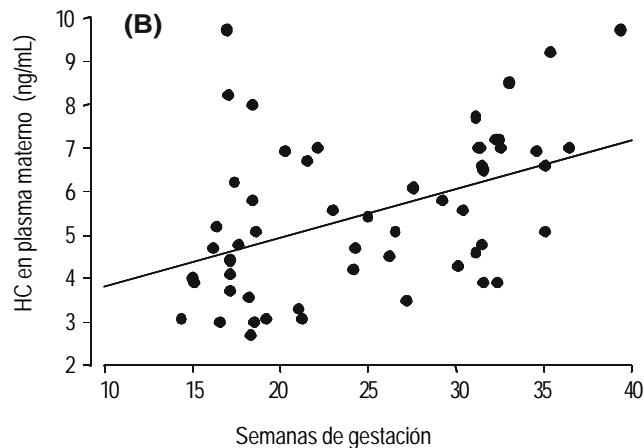
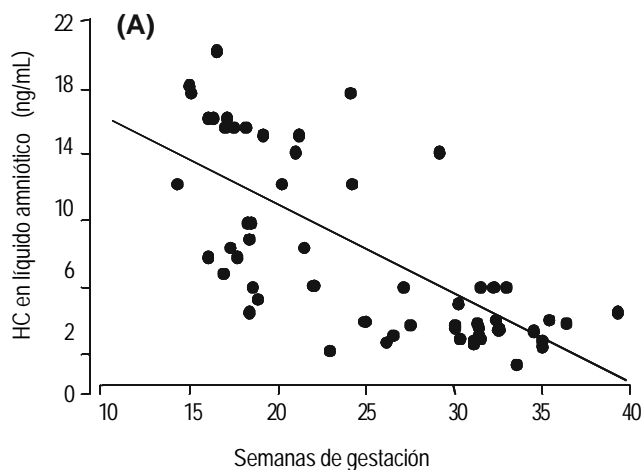


Figura 1. Diagrama de dispersión de hormona del crecimiento (HC) en líquido amniótico (a) y plasma materno (b) en relación con las semanas de gestación.

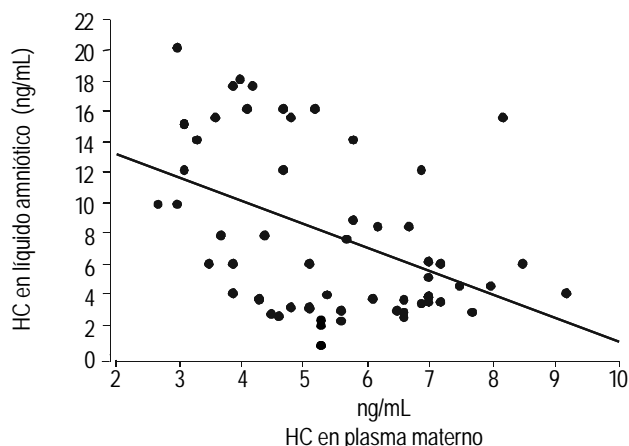


Figura 2. Diagrama de dispersión de hormona del crecimiento (HC) en líquido amniótico en relación con HC medida en plasma materno.

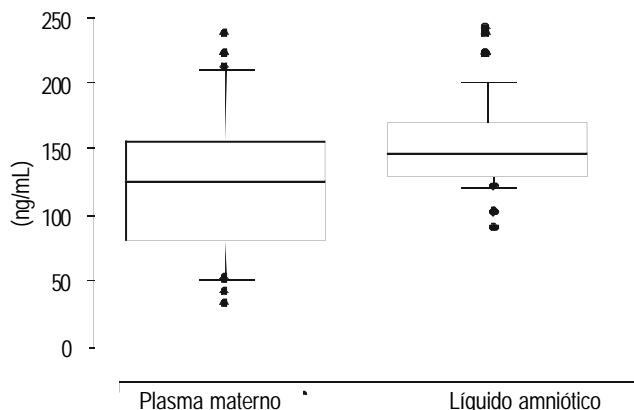


Figura 3. Valores de prolactina en plasma materno y líquido amniótico durante el embarazo.

valores de PRL en ambos compartimentos no presentan cambios significativos a lo largo de la gestación y que la concentración de PRL en LA es significativamente más alta que en PM.

La síntesis de la HC está regulada por cinco grupos de genes localizados en el brazo largo del cromosoma 17; HC-n es responsable de la producción de HC-hipofisaria (HC-Hip), HC-v de la producción de HC-placentaria (HC-PL) y HC-a, HC-b y HC-l del lactógeno placentario.⁷ HC-PL y HC-Hip difieren entre sí en 13 A.A, tienen afinidad por la misma proteína transportadora y sus funciones son prácticamente idénticas. Al finalizar el embarazo los valores de HC-PL disminuyen rápidamente.^{8,9}

El aumento de la HC-PL en el PM durante el embarazo parece asociarse con una creciente necesidad de

nutrientes del feto y la placenta. HC-PL tiene una relación inversa con los niveles maternos de glucosa. Al disminuir la glicemia promueve la glucogenólisis hepática y muscular, la gluconeogénesis y la lipólisis.⁹

Los fetos con restricción en el crecimiento presentan valores bajos de HC-PL en plasma materno.^{7,10,11} Chown, *et al.*¹² han reportado que esta disminución en HC-PL no se debe únicamente a una masa placentaria menor, sino también a un menor número de células productoras de HC-PL por unidad de área. Esto contribuye a un círculo negativo en el cual, a menor tejido placentario hay un menor número de células, una menor producción de HC-PL y por lo tanto una menor disponibilidad de nutrientes.

La HC en el LA proviene de la hipófisis fetal y disminuye conforme avanza el embarazo probablemente

por una menor filtración renal.¹³ Posterior a la identificación de HC-PL en sangre materna se intentó medirla en LA y sangre fetal. Las cantidades observadas son extremadamente bajas llegando a concluirse que prácticamente toda la HC-PL es liberada a la circulación materna. La correlación negativa entre HC-PM y HC-LA parece responder a mecanismos de control relacionados, sin embargo, la función de HC en el LA no ha sido claramente determinada.

En este estudio no fue posible diferenciar entre HC-Hip y HC-PL, ya que el ensayo utilizado se basa en un anticuerpo dirigido al fragmento C-Terminal que ambas isoformas comparten. Para detectar HC-PL se debe utilizar un anticuerpo monoclonal dirigido hacia uno de sus epitopes específicos. Dado que el objetivo de este estudio fue el determinar la cantidad total de HC, ya que ambas isoformas comparten funciones similares, no se consideró indispensable realizar dicha diferenciación.

La prolactina no mostró cambios a lo largo del embarazo y los valores en el LA fueron significativamente más altos que en el PM. Nuestros resultados concuerdan con los previamente reportados por Casanueva¹⁴ y Freeman.⁴ La PRL hipofisaria materna participa en la regulación de la tolerancia inmunológica al embarazo, en tanto que la PRL decidual actúa en el proceso de placentación, y al liberarse hacia el líquido amniótico participa en su regulación osmótica y en su intercambio a través de las membranas.¹⁵ Diversos autores han observado valores reducidos de PRL-LA con una disminución del número de receptores en el amnios y en el corion en presencia de oligohidramnios.¹⁶ Otros reportan una disminución de PRL-LA en embarazos complicados con preeclampsia debidos a un proceso anormal de placentación.¹⁷

En embarazos complicados con RPM Shaaraway, *et al.*,¹⁸ y Ron *et al.*⁶ reportan valores disminuidos de PRL en sangre materna, y aumentados en el LA. Estos altos valores de PRL se asociaron también con un aumento en la osmolaridad y en la concentración de calcio y sodio en el LA. El incremento en PRL-LA parece influir en la síntesis de prostaglandinas, las cuales degradan la colágena y aumentan la contractilidad del útero.¹⁹

Concluimos que la HC presenta cambios dinámicos a lo largo del embarazo, aumentando en PM y disminuyendo en LA. Por el contrario, los valores de PRL se mantienen constantes en ambos compartimentos y son significativamente más elevados en el LA que en el PM. Estos resultados aportan información sobre los valores fisiológicos de estas dos hormonas en edades gestacionales, en las cuales existen pocas indicaciones para obtener líquido amniótico de

fetos sanos. Con el análisis de regresión se puede calcular el valor de HC en LA para cada edad gestacional. La asociación potencial entre valores anormales de PRL-PM con el riesgo de presentar RPM y/o parto pretérmino debe explorarse en forma más detallada en el futuro.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Adalberto Parra, jefe del Departamento de Endocrinología del Instituto Nacional de Perinatología, por su invaluable contribución en las mediciones hormonales de este trabajo.

REFERENCIAS

1. Speroff L, Glass R, Kase N. Endocrinología del embarazo. En: Speroff L, Glass R, Kase N, editores. Endocrinología ginecológica e infertilidad. 1a. Ed. Barcelona: Waverly Hispánica, S.A.-S.L.; 2000, pp. 275-335.
2. Evain-Brion D, Malassine A. Human placenta as an endocrine organ. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13: S34-S7.
3. Frankenne F, Closset J, Gomez F, Scippo ML, Smal J, Hennen G. The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 1171-80.
4. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-31.
5. De Santis M, Cavaliere AF, Noia G, Másini L, Menini E, Caruso A. Acute recurrent polyhydramnios and amniotic prolactin. *Prenat Diagn* 2000; 20: 347-8.
6. Ron M, Beller U, Ori J, Ben-David M, Palti Z. Maternal and fetal serum prolactin levels in cases of premature rupture of membranes. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 37-8.
7. Mirlesse V, Frankenne F, Alsat E, Poncelet M, Hennen G, Evain-Brion D. Placental growth hormone levels in normal pregnancy and in pregnancies with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1993; 34: 439-42.
8. Alsat E, Guibourdenche J, Couturier A, Evain-Brion D. Physiological role of human placental growth hormone. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 140: 121-7.
9. Bauer MK, Harding JE, Bassett NS, Breier BH, Oliver MH, Gallaher BH, Evans PC, Woodall SM, Gluckman PD. Fetal growth and placental function. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 140: 115-20.
10. Evain-Brion D, Alsat E, Igout A, Frankenne F, Hennen G. Placental growth hormone variant: assay and clinical aspects. *Acta Paediatr* 1994; 399: 49-51.
11. McIntyre HD, Serek R, Crane DI, Veveris-Lowe T, Parry A, Johnson S, Leung KC, Ho KK, Bougassa M, Hennen G, Igout A, Chan FY, Cowley D, Cotterill A, Barnard R. Placental growth hormone (GH), GH-binding protein, and insulin-like growth factor axis in normal, growth-retarded, and diabetic pregnancies: correlations with fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 5: 1143-50.
12. Chowen JA, Evain-Brion D, Pozo J, Alsat E, Garcia-Segura LM, Argente J. Decreased expression of placental growth hormone in intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* 1996; 39: 736-9.
13. Bona G, Aquili C, Ravanini P, Gallina MR, Cigolotti AC, Zaffaroni M, Paniccia P, Mussa F. Growth hormone, insulin-like growth

- factor-I and somatostatin in human fetus, newborn, mother plasma and amniotic fluid. *Panminerva Med* 1994; 36: 5-12.
14. Casanueva E, Ripoll C, Meza-Camacho C, Coutino B, Ramirez-Peredo J, Parra A. Possible interplay between vitamin C deficiency and prolactin in pregnant women with premature rupture of membranes: facts and hypothesis. *Med Hypotheses* 2005; 64: 241-7.
 15. Fataneh A, Gayle D, Wang S, Ross M. Intramembranous amniotic fluid (AF) absorption: gene expression of prolactin (PRL) receptor nephrin. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: S197.
 16. Maaskant RA, Boeic L, Gilger S, Bryant-Greenwood GD. Periparturial distribution and expression of the human prolactin receptor in the fetal membranes and placenta. *Gynecol Invest* 1995; 2: 396.
 17. Parra A, Ramírez-Peredo J. The possible role of prolactin in preeclampsia: 2001, a hypothesis revisited a quarter of century later. *Med Hypotheses* 2002; 59: 378-84.
 18. Shaarawy M, El Minawi AM. Prolactin and calcitropic hormones in preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 84: 200-7.
 19. Bethea CL, Gravett MG, Sadowsky DW, Haluska GJ, Axthelm MK, Novy MJ. Amniotic fluid prolactin is decreased by experimental intrauterine infection or interleukin-1beta infusion but not via prostaglandins in pregnant rhesus macaques. *Biol Reprod* 1998; 58: 1385-93.

Reimpresos:

Dr. Edgar Hernández-Andrade
Unidad de Medicina Fetal (6ª planta)
Dpto. de Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario Materno-Infantil
Vall d'Hebron. Pg Vall Hebron 119-129
08035 Barcelona, España

*Recibido el 2 de febrero de 2005.
Aceptado el 15 de agosto de 2005.*