

Niveles de prolactina en el cordón umbilical: su relación con el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido pretérmino

Drs. José Carlos Rosales E, Rafael Tineo F, José Terán Dávila, Ana Morantes

Servicio de Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana. Centro colaborador del programa especial de reproducción humana de la Organización Mundial de la Salud. Maternidad "Concepción Palacios", Caracas.

RESUMEN

Con el propósito de determinar la asociación entre la concentración de prolactina sérica de neonatos prematuros y su relación con el síndrome de dificultad respiratoria y establecer la correlación entre el nivel de prolactina sérica, edad de gestación y peso al nacer, se estudiaron 61 muestras séricas de neonatos (26-36 semanas de gestación), atendidos en la sala de partos de la Maternidad "Concepción Palacios". Al comparar la edad de gestación, se encontraron diferencias significativas, con nivel menor en el grupo con síndrome de dificultad respiratoria. Las diferencias en el peso al nacer fueron significativas entre ambos grupos. Los niveles de prolactina fueron menores en los neonatos con síndrome de dificultad respiratoria. Se concluye que existe una relación asociativa entre el nivel sérico de prolactina sérica al nacer y el síndrome de dificultad respiratoria. El nivel sérico de prolactina fetal aumenta paralelamente a la edad de gestación y el peso fetal.

Palabras clave: Prolactina. Síndrome de dificultad respiratoria. Prematuridad.

SUMMARY

To determine the association between serum prolactin concentration in premature neonates and its relationship with the respiratory distress syndrome and to establish the correlation between the serum prolactin level, gestational age and birth weight, 61 serum samples of neonates (26-36 weeks gestation), assisted at labor deck at Maternidad "Concepcion Palacios" were studied. Comparing gestational age, there were significant differences with the lower level, and the group with respiratory distress syndrome. The differences in birth weight were significant between both groups. Prolactin levels were lower in neonates with respiratory distress syndrome. It is concluded that there is an associative relationship between serum prolactin level at birth and the respiratory distress syndrome. The serum level of fetal prolactin parallel increase with gestational age and fetal weight.

Key words: Prolactin. Respiratory distress syndrome. Prematurity.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es un padecimiento que se presenta a menudo en los recién nacidos prematuros, debido a una deficiencia de la sustancia tensoactiva pulmonar o surfactante, que a su vez es sintetizada hacia el tercer trimestre del embarazo por los neumocitos tipo II del alvéolo pulmonar, en un proceso conocido como maduración pulmonar.

Este trastorno respiratorio, que en ocasiones puede ser mortal, se caracteriza clínicamente por dificultad respiratoria progresiva, quejido con retracción torácica y, desde el punto de vista gasométrico, por la presencia de una fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) superior a 0,4, más otras alteraciones de los gases arteriales que conducen a hipoxemia con hipercapnia progresiva y acidosis respiratoria; aparte de los evidentes y suficientemente conocidos hallazgos radiológicos (1).

El surfactante pulmonar es una sustancia compleja, compuesta por no menos de tres proteínas surfactantes y fosfolípidos, principalmente fosfatidilcolina no saturada. La enzima limitante en el proceso de síntesis es la colinefosfatocitidiltransferasa, la cual es activada por los corticosteroides. El ácido ribonucleico mensajero (ARNm) involucrado en la síntesis de estas proteínas del surfactante, también responde a la acción estimulante de los corticosteroides y la secreción del surfactante, desde los cuerpos lamelares de los neumocitos, está influenciada por la adrenalina y los glucocorticoides (2).

Ha sido suficientemente señalado que el proceso de maduración pulmonar fetal es interdependiente

de factores hormonales, los cuales ejercen un conocido efecto sobre la síntesis y secreción del surfactante (2,3); en este sentido, diversas hormonas han sido relacionadas con este proceso, entre ellas se encuentran los glucocorticoides, adrenalina, hormona estimulante del tiroides (TSH), tiroxina, estrógenos, insulina y prolactina (2-7).

En los animales vertebrados han sido descritas más de 40 funciones de la prolactina, muchas de ellas necesarias para la vida; sin embargo, en el ser humano su papel está bien claro en la lactancia y en los aspectos reproductivos (8-11), pero muchos investigadores están convencidos que debe jugar otros roles importantes que aún son materia de estudio (12).

Dos tejidos fetales cuyo desarrollo pudiera estar influenciado por la acción de la prolactina son el pulmón y la corteza suprarrenal. Se ha demostrado una estrecha relación entre el aumento de peso de las glándulas suprarrenales y el creciente aumento de los niveles de prolactina a lo largo de la gestación (13-15) y, por este hecho, se ha sugerido que la prolactina ejerce un papel estimulante en la secreción de glucocorticoides fetales que a su vez participarían en el proceso de maduración pulmonar. Por otro lado, Hamosh y Hamosh (16) reportaron un incremento de lecitina en el líquido amniótico de fetos de conejo que habían recibido prolactina por vía intramuscular.

Todas estas consideraciones nos llevaron a plantearnos que, dentro de los cambios adaptativos necesarios para la sobrevivencia debe haber, sin duda, factores que favorecen la maduración de los tejidos fetales, en particular el pulmón y que uno de estos factores pudiera ser la prolactina. Por esta razón, nos propusimos determinar la concentración plasmática umbilical de esta hormona en una población de recién nacidos pretérmino y su relación con la aparición o no del síndrome de dificultad respiratoria.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio de tipo prospectivo, de corte transversal, llevado a cabo entre marzo y octubre de 1995.

Se estudiaron 96 muestras de sangre del cordón umbilical de neonatos, productos de 90 embarazos cuyas edades de gestación estaban comprendidas entre las 26 y 36 semanas, atendidos en la sala de

partos de la Maternidad "Concepción Palacios".

Debido a que existen múltiples factores que pueden influir sobre la maduración pulmonar, fueron excluidos del estudio todos aquellos productos de embarazos con patologías asociadas como diabetes mellitus, hipertensión inducida por el embarazo, cardiopatías maternas o fetales u otras patologías fetales y los neonatos expuestos a glucocorticoides *in utero*, de tal manera que sólo se incluyeron los recién nacidos obtenidos de madres cuyo embarazo estaba considerado como de bajo riesgo con la excepción del parto prematuro o la ruptura prematura de las membranas.

Del cordón umbilical se tomó muestra de sangre mixta (arterial y venosa). Después de la formación del coágulo, fue centrifugada y separado el suero, el cual se almacenó, debidamente identificado, a temperatura de -20°C. Una vez obtenida la totalidad de las muestras, se cuantificó la prolactina mediante una prueba fluoroinmunométrica con un equipo comercial (Delfia, Wallac Oy, Turku, Finlandia). Los estándares fueron calibrados con referencia a los de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 3° Estándar internacional para determinación de prolactina (codificado 84/500). Factor de conversión: 1 ng/ml = 36 mU/l.

La estimación de la edad de gestación fue realizada por la identificación de la fecha de última menstruación y, en algunos casos con la ayuda del ultrasonido. La estimación definitiva para unificar criterios, en cuanto a la duración del embarazo, fue establecida una vez obtenido el producto y evaluado por el médico neonatólogo de guardia quien desconocía la inclusión del neonato en el estudio. Aplicó la escala de Capurro (17) para la estimación de la edad de gestación y luego fueron clasificados "como adecuados o no" para su edad. Se excluyeron todos los neonatos pequeños para la edad, porque esa condición puede resultar de estados hipóxicos o carenciales no controlables. No se encontró ningún recién nacido grande para la edad de gestación.

La función pulmonar fetal fue evaluada de forma retrospectiva por medio de las historias clínicas de los neonatos; en ellas se evaluó la evolución clínica y gasométrica y se consideraron afectados de síndrome de dificultad respiratoria a todos aquellos recién nacidos con dificultad progresiva (retracción torácica, quejido, requerimientos crecientes de O₂) y valores gasométricos sugestivos de hipoxia, hipercapnia y acidosis respiratoria. Quedaron excluidos los neonatos que padecieron de dificultad

respiratoria por hipotermia o causas infecciosas.

La relación entre la concentración de prolactina y la aparición del síndrome de dificultad respiratoria, la relación entre las semanas de gestación, pesos de los recién nacidos y concentraciones de prolactina, se evaluaron mediante el cálculo estadístico de t de Student para desviaciones estándar ponderables y no ponderables, asimismo, fueron calculados los límites de confianza para concentraciones de prolactina que podían predecir el síndrome de dificultad respiratoria.

RESULTADOS

De las 96 muestras de sangre del cordón umbilical de neonatos pretérmino, se excluyeron 35 por tratarse de recién nacidos pequeños para la edad de gestación, diagnóstico erróneo de prematuridad antes de tomar la muestra y sospecha de infección intraamniótica. Quedan así para estudio 61 casos que se distribuyeron en dos grupos, de acuerdo a la aparición o no del síndrome de dificultad respiratoria; 26 (42,62%) neonatos presentaron síndrome de dificultad respiratoria, de los cuales 12 (46,15%) eran varones y 14 (53,84%) mujeres. El grupo de neonatos que no presentaron síndrome de dificultad respiratoria constaba de 35 pacientes (57,38%), de los cuales, 15 (42,85%) eran varones y 20 (57,14%) eran hembras. La edad materna en ambos grupos fue, en promedio, 24 años (mínimo 17 y máximo 36 en el grupo con síndrome de dificultad respiratoria y mínimo 15 y máximo 36 para el grupo que no lo desarrolló). No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a sexo, ni edad materna. En el grupo con síndrome de dificultad respiratoria, 6 madres eran primigestas (28,57%) y 15 multigestas (71,42%), mientras que en el grupo sin síndrome de dificultad respiratoria 15 pacientes eran primigestas (44,11%) y 19 multigestas (55,8%).

En el grupo con síndrome de dificultad respiratoria hubo 3 embarazos múltiples (1 embarazo cuádruple y dos embarazos gemelares), en el grupo sin síndrome de dificultad respiratoria hubo 1 embarazo gemelar. En todos los casos, excepto el embarazo cuádruple, la vía del parto fue vaginal.

Al comparar la edad de gestación de los dos grupos (Cuadro 1), se encontró una diferencia significativa ($t= 6,557$, $P < 0,001$). El grupo con síndrome de dificultad respiratoria tenía un promedio de gestación de $29,84$ semanas $\pm 3,36$ (mínimo 26,

máximo 36) y el grupo sin síndrome de dificultad respiratoria, un promedio de $34,54$ semanas $\pm 1,67$ (mínimo 28 y máximo 36).

También la diferencia en el peso al nacer fue significativa ($t= 6,3$, $P < 0,001$) (Cuadro 1) entre ambos grupos. El peso promedio del grupo con síndrome de dificultad respiratoria fue de $1\ 357$ gramos $\pm 472,78$ (mínimo 700, máximo 2 400) y el peso al nacer del grupo sin síndrome de dificultad respiratoria fue en promedio $2\ 059 \pm 389,77$ (mínimo 1 100, máximo 2 580).

Cuadro 1

Relación entre la edad de gestación, peso al nacer y concentración sérica de prolactina con la función pulmonar

	Normal	SDR*	P
Edad de gestación (semanas)	$34,54 \pm 1,67$	$29,84 \pm 3,36$	$< 0,001$
Peso al nacer (gramos)	$2\ 051 \pm 389,77$	$1\ 357 \pm 472,78$	$< 0,001$
Prolactina (ng/ml)	$167,45 \pm 115,45$	$79,85 \pm 57,17$	$< 0,001$

*SDR: Síndrome de dificultad respiratoria.

Cuando se analizaron los niveles de prolactina entre ambos grupos se encontraron valores significativamente diferentes (Cuadro 1), menores en los neonatos que tuvieron síndrome de dificultad respiratoria ($t= 3,9$, $P < 0,001$). Mientras que el valor de prolactina sérica del grupo con síndrome de dificultad respiratoria fue, en promedio, $79,85 \pm 57,17$ ng/ml, los neonatos sin síndrome de dificultad respiratoria presentaron un valor de prolactina promedio de $167,45 \pm 115,45$ ng/ml.

En otro análisis se distribuyó la totalidad de los casos en tres grupos de acuerdo a la duración de la gestación (Cuadro 2). La mayor incidencia de síndrome de dificultad respiratoria se encontró en el grupo de 26 a 29 semanas (12 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria, de un total de 13 para un 92,3%), y la menor incidencia en el grupo de 34 a 36 semanas (3 pacientes con síndrome de dificultad respiratoria de un total de 33 pacientes para un 9,09%) (Figura 1).

El peso al nacer y los niveles de prolactina

aumentan en función al incremento de la edad de gestación (Figura 2), aunque las diferencias sólo fueron significativas entre los grupos extremos.

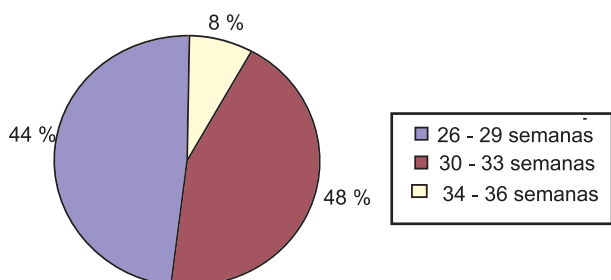


Figura 1. Distribución porcentual de pacientes con síndrome de dificultad respiratoria según edad de gestación.

DISCUSIÓN

Este estudio presenta dos grupos de diferente evolución neonatal, en uno de ellos aparece el síndrome de dificultad respiratoria del neonato, en relación con la inmadurez pulmonar, y en el otro los neonatos no padecieron de alteraciones pulmonares. Ambos grupos son comparables con respecto a la edad y la paridad materna, asimismo, se eligieron gestantes sanas pues, es ampliamente conocida la controversia sobre el efecto acelerador o retardador sobre la madurez pulmonar fetal de algunas enfermedades como la diabetes mellitus o la hipertensión inducida por el embarazo; en efecto, en estudios previos, se ha descrito una tendencia a la hiperprolactinemia relativa en neonatos producto de madres con hipertensión inducida por el embarazo o hipertensión arterial crónica (6,14) y hay reportes de un efecto inhibitorio de la diabetes mellitus materna sobre la síntesis de prolactina fetal, que no siempre es reproducible (18).

En concordancia con los resultados de estudios anteriores (3,6,14,19-22) se encontraron niveles de prolactina sérica significativamente inferiores en neonatos que subsecuentemente desarrollaron síndrome de dificultad respiratoria (Cuadro 1); y

más aún, Parker y col. (13) demostraron que la prolactina sérica no se relaciona con alteraciones de la función pulmonar diferentes a la del síndrome de dificultad respiratoria.

Aunque se ha propuesto un efecto de la prolactina sérica fetal en la maduración pulmonar fetal, este estudio sólo puede establecer una relación asociativa y no causal entre los niveles de prolactina y el síndrome de dificultad respiratoria, no sólo porque ambos grupos son diferentes con respecto a la edad de gestación y el peso al nacer (dos variables reconocidas como indicadores de madurez pulmonar), sino por la imposibilidad de evaluar otras hormonas cuyo efecto en el pulmón fetal ha sido demostrado (2).

El problema de esta relación se hace aún más complejo cuando se consideran los tres compartimientos de prolactina en la mujer embarazada (sérico materno, sérico fetal y en líquido amniótico), y es interesante el estudio de Johnson y col. en monos Rhesus (4) en el que encontró una relación directa entre el nivel de prolactina en líquido amniótico y la cantidad de surfactante pulmonar, lo que se explica por la posibilidad de estimulación directa de la prolactina amniótica en el pulmón fetal, favorecido por los movimientos respiratorios fetales.

En la literatura revisada ha sido constante un intento por establecer un nivel de prolactina sérica fetal discriminatorio, pues valores inferiores a este identificarían al neonato con riesgo de padecer el síndrome de dificultad respiratoria sin importar su peso o edad de gestación. Los estudios de Grosso y col. (6) y de Hauth y col. (19) no encontraron síndrome de dificultad respiratoria en la mayoría de los neonatos con niveles de prolactina sérica superiores o iguales a 200 ng/ml, en cualquier edad de gestación o con cualquier peso al nacer. Una serie extensa de Parker y col. (13) en 543 neonatos permitió establecer el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria en función del percentil de prolactina para cada edad de gestación. En nuestro estudio se calculó un intervalo de confianza de los niveles de prolactina sérica ubicado entre 128,5 y 206,5 ng/ml, en el que debería encontrarse un valor sobre el cual las posibilidades de síndrome de dificultad respiratoria son muy remotas, sin importar la edad de gestación o el peso al nacer; dicho rango podría reducirse, o inclusive, podría determinarse el valor discriminatorio en trabajos futuros con una muestra mayor.

Cuando se clasificó a los neonatos de acuerdo a la edad de gestación (Cuadro 2) se evidenció un incremento progresivo de los niveles de prolactina a mayor edad. Aunque sólo fue posible demostrar diferencias significativas entre los grupos extremos de edad de gestación (26-29 semanas y 30-34 semanas) (Cuadro 2), lo cual se cumplió también para el peso al nacer, es evidente un cambio en la pendiente que refleja el ascenso de prolactina (Figura 2) entre los tres grupos de edad: el ascenso es más brusco entre el 2º y 3º trimestre aproximadamente (grupos de 26-29 a 30-33 semanas). Es interesante mencionar que varios autores concuerdan en la descripción de este ascenso (6,19) y lo han querido relacionar con el momento del incremento en la biosíntesis de dipalmitoilfosfatidilcolina, característico de la maduración pulmonar. La incidencia de síndrome de dificultad respiratoria presenta por el contrario un descenso significativo entre el grupo B y C (30-33 semanas y 34-36 semanas, respectivamente). La discordancia en el momento de ascenso de la prolactina y descenso de la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria no debe impedir formular a futuro la hipótesis de una relación causal entre estas dos variables. Este resultado puede compararse con el hallazgo de otros autores (6,13) que obtuvieron diferencias significativas en las concentraciones de prolactina sérica entre neonatos con síndrome de dificultad respiratoria y sin él, solamente en el rango de 30 a 33 semanas, lo que se explica porque la prolactina no es el único factor responsable de la aparición de síndrome de dificultad respiratoria y probablemente a partir de las 34 semanas es menos determinante que otros factores endocrinos y no endocrinos, que influyen el desarrollo pulmonar.

Cuadro 2

Relación del peso al nacer y concentración sérica de prolactina según la edad de gestación

	A 26 - 29 semanas	B 30 - 33 semanas	C 34 - 36 semanas
Peso al nacer (gramos)	1 014,23 ± 287,61*	1 483,26 ± 233,06	2 171,51 ± 282*
Prolactina (ng/ml)	67,48 ± 58,52*	129,46 ± 104,9	155,09 ± 93,16*
n	13	15	33

* P< 0,001

El difícil acceso a los métodos experimentales para determinar el grado de madurez pulmonar, así como la imprecisión de los métodos clínicos y paraclínicos de uso habitual, que dificulta diferenciar los casos leves de síndrome de dificultad respiratoria de otras causas de disfunción pulmonar neonatal (13), son una limitante que debe tomarse en cuenta en muchos estudios. Asimismo, si la prolactina es importante para estimular la síntesis del surfactante, un nivel sérico determinado de hormona se debería mantener durante un tiempo dado, lo que no puede analizarse con una única muestra de sangre al nacimiento. Aun cuando no es clara la influencia que pudiera tener el embarazo múltiple sobre la madurez pulmonar fetal, valdría la pena realizar proyectos de investigación con un mayor número de casos que permitan evaluar por separado neonatos producto de embarazo simple y gemelar, a fin de determinar el comportamiento de la prolactina sérica fetal y la madurez pulmonar en este último.

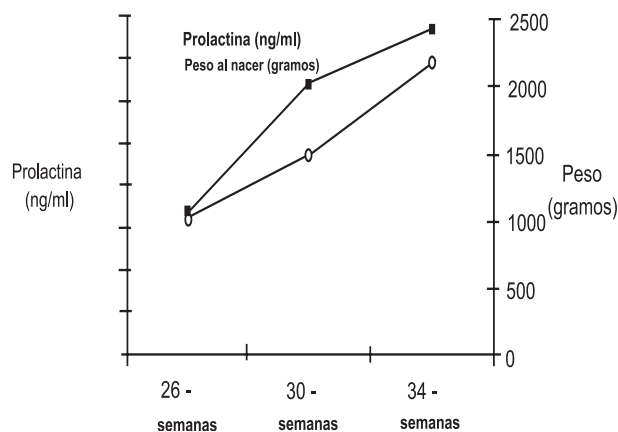


Figura 2. Relación entre la concentración sérica de prolactina y el peso al nacer durante las semanas 26 a la 36 de gestación.

Se concluye que entre el nivel de prolactina sérica al momento del nacimiento y el síndrome de dificultad respiratoria del neonato, existe una relación asociativa en la que a mayor concentración, menor incidencia de éste. Asimismo el nivel sérico de prolactina fetal aumenta de forma paralela a la edad de gestación y el peso fetal.

REFERENCIAS

1. Kennedy K. Epidemiology of acute and chronic lung injury. *Sem Perinatol* 1993;17:247-252.
2. Liggins C. Fetal lung maturation. *Aust NZ J Obstet Gynaecol.* 1994;34:247-250.
3. Torres M, Cárdenas C, Pirela H, Péres F, Papaterra R de, Torres M, Boscán L de, Gámes A de. Prolactina sérica en el cordón umbilical del prematuro y dificultad respiratoria. *Estudios Inf Pediatr* 1985;2:9-26.
4. Johnson J, Tyson J, Mitzner W, Beck J, Andreassen B, London W, Villar J. Amniotic fluid prolactin and fetal lung maturation. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:372-380.
5. Morales WJ, O'Brien WF, Angel JL. Fetal lung maturation: The combined use of corticosteroids and thyrotropin-releasing hormone. *Obstet Gynecol* 1989;73:111-116.
6. Grosso DS, MacDonald CP, Thomasson JE, Christian CD. Relationship of newborn serum prolactin levels to the respiratory distress syndrome and maternal hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:569-574.
7. Torres M, Cárdenas C, Pirela H, Péres F, Torres M, Valbuena O. Hormonas tiroideas en suero del cordón umbilical y síndrome de distress respiratorio idiopático. *Arch Venez Pueric Pediatr* 1985;48:16-24.
8. Schellenberg JC. The development of connective tissue and its role in pulmonary mechanics. En: Johnston B, Gluckman PD, editores. *Respiratory control and lung development in the fetus and newborn.* Ithaca, Nueva York: Perinatology Press; 1986.
9. Elkady T, Jobe A. Corticosteroids and surfactant increase lung volumes and decrease rupture pressures of preterm rabbit lungs. *J Appl Physiol* 1987;63:1616-1621.
10. Benjamin F. Normal lactation and galactorrhea. *Clin Obstet Gynecol* 1994;37:887-897.
11. Winters AJ, Colston C, MacDonald PC, Porter JC. Fetal plasma prolactin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:626-629.
12. Terán Dávila JH. Prolactina humana: biosíntesis, regulación neuroendocrina y estados hiperprolactinémicos. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Endocrinología ginecológica y reproducción humana.* Caracas: Ateproca; 1995.p.487-514.
13. Parker C, McDonald P, Guzick D, Porter J, Rosenfeld C, Hauth J. Prolactin levels in umbilical cord blood of human infants: Relation to gestational age, maternal complications, and neonatal lung function. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:795-802.
14. vanGolde LMG. Metabolism of phospholipids in the lung. *Am Rev Resp Dis* 1976;114:977-1000.
15. Breckenridge WC, Marai L, Kuksis A. Triglyceride structure of human milk fat. *Can J Biochem* 1969;47:761-769.
16. Hamosh M, Hamosh P. The effect of prolactin on the lecithin content of fetal rabbit lung. *J Clin Invest* 1977;59:1002-1006.
17. Capurro H. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978;93:120-122.
18. Saltzman DH, Barbieri RL, Frigoletto FD Jr. Decreased fetal cord prolactin concentration in diabetic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:1035-1041.
19. Hauth J, Parker R, MacDonald P, Porter J, Johnston J. A role of prolactin in lung maturation. *Obstet Gynecol* 1978;51:81-88.
20. Gluckman PD, Ballard PL, Kaplan SL, Liggins GC, Grumbach MM. Prolactin in umbilical cord blood and the respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1978;93:1011-1015.
21. Ho Yuen B, Powell W, Cannon W, Sy L, Redford D, Burch P. Prolactin, estradiol, and thyroid hormones in umbilical cord blood of neonates with and without hyaline membrane disease: A study of 405 neonates from midpregnancy to term. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:698-703.
22. García J, Garza L, Werner von der Meden J, Kably A. Análisis del valor predictivo de la concentración de prolactina como parámetro evaluatorio de la insuficiencia respiratoria del recién nacido. *Ginecol Obstet Mex* 1995;63:372-376.

Agradecimiento

Al personal del laboratorio de Endocrinología de la Reproducción de la Maternidad "Concepción Palacios", sin cuya valiosa y desinteresada ayuda, este trabajo no hubiese sido posible.

Al Dr. José Avilán Rovira por su análisis estadístico.

Al Dr. Oscar Agüero y Dr. Luis Medina, del Servicio de Investigaciones de la Maternidad "Concepción Palacios", por la revisión y sugerencias al manuscrito.