



Complicaciones perinatales y concentración de serotonina (5-HT) en recién nacidos asociadas con bajo peso al nacimiento

RESUMEN

Antecedentes: estudios en humanos y en modelos experimentales sugieren que la interacción entre el ambiente prenatal y postnatal adverso aumenta la susceptibilidad a enfermedades crónicas en la vida adulta, por esto es importante conocer su frecuencia y complicaciones desde la vida perinatal.

Objetivo: analizar la influencia del bajo peso al nacimiento en las complicaciones perinatales y la concentración sérica de serotonina asociadas con los posibles cambios en la conducta alimenticia.

Material y métodos: estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo de seis meses de observación de los eventos obstétricos y su repercusión en las complicaciones del bajo peso al nacimiento. Se cuantificaron las concentraciones de serotonina mediante su metabolito 5-hidroxitriptamina (5-HT) y su relación con las posibles enfermedades crónicas de la vida adulta.

Resultados: de 1,418 eventos obstétricos atendidos durante el periodo de estudio, se incluyeron 506 pacientes con embarazos viables que cumplieron los criterios de ingreso, 26.8% de los recién nacidos tuvieron bajo peso al nacimiento; 64.1% nacieron por parto y 35.9% por cesárea. El 52.2% de los neonatos tuvieron complicaciones clínicas inmediatas y concentración de 5-HT sérica de 362.2 ± 21.8 vs 82.1 ± 13.6 ng/mL.

Conclusión: el bajo peso al nacimiento, además de causar complicaciones perinatales, también condiciona modificaciones permanentes en la expresión de neurotransmisores de la saciedad y de algunos tejidos, que alteran los mecanismos de regulación para mantener el equilibrio energético que permite la estabilidad metabólica, necesaria para el adecuado funcionamiento endocrino en la vida adulta de estos individuos.

Palabras clave: desnutrición fetal, complicaciones perinatales, bajo peso al nacer.

Marcelino Hernández-Valencia
Miriam Ruiz-Albarrán
Antonio Vargas-Girón
Carlos Vargas-López
Renata Saucedo
Arturo Zárate-Treviño

Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinias, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF.

Perinatal complications and serotonin level (5-HT) associated with low birth weight

ABSTRACT

Background: Studies in human and in experimental models suggest that interaction among the adverse prenatal and postnatal environment

Recibido: noviembre 2014

Aceptado: junio 2015

Correspondencia

Dr. Marcelino Hernández Valencia
mhernandezvalencia@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como:

Hernández-Valencia M, Ruiz-Albarrán M, Vargas-Girón A, Vargas-López C, Saucedo R, Zárate-Treviño A. Complicaciones perinatales y concentración de serotonina (5-HT) en recién nacidos asociadas con bajo peso al nacimiento. Ginecol Obstet Mex 2015;83:408-413.



increases susceptibility for chronic diseases. This environment could induce changes in the metabolism balance.

Objective: To analyze how the low birth weight (LBW) influences on the perinatal complications and serotonin serum concentration associated with the possible changes in the alimentary behavior.

Material and methods: A prospective, longitudinal and descriptive study was made during 6 months of the obstetric events to know the frequency and complications of LBW. To evaluate if these complications could have some relationship with the serotonin concentration we measured through their metabolite 5-hidroxitriptamina (5-HT) and the possible chronic illnesses of the adult life.

Results: From 1,418 obstetric events attended during the study period, 506 patients with viable pregnancies and met the inclusion criteria were included, 26.8% had LBW and the immediate clinical complications were presented in 52.2% of them and serum concentration 5-HT of 362.2 ± 21.8 vs 82.1 ± 13.6 ng/mL.

Conclusion: Low birth weight, besides causing perinatal complications, also conditions permanent changes in the expression of satiety neurotransmitters and some tissues, that alter the regulation mechanisms to maintain the energy balance leading to metabolic stability, which is needed to the proper endocrine functioning in the adult life of these individuals.

Key words: Fetal malnutrition, perinatal complications, low birth weight.

ANTECEDENTES

El ambiente intrauterino donde el feto crece durante su formación, diferenciación y desarrollo tiene implicaciones en la vida adulta, que cuando es adverso lo predispone a diferentes alteraciones; los recién nacidos con bajo peso al momento del nacimiento (menos de 2500 g) tienen mayor riesgo, durante la vida adulta, de resistencia a la acción de la insulina, a la obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus. Estos trastornos preceden el inicio de enfermedades cardiovasculares en los humanos y afectan a un número creciente de quienes viven en los países en vías de industrialización.¹

La causa principal del bajo peso al nacer es la prematuridad (antes de las 37 semanas de gesta-

ción). El nacimiento antes de tiempo implica menor permanencia en el útero que se refleja en disminución del crecimiento y peso, en esta etapa final de la gestación es cuando el aumento de peso es mayor. Otra de las causas del bajo peso al nacimiento es el retardo en el crecimiento intrauterino, consecuencia de defectos congénitos o problemas de salud de la madre (desnutrición), estos recién nacidos pueden ser físicamente maduros pero orgánicamente débiles.^{2,3} El solo hecho del nacimiento prematuro implica bajo peso al nacimiento. Otro factor que puede influir en el bajo peso al nacimiento es la raza. Las probabilidades de nacer con bajo peso son dos veces mayores en los afroamericanos que en los caucásicos. La edad menor a la ideal mínima para la primera gestación (adolescentes) implica mayor riesgo de bajo peso al nacimiento. Los

recién nacidos de partos múltiples, los hijos de las madres que consumen drogas ilícitas, alcohol y son fumadoras tienen más probabilidades de nacer con bajo peso. Es muy probable que las madres de bajo nivel socioeconómico tengan una nutrición insuficiente durante el embarazo, cuidados prenatales inadecuados y complicaciones en el embarazo; todos estos son factores que pueden contribuir al bajo peso al nacer porque hay mayor incidencia de bajo peso al nacer en países en vías de industrialización.^{4,5}

Un recién nacido con bajo peso al nacimiento tiene más probabilidades de sufrir complicaciones: incapacidad para conservar la temperatura corporal debido a su tejido adiposo escaso, bajas concentraciones de oxígeno al nacer, problemas respiratorios, como el síndrome de dificultad respiratoria. En general, cuanto menor es el peso al nacer, mayores son los riesgos de sufrir complicaciones.

Los recién nacidos con bajo peso tienen ahora mayores posibilidades de supervivencia debido al avance tecnológico que favorece su adecuado crecimiento y desarrollo.^{6,7} En estudios efectuados en modelos experimentales de ratas a las que se hace ligadura de la arteria uterina o permanecen en restricción alimentaria durante la gestación o la lactancia tienen intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2, reducción de la masa y de la función de las células beta.^{8,9} Cuando el feto se enfrenta a la desnutrición intrauterina, que se refleja en hiperglucemia por los tejidos fetales,¹⁰ tiene que reducir la secreción de insulina e incrementar las concentraciones de diversas hormonas, como: lactógeno placentario, hormona de crecimiento, epinefrina, norepinefrina, triyodotironina, cortisol y glucagón. Estas hormonas actúan como marcadores adaptadores alternativos para modular el metabolismo anabólico en todos los tejidos fetales, proceso indispensable para desdoblar el glucógeno que se encuentra depositado en el hígado. Además,

esta vía actúa como mecanismo de emergencia que lleva a la circulación general la glucosa necesaria para la supervivencia de los tejidos.¹¹ La serotonina actúa en la inhibición de la temperatura corporal, el humor, el sueño y el apetito mediante la saciedad, por lo que pudiera estar relacionada con la pérdida del equilibrio en la ingesta y ganancia de peso en el bajo peso al nacimiento.¹²

La prevención de la obesidad desde edades tempranas impide la aparición del síndrome de resistencia a la insulina, hipertensión y la diabetes.^{13,14} Con base en las observaciones previas se planteó la necesidad de analizar, desde la clínica, las complicaciones al nacimiento que pueden influir en la vida adulta.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, longitudinal y descriptivo efectuado con base en una muestra de los nacimientos en la unidad de tococirugía, del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Las Américas. Se incluyeron al estudio las pacientes que acudieron en forma espontánea y de manera consecutiva a solicitar atención obstétrica para la terminación del embarazo, en un periodo de 6 meses. En una hoja de cálculo de Excel se concentraron los datos sociodemográficos de las pacientes incluidas en el estudio, para conocer la frecuencia del bajo peso al nacimiento y la evolución de las complicaciones a corto plazo en la vida postnatal, así como el motivo de permanencia en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

Se tomó una muestra de sangre del recién nacido porque de manera habitual la mayor proporción de serotonina en el ser humano se encuentra en el sistema nervioso central y en la sangre. En el cuerpo humano, la serotonina se sintetiza en el aminoácido esencial triptófano por la vía metabólica de dos enzimas, la triptófano hidroxilasa



y la L-aminoácido aromático descarboxilasa. Así, el metabolito del triptófano es el 5-hidroxitriptófano (5-HTP), con el que la serotonina es sintetizada. Para la determinación en plasma se utilizaron tubos con EDTA y ultracentrifugación durante 15 minutos,¹⁵ con reactivos Medic International (EUA) y para el proceso de cuantificación con detector analítico electroquímico.

Los datos del análisis estadístico se presentan como promedio ± desviación estándar ($M \pm DE$). La diferencia estadística se analizó con t de Student, análisis de varianza (ANOVA) para medidas repetidas con una $p < 0.05$ para diferencia estadística.

RESULTADOS

El análisis clínico de los nacimientos mostró que de 1,418 eventos obstétricos en el periodo de estudio, se incluyeron 506 pacientes con embarazos viables que cumplieron los criterios de ingreso, en los que hubo una frecuencia de 26.8% de recién nacidos con bajo peso al nacimiento. El 64.1% de los embarazos terminó en parto y 35.9% por cesárea. Las características perinatales del grupo analizado se describen en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Características clínicas de los recién nacidos con bajo peso al nacimiento

Característica	M ± DE	P
Edad materna	23.3 ± 5.9	Años ns
Edad gestacional	36.9 ± 3.2	Semanas ns
Peso del recién nacido	2,152.6 ± 334.1	Kg <0.05
Apgar 1minuto	7.7 ± 1	Puntos <0.05
Apgar 5 minutos	8.8 ± 2	Puntos <0.05
Partos	64.1	% -
Cesáreas	35.9	% <0.05
Primigestas	84.3	% <0.05
Multigestas	15.7	% -
Femenino	52.2	% <0.05
Masculino	47.8	% -

Complicaciones

Los recién nacidos tuvieron una frecuencia de complicaciones asociadas con el bajo peso al nacimiento de 52.2%, con una distribución de los trastornos que se detalla en el Cuadro 2, que ameritó hospitalización complementaria y asistencia por la inmadurez ventilatoria. Esto demuestra una alta frecuencia de complicaciones en los recién nacidos con bajo peso al nacimiento ($p < 0.05$) que en la vida adulta padecerán enfermedades crónicas.

Cuantificación de la 5-HT

La concentración de la 5-HT sérica fue de 362.2 ± 21.8 en los recién nacidos con peso normal vs 82.1 ± 13.6 ng/mL en los de bajo peso al nacimiento. Esto puede explicar la necesidad de mayor ingesta para compensar el bajo peso al nacimiento y con ello la ganancia de peso que se traduce en complicaciones del sobrepeso y enfermedades asociadas en la vida adulta.

Cuadro 2. Morbilidad inmediata en los recién nacidos con bajo peso al nacimiento

Complicaciones	Casos	%
Síndrome de dificultad respiratoria	93	36.2
Septicemia neonatal	60	23.3
Defunciones	27	10.5
Apnea	13	5.0
Neumonía	11	4.3
Taquipneea	10	3.9
Hemorragia pulmonar	9	3.5
Hemorragia intraventricular	7	2.7
Potencialmente infectado	7	2.7
Insuficiencia orgánica múltiple	6	2.3
Hiperbilirrubinemia	5	1.9
Malformación congénita	5	1.9
Enterocolitis	2	0.8
Aspiración meconial	1	0.4
Retinopatía	1	0.4

DISCUSIÓN

En las últimas décadas, diversas áreas de investigación sugieren que los eventos relacionados con el desarrollo fetal tienen repercusión a largo plazo e influyen en la salud durante la vida adulta. Hoy se sabe que los factores ambientales, como la dieta, pueden influir *in utero* en la expresión de genes y establecer patrones fisiológicos y estructurales relacionados con la supervivencia del individuo. La programación fetal de la obesidad y la diabetes puede darse por alteraciones permanentes de una o más vías relevantes durante el desarrollo embrionario y perinatal.^{16,17} Algunos de estas no sólo influyen en el sujeto sino también producen efectos que alteran la programación de generaciones futuras.¹⁸ En nuestro estudio se demuestra que el trastorno en el metabolismo observado en la vida adulta tiene, como una de las causas, el bajo peso al nacimiento. Gracias a los avances tecnológicos para la supervivencia de estos recién nacidos se ha logrado que la mayoría recupere el peso estándar y viva normal durante la niñez; sin embargo, el aumento de peso en la vida adulta puede desencadenar el trastorno metabólico por modificaciones en los receptores de la regulación celular, lo que en la actualidad pudiera ser la principal causa del incremento en la incidencia de obesidad y diabetes tipo 2. Las bajas concentraciones de dopamina se traducen en una mala estimulación de la saciedad, y en una falta de placer y remordimiento, incapacidad de sentir amor y apego, disminución de la memoria, atención, focalización y resolución de problemas.

CONCLUSIÓN

El bajo peso al nacimiento, además de causar complicaciones perinatales, también condiciona modificaciones permanentes en la expresión de neurotransmisores de la saciedad y de algunos tejidos, que alteran los mecanismos de regula-

ción para mantener el equilibrio energético que permite la estabilidad metabólica, necesaria para el adecuado funcionamiento endocrino en la vida adulta de estos individuos.

REFERENCIAS

1. Hernandez-Valencia M, Patti Mary-Elizabeth. Thin Phenotype is protective for impaired glucose tolerance and related to low birth weight. *Arch Med Res* 2006;37:813-817.
2. Lezama HMP, Díaz GJM, Rodríguez ZR. Prevalencia de bajo peso al nacimiento en un Hospital General de segundo nivel. *Salud Tab* 2001;7:401-403
3. Hales CN, Barrer DJP, Clark PMS, Cox U, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-1022.
4. Mi J, Law C, Zhang KL, Osmond C, Stein C, Barker D. Effects of infant birth weight and maternal body mass index in pregnancy on components of the insulin resistance syndrome in China. *Ann Intern Med* 2000;132:253-260.
5. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes* 2001; 50: 2279-2286.
6. Zarate A, Hernández-Valencia M, Tene CE. Impacto clínico de la resistencia a la insulina y la relación con la prevención de diabetes mellitus. *Gac Med Mex* 1998;134:647-649.
7. Hochner H, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, Meiner V, Sagiv Y, Avigil-Tsadok M, Burger A, Savitsky B, Siscovick DS, Manor O. Associations of maternal pregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors. *Circulation* 2012;125:1381-1389.
8. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;116:473-480.
9. Jiménez-Chillaron CJ, Hernández-Valencia M, Reamer C, et al. β -Cell secretory dysfunction in the pathogenesis of low birth weight associated diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 702-711
10. Beltrand J, Nicolescu R, Kaguelidou F, Verkauskienė R, Sibony O, Chevenne D, Claris O, Lévy-Marchal C. Catch-up growth following fetal growth restriction promotes rapid restoration of fat mass but without metabolic consequences at one year of age. *PLoS One* 2009;4:5343-5346
11. Bieswal F, Ahn MT, Reusens B, Holvoet P, Raes M, Rees WD, Remacle C. The importance of catch-up growth after early malnutrition for the programming of obesity in male rat. *Obesity* 2006;14:1330-1343
12. Artigas F, Sarrià MJ, Martínez E, Gelpí E. Serotonin in body fluids, characterization of human plasmatic and cerebrospinal fluids pools by means of a new HPLC method. *Life Sci* 1985;37:441-447.



13. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36:62-67.
14. Maffei C, Pinelli L, Brambilla P. Fasting plasma glucose (FPG) and the risk of impaired glucose tolerance in obese children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)* 2010;18:1437-1439
15. Flachaire E, Beney C, Berthier A, Salandre J, Quincy C, Ranaud B. Determination of reference values for serotonin concentration in platelets of healthy newborns, children, adults, and elderly subjects by HPLC with electrochemical detection. *Clin Chem* 1990;36:2117-2120.
16. Barber M, Kasturi BS, Austin ME, Patel KP, Mohankumar PS. Diabetes-induced neuroendocrine changes in rats: role of brain monoamines, insulin and leptin. *Brain Res* 2003;964:128-135.
17. Vickers MH, Breier BH, Cutfield WS, Hofman PL, Gluckman PD. Fetal origins of hyperphagia, obesity, and hypertension and postnatal amplification by hypercaloric nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:83-87.
18. Hall JG. The importance of the fetal origins of adult disease for geneticists. *Clin Genet* 2007;72:67-73.