

Estudios sobre la malnutrición materno-fetal*

BAJA EXCRECION URINARIA DE SEROTONINA COMO INDICE DE MALNUTRICION

Luis A. Sobrevilla
Irma Romero
Emilio Castañeda
César Horta

INTRODUCCION

El impacto de la malnutrición materna en el feto no necesita ser enfatizado: es bien conocido que determina un incremento considerable en la morbilidad y mortalidad durante el período neonatal¹ y de una mayor trascendencia, que ella afecta un período muy importante en el desarrollo del cerebro y otras importantes estructuras del feto, como ha sido demostrado por Winnick y otros^{2, 3}. Por estas razones y para iluminar otras áreas de nuestra investigación sobre el embarazo en la altura⁴, nos hemos interesado en la búsqueda de parámetros bioquímicos que puedan ser de ayuda en indicar cuáles son los fetos que están sufriendo de manera importante por la malnutrición materna.

Los trabajos de Snyder y colaboradores⁵, Koren y colaboradores⁶ y Brzezinski y colaboradores⁷, han demostrado que las 5 hidroxitriptamina o serotonina, un metabolito importante del aminoácido esencial triptófano, está implicada en mecanismos fisiológicos del embarazo y parto normal y en el aborto y parto anormal, por lo que decidimos estudiar la excreción urinaria de este metabolito, así como la

del estriol, un parámetro bien establecido del crecimiento fetal intrauterino y algunos otros parámetros bioquímicos de importancia en la evaluación del estado nutricional durante la gestación.

En este trabajo presentamos los resultados de nuestros estudios en un grupo de mujeres malnutridas y en dos grupos de control, uno adecuadamente nutrido y con las mismas características raciales y socio-económicas del grupo malnutrido y el otro con las características raciales y nutricionales de un grupo caucásico de alto nivel socio-económico.

MATERIAL Y METODOS

1.—Sujetos del Estudio

Han sido divididos en tres grupos, de acuerdo a las características nutricionales, raciales y socio-económicas de las madres estudiadas:

- a) Malnutrido: 16 madres y sus recién nacidos pertenecientes a un grupo de bajo nivel socio-económico, racialmente mestizo y con signos clínicos de malnutrición y sin patología médica u obstétrica;
- b) Adecuadamente Nutrido: 24 madres y sus recién nacidos, del mismo nivel socio-económico, racialmente mestizo, sin signos de malnutrición;
- c) Optimamente Nutrido: 17 madres y sus recién nacidos, de un alto nivel socio-económicos, racialmente cauca-

* Trabajo realizado en la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú, con apoyo del Population Council (Grant M70-056.).

Presentado como trabajo de incorporación a la Sociedad Colombiana de Endocrinología (Dr. L. Sobrevilla), el 15 de noviembre de 1974.

sianos, sin signos de malnutrición y con hábitos y nivel nutricionales semejantes a aquellos prevalentes en los países desarrollados.

2.—*El Estudio Clínico*

Se seleccionaron mujeres de más de 30 semanas de gestación, en los consultorios externos del Hospital Cayetano Heredia de Lima (Grupo B), en las postas médicas del área de salud No. 1 de Lima (Grupo A), ubicada en una de las áreas de "pueblos jóvenes", los barrios deprimidos que rodean a Lima. El Hospital Cayetano Heredia está ubicado y sirve a la población de esta misma área del norte de Lima. Las pacientes óptimamente nutridas (Grupo C) se seleccionaron en el consultorio externo de la Clínica Anglo-Americana, un hospital privado ubicado en el sur de la ciudad y que sirve a una clientela de alto nivel socio-económico.

Todas las gestantes tuvieron un examen físico completo y para la evaluación del estado nutricional se utilizó un protocolo clínico elaborado por el Instituto Peruano de Nutrición. Se asignó un puntaje de 0 a 3 a los signos de malnutrición presentes, con lo que un alto puntaje es indicativo de la presencia de malnutrición. Se hizo un esfuerzo para precisar la fecha de la última regla y el peso antes del embarazo. Con un compás especial para estos estudios se midió el grosor de los pliegues cutáneos en áreas significativas. Se tomó muestras de sangre y se instruyó a las mujeres para que realizaran una colección de orina de 24 horas, proporcionándoles un recipiente especial e indicándoles las comidas que debían evitar para que no se interfiriese la determinación de serotonina.

Se llevó una relación de las pacientes que intervinieron en el estudio y la asistente social hizo un esfuerzo especial para que viniesen para su parto al hospital universitario o a la clínica. Después del nacimiento, los recién nacidos fueron es-

tudiados para determinar sus características antropométricas, el grosor del pliegue cutáneo y se determinó la maduración del recién nacido a través del índice de Farr y colaboradores⁸, que asigna un puntaje de 0 a 4 a 12, características del recién nacido, y cuyo resultado no está influido por el sexo.

3.—*El Estudio Bioquímico*

En las muestras de sangre materna, se realizaron los siguientes estudios de laboratorio con las técnicas habituales: glucosa en sangre, creatinina sérica, proteínas totales, albúmina y hematocrito, en los laboratorios del Hospital Cayetano Heredia y de la Clínica Anglo-Americana. En las muestras de orina de 24 horas, se determinó en nuestro laboratorio estríol total urinario por la técnica de cromatografía gas-líquido de Scommegna y Chatteraj⁹, y la serotonina por la técnica descrita por J. Korff et al., en la cual la serotonina se extrae de la orina por cromatografía de intercambio iónico en amberlita CG-50 y se determina por fluorometría¹⁰.

RESULTADOS

El Cuadro No. 1 presenta las estadísticas de los datos clínicos de las madres de los tres grupos de estudio. El grupo socio-económico alto tenía una edad promedio mayor, probablemente reflejando la práctica de la planificación familiar y la más tardía edad de matrimonio de estas mujeres. La talla fue significativamente diferente con las mujeres malnutridas, presentando la talla más baja. Esta observación concuerda con otras que sugieren que la talla baja es en sí un indicador de malnutrición. Las medidas del grosor del pliegue de la piel fueron significativamente diferentes con las mujeres malnutridas, mostrando el valor más bajo, en tanto que las madres del grupo adecuadamente nutrido tenían la medida más alta, indicando probablemente la prevalencia

de una tendencia al exceso de peso en este grupo, en tanto que las mujeres óptimamente nutridas presentaban un grosor del pliegue intermedio. El índice de nutrición, siguiendo el diseño del estudio, fue elevado en las mujeres malnutridas y bajo en las adecuadamente y óptimamente nutridas.

El Cuadro No. 2 muestra las estadísticas de los datos clínicos de los recién nacidos. Los hijos de las mujeres que hemos denominado óptimamente nutridas, tenían un peso, talla y circunferencia craneana significativamente diferentes de aquellos de los hijos de las mujeres malnutridas. Esto probablemente obedece más a factores raciales que a los nutricionales, desde que las diferencias entre los recién nacidos de las madres adecuadamente nutridas y aquellos de las malnutridas no son significativas en cuanto a peso al nacer y circunferencia craneana y lo son marginalmente en cuanto a talla. La edad gestacional computada en semanas de amenorrea no fue diferente entre los tres grupos. El índice de maduración de los recién nacidos hijos de madres malnutridas fue significativamente menor, lo que se discute más adelante.

Los resultados de las determinaciones bioquímicas significativas se presentan en el Cuadro No. 3 y en las figuras Nos. 1 y 2. Los niveles plasmáticos de proteínas totales y de albúmina sérica fueron significativamente diferentes en los tres grupos. El hematocrito fue también significativamente diferente, en tanto que no hubo diferencias en las determinaciones de creatinina, glucosa y colesterol.

La excreción de serotonina por el grupo malnutrido fue baja y significativamente diferente de aquella de los otros dos grupos. La excreción urinaria de estriol fue diferente entre los tres grupos, con una progresión del grupo malnutrido al adecuadamente nutrido y al óptimamente nutrido. La Figura No. 3 muestra la relación entre el peso del recién nacido

y estriol. En tanto que, igual que en estudios anteriores, en esta ocasión hemos encontrado nuevamente una correlación significativa entre excreción de estriol y peso del recién nacido, no hubo correlación entre peso de recién nacido y excreción de serotonina.

DISCUSION

Los estudios de malnutrición materno-fetal, se ven afectados al no tomarse en cuenta muchas veces la influencia de los factores raciales y socio-económicos al hacer la selección de los grupos de estudio. En el trabajo que presentamos se han estudiado tres grupos de madres: malnutridas, adecuadamente nutridas con las mismas características socio-económicas y raciales, y un tercer grupo, de características raciales caucásicas y nivel socio-económico alto, al cual hemos llamado arbitrariamente óptimamente nutrido. Como era de esperarse, existen diferencias marcadas, tanto clínicas como en el estudio bioquímico, entre las mujeres óptimamente nutridas (Grupo C) y las del grupo malnutrido (Grupo A). Existen también claras diferencias entre los recién nacidos de estos dos grupos. Los hijos de las mujeres de alto nivel socio-económico presentan una mayor talla, peso y circunferencia craneana. Cuando comparamos los recién nacidos hijos de madres racialmente homogéneas y de niveles socio-económicos semejantes, encontramos que las diferencias que podemos atribuir a la malnutrición son menores, con solo la diferencia en talla como significativa.

Otro hallazgo que queremos destacar es el que se refiere al índice de maduración. Hemos utilizado en nuestra investigación el índice propuesto por Farr y colaboradores, que se basa en el estudio de doce características del recién nacido y que no está afectado por el sexo. Las características que se evalúan son: textura, color y "opacidad" de la piel, edema, lanugo, dureza del cráneo, forma y firmeza de

la oreja, las características de los genitales externos, presencia de tejido mamario y formación del pezón y los surcos plantares y se asigna a cada una de estas características un puntaje de 0 a 4. Aun cuando no hubo diferencia en la edad de gestación, estimada por el tiempo de amenorrea, entre estos tres grupos de recién nacidos, el grupo de hijos de madres malnutridas aparece como inmaduro de acuerdo a este índice. Esto indica que la maduración del recién nacido fue significativamente afectada por la malnutrición materna, por lo que el índice de maduración no guarda relación con el tiempo de gestación. Como algunos de estos niños tenían bajo peso al nacer, de juzgar solamente por el índice de maduración pudiera haberse concluido erróneamente que eran prematuros verdaderos. Consideramos, por lo tanto, que cuando existe malnutrición materna, el estudio de los caracteres externos del recién nacido no es un buen indicador del tiempo de gestación.

Numerosos estudios han sugerido el empleo del peso al nacer como un buen indicador clínico de malnutrición¹¹. En el estudio que reportamos en el presente trabajo, aun cuando hubo una tendencia a un menor peso al nacer en el grupo malnutrido, ella no fue significativa. Esto podría deberse al tipo de malnutrición, que no hemos podido establecer en nuestro estudio, pero sugiere que el peso al nacer no es un índice sensible de malnutrición materna durante el embarazo.

En cuanto a los estudios de laboratorio, la determinación del hematocrito, medida simple, y al alcance de la mayor parte de los laboratorios clínicos, fue significativamente diferente entre estos grupos. Igualmente, la determinación de proteínas totales y de albúmina se encontró estadísticamente significativa. No hubo diferencias en las tasas circulantes de glucosa, creatinina y colesterol.

La excreción urinaria de estriol correlaciona significativamente con el desarro-

llo fetal intrauterino, como ha sido demostrado por diferentes investigadores¹². En nuestro estudio hemos encontrado una diferencia altamente significativa en la excreción de estriol por los grupos extremos de malnutridas y óptimamente nutridas, en tanto que las mujeres adecuadamente nutridas presentan una excreción que se encuentra entre aquella de los grupos extremos. Como muestra la Figura No. 3, hay una correlación estadísticamente significativa entre el peso del recién nacido y excreción de estriol; sin embargo, hay un grado grande de sobreposición entre la excreción de estriol de los grupos malnutridos y adecuadamente nutridos, lo que disminuye la utilidad de las determinaciones de estriol como indicadores de malnutrición. Este hecho probablemente refleja la conocida variabilidad diaria en la excreción de estriol, y factores dependientes de los complejos mecanismos de biosíntesis, transporte y metabolismo de esta hormona.

La excreción de serotonina por el grupo de gestantes malnutridas es significativamente menor que la de los otros dos grupos. No hemos encontrado correlación entre la excreción de serotonina y el peso del recién nacido. La Figura No. 1 muestra, de otro lado, que hay poca sobreposición entre la excreción de serotonina del grupo malnutrido y aquella de los grupos adecuadamente nutridos, por lo que puede postularse que la baja excreción urinaria de serotonina es un buen indicador de malnutrición maternofetal.

La serotonina ó 5 hidroxitriptamina deriva del aminoácido esencial triptofano, cuyo metabolismo muestra la figura No. 4. El 95% del triptofano ingerido es habitualmente utilizado para la síntesis de niacina y proteínas. La serotonina deriva del 5% restante, y para su síntesis se realiza primero una hidroxilación en posición 5, seguida por una decarboxilación. La piridoxina, vitamina B6, es un requerimiento importante para el paso de decarboxilación.

Durante el embarazo normal, el contenido de serotonina en la placenta humana va gradualmente en aumento. Snyder, Wurtman y Axelrod⁵, han demostrado que la afinidad del útero por la serotonina es hormono-condicionada, y Koren y colaboradores⁶ hallaron que la placenta contiene un sistema de trans-serotonina que es dependiente del equilibrio estrógeno/progesterona y que sirve para acumular serotonina en la placenta y el miometrio. Se ha postulado que cambios en el equilibrio estrógeno/progesterona pueden contribuir a la liberación de serotonina y promover contracciones uterinas en cualquier etapa de la gestación.

La baja excreción urinaria de serotonina por la embarazada malnutrida podría deberse a los siguientes factores: (1) una disminuída ingesta de triptófano; (2) una desviación preferencial del triptófano circulante hacia el feto; (3) deficiencia absoluta o relativa de piridoxina; (4) un alterado ambiente hormonal. Nuestros resultados no favorecen ninguno de estos factores respecto de los otros; sin embargo, ellos sugieren la utilización de la baja excreción urinaria de serotonina como un indicador bioquímico de malnutrición materno-fetal.

R E S U M E N

Con el objeto de precisar el valor de algunos indicadores bioquímicos de malnutrición materno-fetal, hemos estudiado tres grupos de mujeres embarazadas de más de 30 semanas de gestación: A) Malnutridas (16); B) Adecuadamente nutridas (24), y C) Óptimamente nutridas (17). Se tomaron muestras de sangre materna y se colectó orina de 24 horas antes del parto y se estudió a los recién nacidos.

Se encontró diferencias clínicas altamente significativas entre las madres y recién nacidos de los grupos A y C, pero estos tenían marcadas diferencias racia-

les y socio-económicas. Los recién nacidos de las madres que pertenecían a los grupos A y B, de las mismas características raciales y socio-económicas no difirieron significativamente en peso al nacer o circunferencia craneana, pero los hijos de madres malnutridas fueron más pequeños ($P < 0.005$) y aun cuando tenían un período gestacional normal, eran clínicamente inmaduros ($P < 0.001$). El hematocrito, proteínas totales y albúmina de las mujeres malnutridas fueron significativamente más bajos que aquellos de los controles. Glucosa, creatinina y colesterol sanguíneos no fueron significativamente diferentes. La excreción urinaria de estriol no fue significativamente diferente entre los grupos A y B, aun cuando las malnutridas excretaban menores cantidades. Las mujeres óptimamente nutridas excretaron cantidades significativamente mayores de estriol ($P < 0.001$).

La baja excreción de serotonina podría ser debida a: (1) Disminuída ingesta de triptófano; (2) Incremento de las demandas fetales de triptófano; (3) bajos niveles de piridoxina; (4) un alterado ambiente hormonal. Se sugiere que la baja excreción de serotonina puede ser utilizada como un indicador de malnutrición materno-fetal.

S U M M A R Y

To assess the value of some biochemical indicators of materno fetal malnutrition, we have studied three groups of pregnant females of more than 30 weeks of gestation: (A) Malnourished (16); (B) Adequately nourished 24 and (C) optimally nourished (17). Maternal blood and 24 hours urine samples were obtained before delivery, and after birth the newborn were studied.

Highly significant clinical differences were found between the mothers and newborn of groups A and C, but they had different racial and socio-economic

status. The newborn of mothers belonging to groups A and B, of same racial and socio-economic status, did not differ significantly in weight or cranial circumference but the offspring of the malnourished mother were slightly shorter ($P < 0.005$) and although they had a normal gestational period, appeared clinically immature ($P < 0.001$).

The hematocrit, total proteins and albumin of the malnourished mothers were significantly lower than those of the controls. Blood glucose, creatinine, and cholesterol were not significantly different.

Urinary estriol excretion was not significantly different between groups A and B although the malnourished mothers

excreted decreased amounts. The optimally nourished caucasian mothers excreted significantly higher amounts of estriol ($P < 0.001$). The urinary excretion of serotonin by the malnourished was low and significantly different from that of the adequately nourished woman (group A: 11.6 mcgm 24 hrs; Group B: 27.5; Group C: 28.92; A vs B, P 0.005; A vs C, P 0.001).

The low serotonin excretion could be due to: (1) decreased tryptophan intake, (2) increased demand of tryptophan by the fetus, (3) decreased pyridoxine levels, (4) an altered hormonal environment. It is suggested that a decreased urinary excretion of serotonin could be used as an indicator of materno fetal malnutrition.

R E F E R E N C I A S

- 1.—SIEGEL E. y N. MORRIS: *The epidemiology of human reproductive casualties, the role of nutrition*, en: *Maternal Nutrition and the Course of Pregnancy*, Ed. Nat. Acad. Sciences Wash. 1970, p. 5.
- 2.—WINIK, M.: *J. of Pediatrics*, 74: 667, 1969.
- 3.—CRAVIOTO, J. DELICARDIE, E. R. y H. BIRCH: *Pediatrics*, Supp., Aug. 1966, pag. 319.
- 4.—SOBREVILLA L. A.: *Human Birth and Pregnancy at the Andes: Physiologic Changes and Reproductive Future*. En: *Biology of Reproduction, basic and clinical studies*, Ed. Velarčo y Kasproy New Orleans, 1972, pag. 345
- 5.—SNYDER, SH. et al.: *J. Pharmacol and Exp. Therap.* 146:276. 1964
- 6.—KOREN, E., PHEIFFER y SULMAN. F.: *J. Endocr.* 43: 465. 1969.
- 7.—BRZEZINSKY, A. et al.: *J. Obst. & Gyn.*
- 8.—FARR, V. et al.: *Develop. Med. Child Neurol*, 8: 507, 1966.
- 9.—SCOMMEGNA, A. y CHATTORAJH, S.: *Am. J. Obstet, Gynec.* 99: 1087, 1967.
- 10.—KORF, J.: *Clin Chem. Acta*, 23: 483, 1969.
- 11.—BERGNER L. y SUSSER. M. W.: *Pediatrics*, 46: 946, 1970.
- 12.—DICZFALUSY, E.: *Am. J. Obstet & Gyn*, 119: 419, 1974.

CUADRO No. 1

ESTADÍSTICAS DE LOS DATOS CLÍNICOS MATERNOS

Media; \pm E.S.M.; (n)

GRUPOS	EDAD AÑOS	TALLA M.	PESC KG.	INDICE NUTRI U.	PLIEGUE HOMBRO	CUTANEO CMS. PANTORRILLA
B. Nutrición Adecuada	25.08	1.55	64.25	0.5	1.96	1.81
- H. C. Heredia	\pm 1.16 (24)	\pm 0.01 (24)	\pm 1.49 (24)	\pm 0.12 (24)	\pm 0.08 (24)	\pm 0.06 (24)
P	N.S.	0.01	0.001	0.001	0.001	0.001
A. Malnutrición	22.18	1.51	54.94	18.0	1.07	0.94
- Area Hosp. No. 1	\pm 1.13 (16)	\pm 0.008 (16)	\pm 1.41 (16)	\pm 1.15 (16)	\pm 0.07 (16)	\pm 0.08 (16)
P	0.005	0.001	0.001	0.001	0.001	N.S.
C. Nutrición Optima	27.59	1.61	67.29	0.8	1.79	1.25
- C. Anglo Americana	\pm 1.06 (17)	\pm 0.01 (17)	\pm 1.61 (17)	\pm 0.18 (17)	\pm 0.11 (17)	\pm 0.25 (17)

CUADRO No. 3

ESTADISTICAS DE LOS DATOS DE LABORATORIO

Media; \pm E.S.M.; (n)

GRUPOS	SEMANAS* GESTACION	SANGRE, U O GMS %				ORINA, 24 HRS.	
		Hematocrito %	Proteinas	Albumina	Serotonina mcgm	Estriol mcgm	
B. Nutrición	36.04	34.60	6.93	4.03	27.50	19.01	
Adecuada	\pm 0.53	\pm 0.27	\pm 0.15	\pm 0.08	\pm 4.39	\pm 1.91	
H. C. Heredia	(24)	(24)	(24)	(24)	(23)	(22)	
P	N.S.	0.001	0.001	0.001	0.005	N.S.	
A. Malnutrición	36.13	29.09	5.80	3.33	11.61	12.91	
- Area Hosp. No. 1	\pm 0.55	\pm 1.44	\pm 0.21	\pm 0.17	\pm 1.53	\pm 1.74	
	(16)	(16)	(18)	(16)	(14)	(14)	
P	N.S.	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	
C. Nutrición	36.88	39.25	7.50	4.34	28.92	30.61	
Optima	\pm 0.42	\pm 0.47	\pm 0.09	\pm 0.06	\pm 1.45	\pm 1.68	
C. Anglo Americana	(17)	(17)	(17)	(17)	(16)	(16)	

* = Al tomarse las muestras de sangre y orina.

SEROTONINA URINARIA

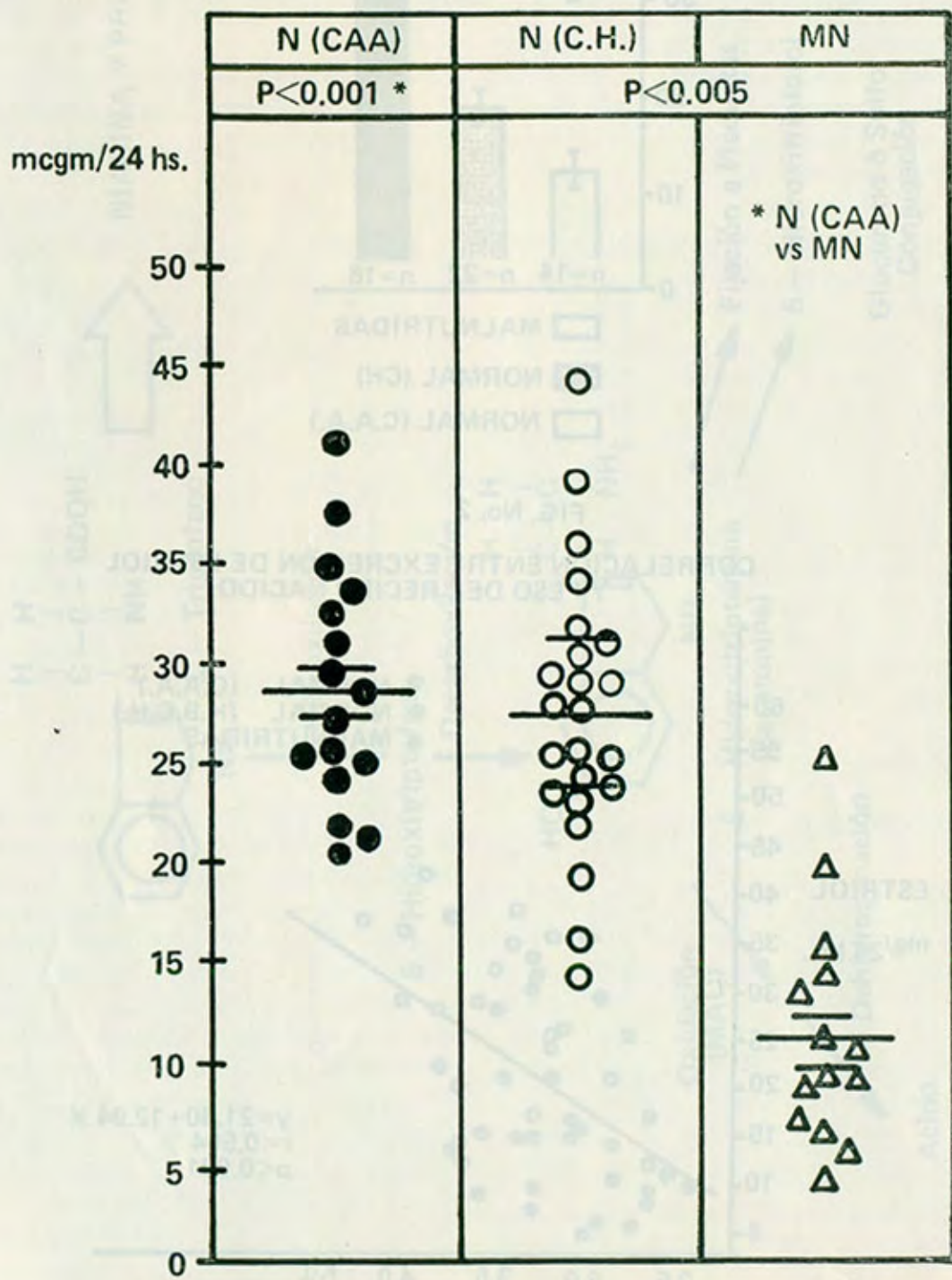


FIG. No. 1

EXCRECION DE ESTRIOLO EN EL EMBARAZO A TERMINO

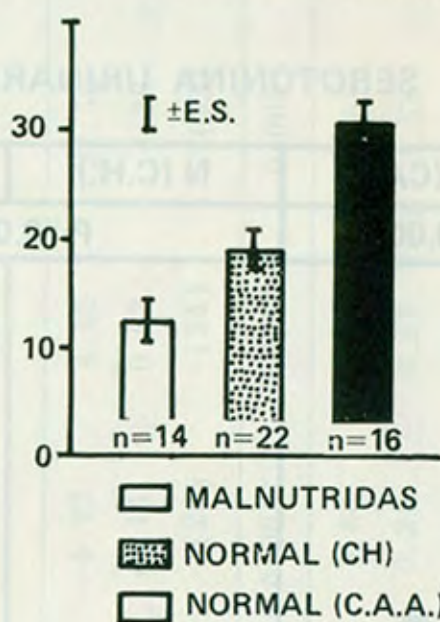


FIG. No. 2

CORRELACION ENTRE EXCRECION DE ESTRIOLO Y PESO DEL RECIEN NACIDO

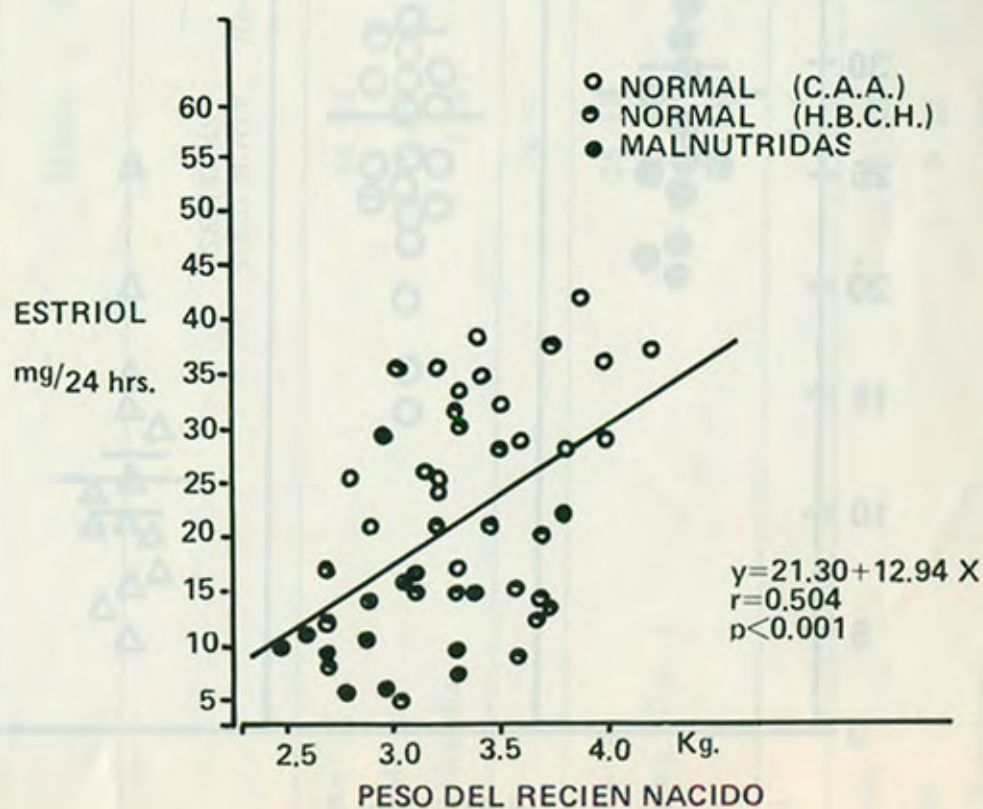


FIG. No. 3

METABOLISMO DEL TRIPTOFANO

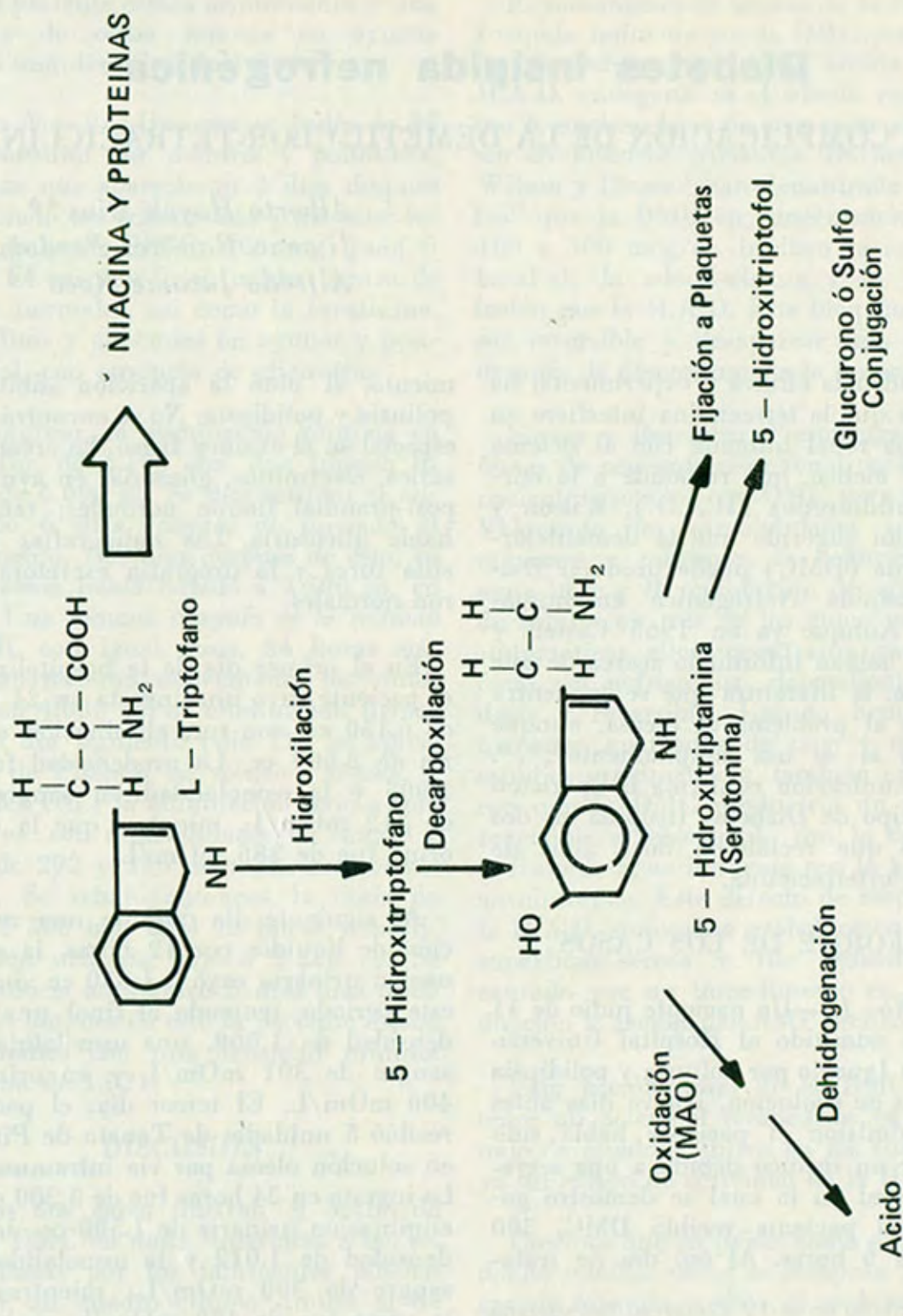


FIG. No. 4