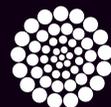




Nutrición prenatal y su efecto en el desarrollo cerebral

Dr. Jorge Hernández Rodríguez
Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez



CONACYT
Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología



■ Nutrición prenatal y su efecto en el desarrollo cerebral

Mesa Directiva
de la Academia Nacional de Medicina de México
2016–2018

Presidente

Dr. Armando Mansilla Olivares

Vicepresidenta

Dra. Teresita Corona Vázquez

Secretario General

Dr. Fabio Salamanca Gómez

Tesorera

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Secretario Adjunto

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez



■ Nutrición prenatal y su efecto en el desarrollo cerebral

Dr. Jorge Hernández Rodríguez
Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez



DERECHOS RESERVADOS © 2019, por:
Academia Nacional de Medicina de México (ANMM)

Editado, impreso y publicado, con autorización de la Academia Nacional de Medicina de México, por



Intersistemas, S.A. de C.V.

Aguilar y Seijas 75
Lomas de Chapultepec
11000, México, D.F.
Tel. (5255) 5520 2073
Fax (5255) 5540 3764
intersistemas@intersistemas.com.mx
www.intersistemas.com.mx

ADVERTENCIA

Debido a los rápidos avances en las ciencias médicas, el diagnóstico, el tratamiento, el tipo de fármaco, la dosis, etc., deben verificarse en forma individual. El(los) autor(es) y los editores no se responsabilizan de ningún efecto adverso derivado de la aplicación de los conceptos vertidos en esta publicación, la cual queda a criterio exclusivo del lector.

Nutrición prenatal y su efecto en el desarrollo cerebral, primera edición

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede reproducirse, almacenarse en cualquier sistema de recuperación de datos inventado o por inventarse, ni transmitirse en forma alguna y por ningún medio electrónico o mecánico, incluidas fotocopias, sin autorización escrita del titular de los derechos de autor.

ISBN 978-607-443-809-3



Reproducir esta obra en cualquier formato es ilegal. Infórmate en: info@cempro.org.mx

Créditos de producción

Alejandro Bravo Valdez
Dirección editorial

Dra. (c) Rocío Cabañas Chávez
Revisión de los textos

LDG Edgar Romero Escobar
Diseño de portada

LDG Marcela Solís Mendoza
Diseño y diagramación de interiores

J. Felipe Cruz Pérez
Control de calidad

Impreso en México

Printed in Mexico

Autores

Dr. Jorge Hernández Rodríguez

Laboratorio de Neurontogenia Experimental, Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav), IPN, Ciudad de México, México

Dr. Gabriel Manjarrez Gutiérrez

Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Ciudad de México, México

Contenido

■ Prólogo	IX
<i>Armando Mansilla Olivares</i>	
1. Introducción	1
Estado de salud nutricional ontogénico y desarrollo del cerebro	1
Distribución de nutrimentos entre organismo y cerebro	2
Neurotransmisión cerebral	3
Estrés nutricional	3
Desarrollo cerebral y neuronas productoras de serotonina	5
2. Aspectos generales de la nutrición prenatal	9
Introducción	9
Vulnerabilidad del cerebro en la gestación	9
Estado de salud materno y desarrollo prenatal	10
Nutrimentos y déficits nutrimentales	10
Metabolismo proteínico energético y función placentaria.....	14
Algunos aspectos del metabolismo lipídico	17
Obesidad y diabetes maternas	18
Hierro	19
Colina	20
Ácido fólico	21
Requerimiento de agua	21
Oligoelementos	22
3. Aminoácidos y nutrición cerebral	25
Introducción	25
Neurotransmisores	25
Desnutrición y serotonina cerebral	28
4. Sistema serotoninérgico cerebral y nutrición	33
5. L-Trp plasmático y biosíntesis de la 5-HT cerebral en sujetos normales y en desnutridos prenatalmente	41
Metabolismo del L-triptófano	41
6. Estrés nutricional: mecanismos bioquímicos	47
Desnutrición intrauterina y actividad serotoninérgica cerebral	47

7. L-triptófano en lactantes con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)	53
8. Cambios morfológicos cerebrales por RCIU.....	61
9. Cambios funcionales cerebrales en lactantes con RCIU	71
10. Metabolismo anormal de la serotonina en lactantes con RCIU	77
11. Recuperación nutricional	89
12. Neurotransmisión serotoninérgica, RCIU y conducta alimentaria anormal	93
13. Hidratos de carbono y conducta alimentaria	97
14. Vitamina B6, síntesis de serotonina y conducta	103
Ausencia del sistema serotoninérgico cerebral y conducta	105
15. SM, DM, desnutrición y neurotransmisión cerebral	111
Síndrome metabólico	111
Diabetes mellitus	114
16. Conclusiones generales	119
Acrónimos/siglarío	125
Glosario	129
Índice	135

Prólogo

■ La manifestación que una célula por sí misma, independientemente de su complejidad, ofrece ante su entorno produciéndonos esa sensación de vida que le otorga su autonomía, su cinética y su capacidad de proliferación, es sencillamente extraordinaria y nos muestra un ejemplo de la grandeza de la naturaleza, ante la inmensidad del universo. Ante estas circunstancias el filósofo, paleontólogo y jesuita Pierre Teilhard de Chardin describe la “Evolución” en 1930, como un proceso de complejidad progresiva que culmina con la integración de la conciencia y propone a los genes y a los memes como punto de partida de la Creación. De tal forma que por algún fenómeno de naturaleza fisicoquímica se produjeron, tras ensayo y error, genes que seguramente eran destruidos rápidamente por la acción de la luz solar, hasta que diversos compuestos de este delicado y fino material, lograron codificar y sintetizar una estructura protectora aislante del medio ambiente, a la que se le denominó membrana celular, dando lugar con ello a la célula procariota, la que al envolver al ácido desoxirribonucleico (DNA) protegiéndolo de la luz ultravioleta del día, facilitaba su reproducción durante la noche. Con el paso del tiempo y el incremento en la complejidad evolutiva, al igual que cualquier otra estructura biológica que se resiste a su destrucción, la naturaleza añade una segunda membrana celular, resguardando con mayor sigilo a este material genético, al formarse el núcleo y originar con ello, a la célula eucariota. De tal forma que partiendo de este precepto, los seres vivos no representarían más que la manifestación fenotípica de la necesidad de los genes por sobrevivir.

Esta idea, extraordinariamente abstracta, pierde su sustento cuando observamos a células que como la neurona, ejercen funciones que subliman el concepto de vida, remontándolo a actividades de extraordinaria complejidad y subjetividad, que podrían quedar entrelazadas más que con el término razonamiento, con el término “sentimiento”. De hecho el sentir, recibir o detectar y el percibir, conjugar o integrar, son procesos distintos que frecuentemente se confunden por su propia naturaleza, pero a pesar de que se traslapan y de que el segundo depende irremediamente del primero, son al mismo tiempo distantes en integración, complejidad y repercusión. El primero, el sentir, recibir o detectar, corresponde al proceso por el que nuestros órganos de los sentidos obtienen la información necesaria del medio ambiente que nos rodea o del medio interno que nos integra, para

transmitirla a conglomerados neuronales situados a todo lo largo del tallo cerebral y en la misma corteza, en donde la evalúa, la compara, la traslapa y la almacena, generando en ocasiones una respuesta de naturaleza motora, la que puede ser no consciente si se origina por debajo de la corteza cerebral o bien consciente, si se integra en la corteza en sí misma. La diversidad de los hechos sorteados con éxito o sin él, las innumerables circunstancias aprendidas y frecuentemente repetidas y las ideas elaboradas que embeben constantemente la mente, solo pueden manifestarse y someterse a la opinión de quienes le rodean, exclusivamente a través de una expresión de naturaleza motora sin la cual, la posibilidad de trascender ante el medio con el cual se convive, resulta de hecho, prácticamente imposible. De tal forma que una vez que el sistema nervioso ha llevado a cabo los procesos de recepción, conducción y percepción de la señal capturada por los receptores sensitivos periféricos, la transforma de acuerdo al tipo de información recibida, la filtra y la difunde posteriormente a otras áreas de integración superior, las que al evaluar y comparar las señales recibidas, pueden o no volverlas conscientes e inferir con ello, un pensamiento con el que o bien, en la inmensa mayoría de las ocasiones “termina” el proceso, o se desborda en una manifestación motora.

La sensibilidad o recepción y de hecho la percepción, el más elevado y último de los mecanismos que el sistema nervioso central lleva a cabo para procesar la información y estructurar el conocimiento del ambiente que nos rodea, es el primero de los pasos en la construcción del pensamiento. Su integración depende de procesos tan complejos como el almacenamiento, el recuerdo, la evaluación, la comparación, la inferencia y como resultado de todo lo anterior, el desarrollo de la creatividad, la que en caso de generar una expresión motora convertirá a ese ser, en un ser único, distinto, con características especiales que lo transforman en un elemento esencial dentro de una sociedad que requiere de su participación, respaldada y estructurada sobre ese fenómeno denominado “sentimiento”, resultado de experiencias sensitivas que han detonado una idea, la cual se desborda en una acción motora con la que se transmite, matizada por el recuerdo, el quehacer y las vivencias, la sensación generada.

La integración de toda esta serie de procesos sensitivos y sus manifestaciones motoras requiere, además de diversos grupos de haces neuronales, de una compleja infraestructura constituida por un sistema vascular que aporte al encéfalo el sustrato nutritivo necesario para mantener su función; de un sistema sensitivo periférico que capture la información del medio ambiente en el cual se encuentra inmerso; de una serie de sustancias químicas que le permitan mantener la comunicación entre los diversos conglomerados neuronales y las redes gliales en las que las neuronas se incrustan; y de un sistema motor que permita al encéfalo, manifestar la integración de su función. En esta obra y de una manera didáctica y perfectamente fundamentada en sus propias investigaciones, los doctores Gabriel Manjarrez Gutiérrez y Jorge Hernández, abordan la importancia de la nutrición prenatal mediante la cual la madre, desde antes del nacimiento, dota al hijo con los elementos esenciales para su desarrollo en todo su esplendor; sustentan la impor-

tancia de los aminoácidos en la nutrición de las células cerebrales y le proporcionan un valor muy especial al metabolismo del triptófano, ya que de él deriva esa sustancia química a cuyo estudio los autores han dedicado una buena parte de sus vidas, la 5 HO-triptamina o serotonina. Esta amina, al ejercer una función más allá de la neurotransmisión e influenciar la función y embriogénesis de diversos sistemas celulares dentro y fuera del sistema nervioso central, es considerada como un neuromodulador al que los autores atribuyen un papel esencial en el estrés nutricional y en la restricción del crecimiento embrionario, lo que repercute de una manera determinante en el desarrollo del individuo durante la vida adulta, fundamentando lo que aquí denominan como la “neuropatía metabólica del lactante”.

De la misma forma, abordan temas fundamentales relacionados con la actividad neuromodulatoria de la serotonina y la conducta alimentaria, así como su relación con el metabolismo de los hidratos de carbono, la tetrahidrobiopterina y la conducta. Finalmente, los autores culminan magistralmente su obra, con un tema de candente actualidad, entretejiendo sus conocimientos con los alcanzados con sus propias investigaciones, para dar una explicación a la relación que existe entre la obesidad y la conducta, la producción intracerebral de insulina y la resistencia que las células cerebrales ofrecen a la acción de esta hormona. El abordaje que los autores han dado a los temas tratados, haciéndolo desde un punto de vista totalmente distinto al del común denominador; la redacción cuidadosa de los conceptos; y el sustento que proporcionan al conocimiento y conclusiones a las que llegan a través de la investigación científica que ellos mismos han desarrollado; permiten al lector indagar, inferir, profundizar, desmenuzar y deducir los procesos más delicados y finos de la fisiología y la fisiopatología de las entidades nosológicas aquí tratadas.

No me cabe la menor duda de que el estudioso del sistema nervioso central, los que investigan la fisiología de las funciones mentales superiores, así como pediatras, nutriólogos y clínicos, encontrarán en esta obra una fuente abundante de conocimientos recientes, con aplicabilidad a la investigación tanto clínica como farmacológica. De hecho, considero que esta obra es piedra angular y sólido punto de partida para aquellos que por un lado, hayan decidido ahondar sus estudios en la biología molecular del encéfalo y por el otro, de los que con una tendencia clínica basada en el conocimiento molecular, deseen conocer de manera más profunda a sus pacientes tanto en el campo de la conducta como en del metabolismo.

Armando Mansilla Olivares

Presidente

ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO
(2016-2018)

FEBRERO 19 DEL AÑO 2018.

Agradecimientos

■ El trabajo experimental y los resultados de los estudios en humanos se llevaron a cabo en el Laboratorio de Neurontogenia del Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, y en la Unidad de Investigación en Enfermedades Neurológicas del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social. A estas instituciones dirigimos nuestro profundo agradecimiento por el continuo apoyo y facilidades para realizarlo.

Por otra parte, agradecemos de manera muy especial a la Academia Nacional de Medicina de México por brindarnos la oportunidad de sacar a la luz el material incluido en esta obra, que constituye información original y que se da a conocer por primera vez, en un solo texto, sobre la importancia que el ambiente materno fetal tiene para el desarrollo de algunos aspectos básicos de la maduración cerebral y su dependencia de nutrimentos esenciales.

También externamos nuestro agradecimiento al doctor Alfonso Boyzo Montes de Oca, por su colaboración en la presente edición, en la estructuración y revisión del manuscrito.

Las alteraciones aquí descritas pueden definirse como un nuevo cuadro que afecta a grupos neuronales del tallo y corteza cerebrales, con repercusiones en la función de esta última que podrían reflejarse en trastornos, desde el nacimiento, de conductas anormales de regulación emocional y del desarrollo cognoscitivo del individuo afectado.

Agradecemos también a los lectores de este trabajo que, al conocerlo, le dan la relevancia y razón de ser a esta publicación.

CIUDAD DE MÉXICO.
MAYO, 2018.

*La nutrición en periodos tempranos de la vida
ejerce un impacto importante en el desarrollo
del cerebro, que predispone al individuo a conductas
anormales, tanto en la niñez como en la edad adulta.*

*Jorge Hernández Rodríguez
Gabriel Manjarrez Gutiérrez*

1. Introducción

■ Estado de salud nutricional ontogénico y desarrollo del cerebro

Diversos grupos de investigación se han dedicado al estudio del papel de la nutrición y de los nutrimentos en etapas tempranas del desarrollo del cerebro, particularmente al efecto de la *desnutrición proteínico-calórica*. Es obvio que la nutrición es importante en el crecimiento y desarrollo de un organismo, lo que ya no es tan obvio es cómo lo hace y de qué mecanismos fisiológicos se sirve para que aquellos sean óptimos, y menos aún lo que concierne a las relaciones entre la nutrición, el estado nutricional, el momento metabólico y el funcionamiento cerebral.

Si bien es cierto que se conocen los efectos deletéreos de un mal estado nutricional ontogénico en algunas esferas globales de la función cerebral, tanto en animales de experimentación¹ como en humanos,² por lo general estos efectos han sido de difícil interpretación, sobre todo en relación con los mecanismos subyacentes involucrados. Así, se han demostrado alteraciones en el contenido del ácido desoxirribonucleico (DNA), intentando correlacionarlas con el número final de neuronas.³ Resulta curioso que en la interpretación de estos estudios no se haya tomado en cuenta la contribución, en el número de células cerebrales, de otra estirpe celular importante, la neuroglía. De la misma manera, se han estudiado parámetros bioquímicos de otra naturaleza, como el contenido de proteínas^{4,5} o el metabolismo de los lípidos,⁶⁻⁸ sin establecer una relación concreta con otros aspectos del desarrollo.⁹

Esos resultados pueden interpretarse como información acerca de alteraciones generales e inespecíficas durante el desarrollo cerebral después de cambios nutricionales tempranos, debidos principalmente a diversos tipos de desnutrición. Por ejemplo, Zamenhof¹⁰ observó que la desnutrición temprana afecta la proliferación de neuronas y células gliales en la corteza cerebral, y altera las neuronas de Purkinje en el cerebelo.⁴ Asimismo, Hammer¹¹ encontró un efecto parecido en el número de neuronas cerebrales y en la calidad del neurópilo.

Por otra parte, entre los efectos generales de la desnutrición temprana se ha observado que altera la mielinización, tanto en la cantidad como en la calidad de la mielina, que no se corrige con la rehabilitación nutricional.^{12,13}

Se sabe que en los hijos de madres bien nutridas¹⁴, el cerebro al nacer presenta la posibilidad de alcanzar su potencial genético completo, pero solamente en circunstancias de una nutrición completa. La dieta materna baja en proteínas produce también una disminución de las proteínas cerebrales, del número de células y del peso corporal. Este tipo de desnutrición proteínica puede, asimismo, ocasionar problemas de implantación del embrión con posible reabsorción del mismo.

Distribución de nutrimentos entre organismo y cerebro

Por otra parte, se sabe que las alteraciones funcionales de la placenta provocan una deficiencia en la transferencia de nutrimentos al organismo fetal, aunque estén disponibles. Esto sucede en la insuficiencia fetoplacentaria (IFP), en que se presenta un retraso en el crecimiento fetal con alteraciones metabólicas importantes y en el desarrollo cerebral, tanto funcionales como morfológicas, como se verá más adelante; alteraciones orgánicas de la madre, que se presentan también en los casos de atrofia placentaria, con deficiencias en el transporte de nutrimentos, de oxígeno y de agua, así como también del manejo de catabolitos del organismo fetal.

Se sabe que el coeficiente de distribución de nutrimentos entre el organismo y el cerebro es más favorable para este último;¹⁵ y aunque se habla de un efecto de protección hacia el cerebro, durante la desnutrición pre- y perinatal, esto se refiere principalmente al déficit en el peso cerebral, que es menor comparado con el déficit en el peso corporal. Sin embargo, en el cerebro se ocasionan importantes alteraciones sutiles, en aspectos neurofuncionales, que no necesariamente son clínicamente aparentes, como se verá más tarde,¹⁶ de tal forma que la desnutrición prenatal, aunque afecta menos el peso cerebral, sí afecta parámetros funcionales, como las conexiones neuronales y el establecimiento de circuitos cerebrales.

En efecto, es importante señalar que en el caso de la desnutrición prenatal o estrés nutricional prenatal, por carencia o disminución de la disponibilidad de algunos nutrimentos para el organismo fetal, se pueden ocasionar profundos desajustes en vías metabólicas que, a su vez, pueden afectar, directa o indirectamente, no sólo los procesos del desarrollo y del crecimiento celular, sino del establecimiento de circuitos y de las redes neuronales cerebrales que, aunque al nacimiento o en el desarrollo posnatal no se manifiestan por cuadros clínicos muy conspicuos, pueden permanecer alterados y se traducen en disfunciones o en una mayor propensión al desarrollo de problemas en la esfera conductual cognoscitiva y/o en alteraciones psicoemocionales, ante retos estresantes del ambiente. Este es el caso de la vía metabólica relacionada con la síntesis de la serotonina (5-HT, 5-hidroxitriptamina), que tiene un importante papel neurotrófico durante el desarrollo y diferenciación del cerebro fetal, aparte de su papel, bien conocido, como neurotransmisor y neuromodulador en el cerebro adulto.

La alteración en la síntesis de la 5-HT cerebral, como se verá más adelante, está íntimamente relacionada con un cambio en la disponibilidad de un nutrimen-

to, de un aminoácido esencial, el L-triptófano (L-Trp) provocado por alteraciones metabólicas maternas. Un aspecto parecido podría presentarse en otros aminoácidos precursores, como la L-tirosina o la L-fenilalanina, precursores de la dopamina (DA) y de la norepinefrina (NE), que también tienen un papel en los procesos del desarrollo neuronal.

Neurotransmisión cerebral

El interés de quienes esto escriben se ha concentrado en la participación de la nutrición, y en particular de algunos nutrimentos, en el desarrollo de parámetros cerebrales más específicos, como son los sistemas de neurotransmisión cerebral regulados por núcleos neuronales especiales. Se trata de neurotransmisores químicos cerebrales conocidos como aminas biogénicas y de éstas, las catecolaminas, como la norepinefrina y la dopamina y, de manera muy particular, como se verá ampliamente en el presente trabajo, las indolaminas, como la serotonina. Estos importantes compuestos tienen una característica común que los hace idóneos como sujetos de estudio de las relaciones entre nutrición y neurotransmisión cerebral, y es que para iniciar su biosíntesis se necesita una molécula precursora, que es siempre un aminoácido esencial que, por definición, debe ser aportado por los alimentos.

Así, pues, las modificaciones tempranas de la nutrición durante el desarrollo pueden alterar la disponibilidad de los aminoácidos precursores, que son los nutrimentos esenciales que proporcionan la materia prima para la síntesis de neurotransmisores específicos en el cerebro. Aminoácidos esenciales como la L-tirosina o L-fenilalanina, precursores en la síntesis de neurotransmisores como la NE y la DA, y el L-Trp, indispensable para la fabricación de otro neurotransmisor, la serotonina, o bien la histidina, en el caso de la histamina, al modificarse su disponibilidad en la dieta se podría influir en las vías metabólicas encargadas de la síntesis del neurotransmisor correspondiente en el cerebro.

En cuanto a la serotonina, como se verá aquí, en la actualidad se sabe que el cerebro fetal posee ya toda la maquinaria celular para sintetizarla, aprovechando que el aminoácido precursor, el L-Trp, es transportado normalmente de la circulación materna a la circulación y cerebro fetales, desde edades gestacionales muy tempranas.^{17,18}

Estrés nutricional

El *estrés nutricional*, ya sea en forma de desnutrición por la disminución de la ingesta normal de alimentos por la madre o por insuficiencia fetoplacentaria, causa importantes alteraciones morfológicas y funcionales en el desarrollo de la corteza cerebral sensorial, que han sido estudiadas en animales de experimentación y en

recién nacidos y lactantes humanos, secundarias a una modificación en la vía metabólica de la síntesis de 5-HT en el cerebro.^{16,19} El conjunto de datos apoyando la presencia de este trastorno neurometabólico cerebral se presenta en este trabajo, en forma integral, por primera vez, sobre todo lo relacionado con neonatos con bajo peso al nacer. Estas observaciones se complementan con las de otros grupos de investigación, como el de Morgane *et al.*,²⁰ quienes también han observado en animales alteraciones ocasionadas por la desnutrición proteínica en el funcionamiento de una importante área del cerebro, el hipocampo, asociadas también con cambios en el metabolismo de la serotonina, cuyo papel en los procesos de la memoria reviste gran importancia.²⁰

Así, desde esta parte introductoria, es indispensable enfatizar que la serotonina es un compuesto que tiene un papel funcional clave de tipo neurotrófico en el desarrollo y crecimiento estructural del cerebro, desde el inicio de su formación en el feto y en particular de la corteza cerebral.

De particular relevancia para este trabajo es la aparición muy temprana durante la gestación de un sistema de células serotoninérgicas, es decir, que se dedican a fabricar ya la serotonina y a liberarla para llevar un mensaje trófico a otras células y regular su multiplicación y diferenciación.^{18,21} Un ejemplo de esto es la influencia de la 5-HT en el desarrollo normal de las vías talamocorticales que, como es sabido, llevarán la información del ambiente a la corteza cerebral sensorial.^{22,23}

Se sabe que al provocar un aumento de la producción de la serotonina en el cerebro fetal, ya sea por estrés nutricional o por el procedimiento de *knock-out* del gene de la enzima que la inactiva, la monoaminoxidasa A (MAOA), las estructuras de la corteza cerebral somatosensorial se retrasan en su aparición y no se forman de manera adecuada, lo que puede alterar el desarrollo perceptivo y cognoscitivo del individuo.^{22,24,25}

Se ha descrito la presencia de un sistema de receptores específicos que reconocen la serotonina, en las células blanco del cerebro fetal, tanto neuroblastos como glioblastos, como es el caso de los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}.^{23,26,27} La activación o inhibición de estos receptores puede causar alteraciones permanentes en la formación de los circuitos neuronales cerebrales.²⁸ La expresión de receptores de serotonina aumenta temporalmente en la vida embrionaria, en especial en los núcleos del rafe, hipocampo, médula espinal, cerebelo y corteza cerebral. Esto es importante porque su activación en esta etapa temprana estimula la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo y en la zona ventricular de la corteza cerebral, dos zonas del cerebro en donde existe una producción permanente de neuronas.

En el sistema nervioso central embrionario, el tubo neural, está presente ya un mecanismo para inducir la presencia de células precursoras serotoninérgicas a base de marcadores posicionales que se difunden, creando así un espacio tridimensional permisivo para la especificación de células precursoras con capacidad para producir serotonina. Se trata de un grupo de moléculas que se conocen como factores reguladores de la transcripción, como Sonic hedgehog (Shh), y que son producidos por las células de la notocorda.²⁹

Asimismo, existe un centro organizador en los límites entre el cerebro medio y el cerebro posterior³⁰ que, con otros factores reguladores de la transcripción (wx2.2), intervienen también en la generación de los grupos caudales de células productoras de serotonina.³¹

Se han identificado también los factores que inducen la expresión de la maquinaria enzimática necesaria para la síntesis de la serotonina, expresados ya en células posmitóticas como el Lmx y el Pet-1, que activan la transcripción de genes que definen el fenotipo de las células serotoninérgicas.³² Así, pues, desde que las células productoras de serotonina se empiezan a diferenciar en el cerebro fetal, inician la liberación de ésta para ejercer sus efectos en la maduración, crecimiento y organización de otros grupos de neuronas en el cerebro en formación.

Todo lo anterior implica que, en el desarrollo cerebral, la existencia temprana de un sistema de neuronas productoras de serotonina tiene diferentes blancos a través de sus receptores específicos en diferentes regiones del cerebro y a diferentes tiempos durante el desarrollo del mismo y que, desde entonces, es ya necesario disponer de los nutrientes indispensables, en este caso el aminoácido L-Trp y vitaminas como el piridoxal-fosfato o B₆, a través de la dieta materna.

Es claro que una alteración temprana del sistema serotoninérgico, sea por aumento en la producción de serotonina, en el caso de eliminación de la enzima que la inactiva o del estrés nutricional prenatal, o por su disminución, produce cambios anormales en algunas estructuras cerebrales, como la corteza cerebral somatosensorial, la visual o la auditiva, y en las respuestas a los estímulos específicos. Además, provoca cambios en la maduración dendrítica y en la función sináptica, que dan como resultado alteraciones conductuales posnatales, como el síndrome de ansiedad y conductas agresivas.^{33,34}

Desarrollo cerebral y neuronas productoras de serotonina

La hipótesis de que los cambios durante etapas tempranas del desarrollo cerebral, relacionados con el sistema de neuronas productoras de serotonina, llevan a una función anormal del cerebro en la etapa posnatal y adulta continúa siendo vigente e importante. Y está también apoyada por estudios realizados en niños con autismo y retraso mental y conductas socialmente agresivas, en los que se han obtenido datos de anormalidades en los sistemas cerebrales regulados por neuronas serotoninérgicas, como es el caso de alteraciones en la función de la corteza cerebral sensorial en lactantes humanos con RCIU por desnutrición, alteraciones debidas a un descontrol metabólico en la síntesis de la serotonina en el cerebro fetal, en particular por cambios epigenéticos en las enzimas clave involucradas en su biosíntesis, como la triptófano-5-hidroxilasa (T5-H).^{35,39} Estos individuos con alteraciones tempranas del sistema serotoninérgico que muestran alteraciones

clínicas evidentes, como ya se mencionó, podrían mostrar tardíamente también una respuesta alterada a estresores ambientales, provocados por una producción alta o inactivación deficiente de la serotonina cerebral, lo que enfatiza los posibles lazos entre una función alterada de los sistemas neuronales serotoninérgicos y de aquellos que son regulados por ellos en el cerebro y desórdenes psiquiátricos en el humano. Todo esto destaca la importancia de las alteraciones en la homeostasis de la serotonina durante el desarrollo cerebral pre- y perinatal, así como sus consecuencias en la vida posnatal.⁴⁰

Referencias

1. Committee on Maternal Nutrition, Food and Nutrition Board, National Research Council. *Maternal Nutrition and the Course of Pregnancy*. Washington: National Academy of Sciences; 1970.
2. Zamenhof S, Van Marthens E. Study of factors influencing prenatal brain development. *Mol Cell Biochem*. 1974;4(3):157-68.
3. Rozovski SJ, Winick M. Nutrition and cellular growth. En: Winick M (ed). *Human nutrition. A comprehensive treatise. Nutrition: Pre- and postnatal development*. New York: Plenum Press; 1979: p. 61-102.
4. Zamenhof S, Van Marthens E. Nutritional influences on prenatal brain development. En: Gottlieb G (ed). *Studies of the development of behavior and the nervous system: early influences* (vol. 4). New York: Academic Press; 1978: p. 149-86.
5. Rosso P, Cramoy C. Nutrition and pregnancy. En: Winick M (ed). *Nutrition, Pre- and postnatal development*. New York: Plenum Press; 1979: p. 133-228.
6. Zamenhof S, Van Marthens E. Brain weight, brain chemical content, and their early manipulation. En: Hahn ME, Jensen C, Dudek BC (ed). *Development and evolution of brain size*. New York: Academic Press; 1979: p. 164-85.
7. Chase HP, Welch NN, Dabiere CS, et al. Alterations in human brain biochemistry following intrauterine growth retardation. *Pediatrics*. 1972;50(3):403-11.
8. Ghittoni NE, Faryna RI. Effects of malnutrition and subsequent rehabilitation on the lipid composition of cerebral cortex and cerebellum of the rat. *J Neurochem*. 1973;21(4):983-7.
9. Hurley LS. *Developmental nutrition*. Englewood Cliffs, New Jersey: Prentice-Hall; 1980.
10. Zamenhof S. Malnutrition and brain development. En: Laitha A (ed). *Handbook of Neurochemistry* (vol. 9). New York: Plenum Publ; 1985: p. 151-72.
11. Hammer RR Jr. The influence of pre-and postnatal under-nutrition on the developing brain stem reticular core: a quantitative Golgi study. *Brain Res*. 1981;227(2):191-201.
12. Davison AN, Dobbing J. Myelination as a vulnerable period in brain development. *Br Med Bull*. 1966;22(1): 40-4.
13. Yusuf HKM, Haque Z, Mozaffar Z. Effect of malnutrition and subsequent rehabilitation on the development of mouse brain myelin. *J Neurochem*. 1981;36(3):924-30.
14. Naeyf RL, Blanc W, Paul C. Effects of maternal nutrition on the human fetus. *Pediatrics*. 1973;52(4):494-503.
15. Zamenhof S, Van Marthens E. Distribution of nutrients between fetal brain and body during rat development. *Biol Neonate*. 1982;41(1-2):68-73.
16. Manjarrez GG, Cisneros I, Herrera RM, et al. Prenatal impairment of brain serotonergic transmission in infants. *J Pediatr*. 2005;147(5):592-6.
17. Chagoya G, Hernández RJ. L-tryptophan during gestation induces an increase in brain tryptophan-5-hydroxylase activity and serotonin synthesis. *Proc West. Pharmacol Soc*. 1983;26:369-72.
18. Ivgy-May N, Tamir N, Gershon MD. Synaptic properties of serotonergic growth cones in developing rat brain. *J Neurosci*. 1994;14(3 Pt 1):1011-29.
19. Hernández RJ, Manjarrez GG, Chagoya G. Newborn humans and rats malnourished in utero: free plasma L-tryptophan, neutral amino acids and brain serotonin synthesis. *Brain Res*. 1989;488(1-2):1-13.
20. Morgane PJ, Mokler DJ, Galler JR. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002;26(4):471-83.
21. Mercado R, Florán B, Hernández RJ. Regulated release of serotonin from axonal growth cones isolated from the fetal rat brain. *Neurochem Int*. 1998;32(1):103-6.
22. Medina-Aguirre I, Gutiérrez-Ospina G, Hernández RJ. Development of 5-HT_{1B} SERT and thalamo-cortical afferents in early nutritionally restricted rats: An emerging explanation for delayed barrel formation. *Int J Dev Neurosci*. 2008;26(2):225-31.

23. Lebrand C, Cases O, Adelbrecht C, et al. Transient uptake and storage of serotonin in developing thalamic neurons. *Neuron*. 1996;17(5):823-35.
24. Gutiérrez-Ospina G, Manjarrez GG, González C, et al. Neither increased nor decreased availability of cortical serotonin (5-HT) disturbs barrel field formation in isocaloric undernourished rat pups. *Int J Dev Neurosci*. 2002;20(6):497-501.
25. Levitt P, Harvey JA, Friedman E, et al. New evidence for neurotransmitter influences on brain development. *Trends Neurosci*. 1997;20(6):269-74.
26. Manjarrez GG, Manuel AL, Mercado R, et al. Serotonergic receptors in the brain of in utero undernourished rats. *Int J Dev Neurosci*. 2003;21(5):283-9.
27. Boyzo MOCA, Manjarrez GG, Hernández RJ. Molecular signaling of 5-HT_{1A} and presence of serotonergic cells in the fetal cerebral cortex. *World J Neurosci*. 2013;3:76-82. ISSN Online: 2162-2019.
28. Gaspar P, Cases O, Maroteaux L. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. *Nat Rev Neurosci*. 2003;4(12):1002-12.
29. Ye W, Shimamura K, Rubenstein J, et al. FGF and Shg signals control dopaminergic and serotonergic cell fate in the anterior neural plate. *Cell*. 1998;93(5):755-66.
30. Brodski C, Weisenhorn DM, Signore M, et al. Location and size of dopaminergic and serotonergic cell populations are controlled by the position of the midbrain-hindbrain organizer. *J Neurosci*. 2003;23(10):4199-207.
31. Briscoe J, Sussel L, Serup P, et al. Homeobox gene Nkx2.2 and specification of neuronal identity by graded Sonic hedgehog signaling. *Nature*. 1999;398(6728):622-7.
32. Hendricks T, Francis N, Fyodorov D, Deneris ES. The ETS domain factor Pet-1 is an early and precise marker of central 5-HT neurons and interact with a conserved element in serotonergic genes. *J Neurosci*. 1999;19(23):10348-56.
33. Hendrix TJ, Fyodorov DV, Wegman LJ, et al. Pet-1 ETS gene plays a critical role in 5-HT neuron development and is required for normal anxiety-like and aggressive behavior. *Neuron*. 2003;37(2):233-47.
34. Mercado R, Hernández RJ. Biochemical properties of Na⁺/K⁺-ATPase in axonal growth cone particles isolated from fetal rat brain. *Int J Dev Neurosci*. 1994;12(5):485-9.
35. Manjarrez GG, Chagoya G, Hernández RJ. Perinatal brain serotonin in rats malnourished in utero. *Biol Neonate*. 1988;54(4):232-40.
36. Manjarrez GG, Chagoya G, Hernández RJ. Cambios epigenéticos en la expresión de una proteína funcional en el cerebro, inducidos por desnutrición gestacional. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1993;50(2):88-95.
37. Manjarrez GG, Magdaleno VM, Chagoya G, et al. Nutritional recovery does not reverse the activation of brain serotonin synthesis in the ontogenetically malnourished rat. *Int J Dev Neurosci*. 1996;14 (5):641-8.
38. Manjarrez GG, Herrera MJ, González RM, Hernández ZE, Manuel AL, Hernández J. Long-term consequences of early undernourishment on the activation of brain serotonin synthesis in the rat: effect of nutritional recovery during the period of nursing. *Nutr Neurosci*. 1999;2(2):57-67.
39. Manjarrez GG, Hernandez RJ. Early nutritional changes modify the kinetics and phosphorylation capacity of tryptophan-5-hydroxylase. *Int J Dev Neurosci*. 1994;12(8):695-702.
40. Herlenius E, Lagercrantz H. Development of neurotransmitter system during critical periods. *Exp Neurol*. 2004;190(suppl 1):S8-21.

2. Aspectos generales de la nutrición prenatal

■ Introducción

Durante la *etapa fetal*, existe una demanda muy especial de *nutrimentos* que participarán en la *organogénesis*, particularmente en la conformación del sistema nervioso central, en especial del encéfalo, que contendrá todas las estructuras cerebrales. En el cerebro ya conformado del individuo adulto, dichas estructuras son de una enorme diversidad, tanto morfológica como funcional. Se sabe que, desde la etapa prenatal, los diferentes nutrimentos: proteínas, carbohidratos, lípidos, vitaminas, minerales, oxígeno y agua, tienen diversas funciones cruciales en la estructuración celular y molecular de los tejidos y de los órganos fetales.

Vulnerabilidad del cerebro en la gestación

Algunos componentes del cerebro, como las cortezas auditiva y visual, el hipocampo, el cuerpo estriado y los circuitos neuronales que los integran, se desarrollan con rapidez, en particular en el humano en el último trimestre de la gestación, lo que los hace muy *vulnerables* en este periodo a *agresiones del medio* como: infecciones, en particular virales; agentes químicos como el alcohol, fármacos, drogas, consumidos por la madre; o bien, físicos, como las radiaciones, campos magnéticos de determinadas frecuencias.¹ Dichas agresiones durante estos periodos de alta vulnerabilidad pueden afectar profundamente funciones cerebrales, como el desarrollo del lenguaje y funciones cognitivas superiores, como la memoria y la coordinación motora.

Otro tipo de agresión frecuente, y no menos importante, durante estas etapas tempranas de la formación del cerebro, lo constituyen las carencias nutricionales, tanto de algunos nutrimentos específicos como de carencias más generales, como es el caso de la desnutrición *in utero*, que pueden presentarse por deficiencias en la alimentación materna o por defectos en los sistemas maternos de distribución y de transporte que ponen los nutrimentos a disposición del feto a través de la placenta (insuficiencia fetoplacentaria, IFP). Por ejemplo, la disminución en la disponibilidad de algunas vitaminas como el ácido fólico, cuya carencia en el periodo periconcepcional

es bien sabido que expone al feto a malformaciones del tubo neural, que es una estructura crucial en la conformación correcta del encéfalo y de la médula espinal y cuyo desarrollo inicia muy temprano en el humano, desde los 21 días de gestación.

Estado de salud materno y desarrollo prenatal

El *estado de salud* de la madre, sobre todo su *estado nutricional* y su *bienestar general*, constituye un factor esencial en el buen *desarrollo prenatal* del individuo. Sin embargo, a la fecha, es necesario un mayor esfuerzo de investigación para conocer mejor los mecanismos por medio de los cuales la salud de la madre puede afectar el ambiente fetal, así como los posibles riesgos de miríadas de agentes negativos, no solamente enfermedades comunicables. Todos los nutrimentos, como lo veremos más adelante, son importantes para el desarrollo y el crecimiento celular, pero algunos parecen tener un efecto mayor durante los periodos fetal y neonatal, como son, además de los ya mencionados: los sustratos energéticos, carbohidratos, lípidos, aminoácidos y proteínas, hierro, zinc, selenio, yodo, vitamina A, colina y ácidos grasos no saturados como el linoleico, el linolénico o el araquidónico.²

Nutrimentos y déficits nutrimentales

Los *nutrimentos* son importantes no solamente para el crecimiento y desarrollo de las neuronas, sino también para otro grupo muy importante de células, las neuroglías o células gliales, que tienen un papel fundamental para la función y sobrevivencia de las neuronas mismas, apoyándolas de diversas formas como en el aporte de nutrimentos y en el sostén durante la migración neuronal temprana. La nutrición tiene una participación fundamental durante el último trimestre de la gestación y durante el periodo neonatal temprano en el crecimiento glial y neuronal. En modelos animales la desnutrición prenatal afecta la disponibilidad de proteínas estructurales o de las que se utilizan en la síntesis de factores de crecimiento, hormonas, enzimas, síntesis de neurotransmisores y de neuromoduladores y disminuye la producción de sinapsis, así como la complejidad de las redes axodendríticas, tanto en la corteza cerebral como en el hipocampo, que son particularmente vulnerables, como ya se mencionó.

Los nutrimentos, como los aminoácidos, algunas vitaminas que trabajan como coenzimas, algunos metales y el oxígeno, tienen además un papel importante en la provisión de las materias primas para la construcción de células y de moléculas con funciones específicas. Si en un momento dado del crecimiento y desarrollo fetal, tales nutrimentos no están disponibles en cantidad suficiente, a través de fuentes exógenas o endógenas, entonces la síntesis de compuestos básicos como las mismas proteínas estructurales o las funcionales, los neurotransmisores de aparición temprana, como la serotonina, las catecolaminas, la acetilcolina y otros, se verá muy

comprometida con consecuencias posteriores para el individuo. Materias primas como los aminoácidos precursores, fenilalanina, triptófano, tirosina, metionina, vitaminas como piridoxina, tiamina y ácido ascórbico, así como también metales como hierro, cobre, calcio, además del O₂, son indispensables para la fabricación de dichos neurotransmisores por el organismo fetal y deben ser proporcionados por la circulación sanguínea materna, cuyo papel en el crecimiento y desarrollo fetal es clave para el desenlace hacia un nacimiento normal y para la prevención de repercusiones patológicas en la edad adulta.

Lo anterior porque, además de los nutrientes esenciales, la placenta aporta hormonas, factores de crecimiento, inmunoglobulinas y factores inmunorreactivos. El desarrollo y crecimiento de los sistemas membranales trofoblásticos en la placenta (Figura 2.1) son esenciales para el transporte de nutrientes de uso inmediato para el feto, como la glucosa y los aminoácidos, que está determinado por su concentración en la sangre materna. La perfusión sanguínea de la placenta y del hígado fetal, cuando es deficiente, puede condicionar el desarrollo de retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). Los patrones de alimentación maternos pueden aumentar o disminuir las fuentes de proteínas, carbohidratos o grasas e influir en el riesgo de complicaciones metabólicas y así, en el crecimiento fetal. El flujo de sangre uterino-fetal y del feto a la circulación materna son factores básicos en el desenlace de la gestación, que pueden llevar a la restricción del crecimiento intrauterino o a nacimientos espontáneos pretérmino.

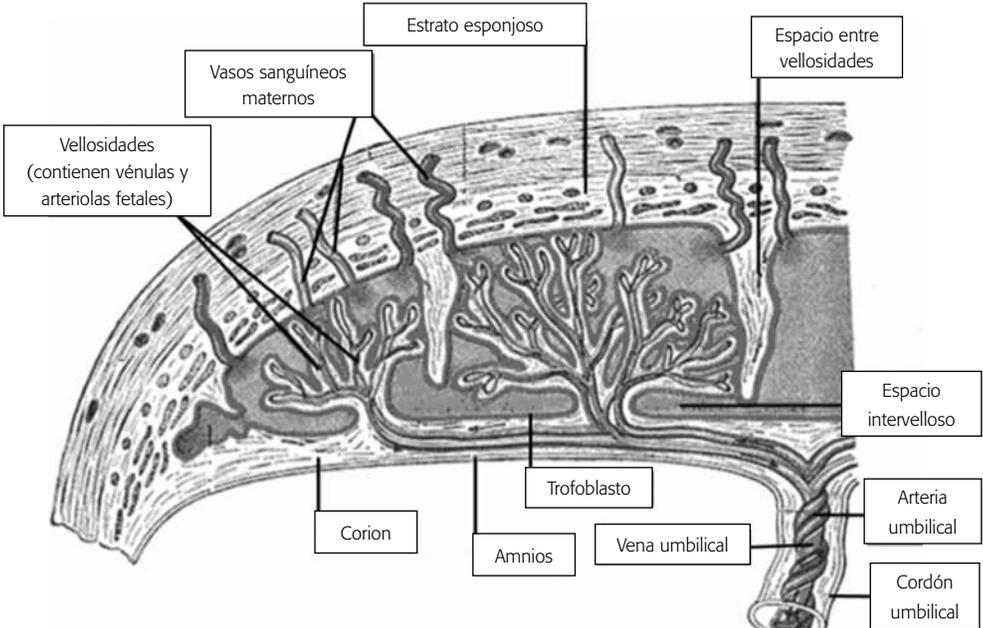


Figura 2.1.

Esquema de la circulación placentaria.

Fuente: Clemente CC. Gray H. Anatomy. 30th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1985.

El tamaño cerebral fetal, valorado por la circunferencia occipitofrontal por tomografía computarizada (TC), o bien, por resonancia magnética (RMN), proporciona información básica sobre el desarrollo y el crecimiento fetal, así como del estatus nutricional. Los déficits nutrimentales pueden afectar regiones diversas del cerebro en formación, así como variados procesos neurológicos, lo que hace difícil identificar el efecto específico de algún nutrimento. De acuerdo con Giorgieff,^{2,3} se podrían establecer algunas correlaciones con determinados nutrimentos: por ejemplo, la circunferencia occipitofrontal estaría afectada por fallas en el metabolismo energético-proteínico, así como el desarrollo anormal de los reflejos neurológicos a la mielinización general del cerebro y nervios periféricos, que se inicia en el último trimestre, o bien, a fallas también del metabolismo energético-proteínico o a la carencia de hierro. El examen neurológico anormal se relaciona también con el metabolismo energético-proteínico y deficiencias en el cobre; la maduración de la actividad eléctrica cerebral (electroencefalograma, EEG), con una deficiencia de ácidos grasos de cadena larga y poliinsaturados (AGPI).

Las alteraciones de las respuestas de la frecuencia cardíaca, presión arterial y reacciones de los niveles de cortisol se pueden explicar por anomalías del sistema nervioso autónomo y por probables deficiencias en la disponibilidad del zinc. Las anomalías en el desarrollo de las vías auditivas y visuales (respuestas evocadas del tallo cerebral y del electrorretinograma, ERG) estarían relacionadas con defectos de la mielinización, o bien, con un rendimiento sináptico y funcional alterado del hipocampo, condicionados por fallas en el aporte de hierro, AGPI, zinc, cobre, colina o defectos del metabolismo energético-proteínico, que pueden asociarse también con un desarrollo anormal y crecimiento deficiente global, regional y estructural del encéfalo, detectables por RMN.

La integridad del desarrollo mielínico y de las vías nerviosas está ligada también al metabolismo energético-proteínico, del hierro y del cobre. Entre los 12 y 36 meses de vida posnatal, el aporte energético-proteínico es crucial para el crecimiento y la función global del cerebro, y a partir de los 4 meses, el hierro es indispensable para muchos procesos como la mielinización, así como los AGPI. Entre los 12 y 36 meses, la energía y el aporte de proteínas, hierro y cobre se relacionan sobre todo con el desarrollo de la función motora.

Como ya hemos esbozado, el *metabolismo energético-proteínico* tiene una influencia global en el crecimiento y desarrollo cerebral fetal y neonatal pues contribuye a la proliferación y a la diferenciación celular, a la formación de sinapsis (sinaptogénesis), así como a la formación y síntesis de factores de crecimiento, de algunas hormonas y de enzimas. El hierro es importante en la mielinización y en la síntesis de neurotransmisores, como ya se indicó, particularmente de monoaminas y en el metabolismo energético glial y neuronal. Su deficiencia puede afectar también el desarrollo de la corteza cerebral, hipocampo, sustancia blanca y de circuitos neuronales importantes como: estriato-frontal e hipocampo-frontal. Las alteraciones en la disponibilidad del zinc afectan la síntesis del DNA y por lo tanto de sistemas de genes, así como la liberación de neurotransmisores.

Su deficiencia se relaciona con defectos en el desarrollo del sistema nervioso autónomo, hipocampo y cerebelo. Las deficiencias de cobre afectan la síntesis de neurotransmisores, el metabolismo de obtención de energía glial y neuronal, así como la importante función celular antioxidante. Los AGPI influyen la formación de contactos sinápticos y de mielina; su deficiencia afecta la estructuración de la retina, así como de la corteza cerebral. La colina es un nutrimento que participa en la producción del importante neurotransmisor acetilcolina, aunque también interviene en la metilación del DNA, proceso clave en la expresión de sistemas de genes, y también en la mielinización y en el desarrollo vascular. Su carencia afecta el desarrollo de algunas regiones cerebrales, como el hipocampo y la sustancia blanca.

Un crecimiento inadecuado del cerebro explica por qué los niños desnutridos *in utero* o en la lactancia son frecuentemente afectados por problemas conductuales o por déficits cognoscitivos y del desarrollo del lenguaje, por un deficiente coeficiente intelectual (IQ) o de la coordinación motora (movimientos finos) y, por lo tanto, tendrán también un pobre rendimiento escolar. Para asegurar un desarrollo y crecimiento fetales adecuados, es aconsejable que las madres ganen 20 % de peso, sobre su peso ideal previo al embarazo, con un requerimiento calórico adicional de 300 calorías/día, incluyendo de 10 a 12 g extra/día de consumo de proteínas, además del resto de los nutrimentos, en las cantidades específicas para cada uno (Cuadro 2.1).

Cuadro 2.1.

Recomendaciones dietéticas diarias de vitaminas y minerales en la gestación y la lactancia

	vA µg	Tia mg	Rib mg	Nia mg	B ₆ mg	Fol µg	B ₁₂ µg	C mg	D mg	E mg	Ca mg	P mg	Mg mg	Fe ^a A	Fe ^a B	Zn ^b A	Zn ^b B	I µg	F mg	Cu mg	Se mg
Embarazo	600	1	1.4	16	1.4	370-470 ^c	1.4	70	5	9	1000	800	300	c	c	15	22	175	3	1.2	65
Lactancia	850	1	1.5	17	1.5	270	1.3	85	5	10	1200	900	325	9	13	15	22	200	3	1.5	75

^a A: dieta con abundantes alimentos de origen animal. B: dieta con predominio de vegetales.

^b RDD para niños alimentados exclusiva o primordialmente al pecho: 300 mg Ca, 125 mg P, 4.5 mg Fe, 1.3 mg Zn.

^c Durante los últimos dos trimestres del embarazo es necesario administrar folatos y hierro suplementarios en dosis farmacológicas. [vA, vitamina A; Tia, tiamina; Rib, riboflavina; Nia, niacina; B₆, piridoxina; Fol, ácido fólico; B₁₂, cianocobalamina o vitamina B₁₂; C, vitamina C; D, vitamina D; E, vitamina E; Ca, calcio; P, fósforo; Mg, magnesio; Fe, hierro; Zn, zinc; I, yodo; F, flúor; Cu, cobre; Se, selenio; RDD, recomendación dietética diaria; µg, microgramos (mcg); mg, miligramos.]

Fuente: Tórun B, Menchú M, Elías L. Recomendaciones dietéticas diarias del Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá (INCAP). XLV Edición Aniversario. Guatemala; 1994: p. 111.

Metabolismo proteínico energético y función placentaria

Existe una interacción entre el *metabolismo energético* y el *proteínico* y la *integración de las proteínas a la estructura celular* y el *balance con los procesos de proteólisis*. Las deficiencias en proteínas pueden alterar el desarrollo normal de regiones como el lóbulo frontal, que pueden llevar a una pobre función ejecutiva, de la memoria espacial y de la planificación de conductas, lo que se acentúa en niños con RCIU, más que en aquellos pretérmino con un crecimiento fetal normal para su edad gestacional.

Los aminoácidos tienen múltiples funciones, como la síntesis de proteínas estructurales o funcionales. El abastecimiento de aminoácidos a los tejidos fetales se efectúa por medio de sistemas membranales materno-fetales de transporte activo. En los casos de insuficiencia placentaria, estos sistemas de transporte están dañados y pueden llevar a RCIU y otros trastornos metabólicos, como alteraciones en la disponibilidad de aminoácidos esenciales, precursores de la síntesis de moléculas funcionales como algunos neurotransmisores que en el cerebro fetal tienen una función trófica que apoya al crecimiento y funcionamiento celular, como la serotonina.⁴⁻⁷ Se sabe también que en el RCIU la superficie placentaria está disminuida, lo que afecta a los sistemas de transporte de nutrimentos hacia la circulación fetal, incluyendo los aminoácidos esenciales (Cuadro 2.2), cuya captación por las células membranales del trofoblasto (*ver* la Figura 2.1), se encuentra significativamente disminuida.

Cuadro 2.2.

Aminoácidos esenciales (AA) y no esenciales

	Esenciales	Condionalmente esenciales	No esenciales
AA hidroxilados	Treonina (Thr)	Prolina (Pro)	
AA azufrados	Metionina (Met)	Cisteína (Cys)	
AA alifáticos	Isoleucina (Ile)	Glicina (Gly)	Alanina (Ala)
	Leucina (Leu)	Histidina (His)	Asparagina (Asn)
	Valina (Val)	Serina (Ser)	Ácido aspártico (Asp)
AA aromáticos	Triptófano (Trp)	Glutamina (Gln)	Ácido glutámico (Glu)
	Fenilalanina (Phe)	Tirosina (Tyr)	
AA básicos	Histidina (His)		
	Lisina (Lys)	Arginina (Arg)	

Los aminoácidos considerados esenciales para los seres humanos son: fenilalanina, valina, treonina, triptófano, isoleucina, metionina, leucina, lisina e histidina. Los aminoácidos son "esenciales" no porque sean más importantes para la vida que los demás, sino porque el organismo no los puede sintetizar y deben obtenerse de la dieta. Por otra parte, los aminoácidos arginina, cisteína, glicina, glutamina, histidina, prolina, serina y tirosina son considerados condicionalmente esenciales, lo que significa que normalmente no son necesarios en la dieta pero deben suministrarse de forma exógena sólo en ciertos estados clínicos, por ejemplo en poblaciones específicas que no los sintetizan en cantidades adecuadas. Además, la cisteína, tirosina y arginina suelen ser esenciales en prematuros y recién nacidos. La arginina puede ser también esencial en casos de desnutrición o en la recuperación de lesiones o cirugía. *Fuente:* World Health Organization (WHO)/Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO)/United Nations University (UNU). Protein and amino acid requirements in human nutrition. Geneva: WHO Press; 2007: p. 150.

Los aminoácidos son incorporados activamente a las proteínas de los tejidos fetales, o bien, son oxidados para proporcionar energía. En los casos de RCIU, puede ocurrir también hipoxia e hipoinsulinemia, lo que afecta al flujo neto de aminoácidos provenientes del hígado y del músculo esquelético con cambios probables en la señalización de la insulina y del factor de crecimiento de insulina (*insulin growth factor*, IGF1), que pueden llevar a una disminución en la síntesis de proteínas en los tejidos fetales, así como a la disminución de la captación fetoplacentaria de aminoácidos. Este tipo de alteración a nivel hepático y muscular es parte importante del mecanismo metabólico en la detención del crecimiento fetal.

Como ya se mencionó, la IFP es causa frecuente de RCIU, y una característica común es una relativa hipoglucemia como un mecanismo metabólico adaptativo que puede llevar al límite la capacidad de las células β del páncreas fetal para producir o secretar insulina. Se ha visto experimentalmente en corderos fetales, en presencia de insuficiencia placentaria y de retraso del crecimiento, que pueden metabolizar la glucosa a pesar de tener bajas concentraciones de insulina plasmática.^{8,9} Lo que significa que los tejidos, aún sometidos a crecimiento lento, se adaptan a su ambiente de baja glucosa, desarrollando mecanismos que promueven la captación y la utilización de la glucosa por medio de un aumento en la acción de la insulina.⁹ Se sabe que el páncreas del feto humano con RCIU contiene menos tejido endocrino y además tiene un mal funcionamiento de las células β .¹⁰ Si estos defectos son permanentes pueden también limitar la función de estas células pancreáticas en la vida posnatal y adulta lo que aumenta la incidencia de diabetes tipo 2 en estos individuos. Parece ser que el aporte insuficiente de nutrientes en estos casos debido a la insuficiencia placentaria disminuye de manera significativa la población de células β en los islotes de Langerhans, al final de la gestación.⁹

La síntesis de proteínas está regulada, entre otros mecanismos, por algunas moléculas como la MAPK (proteincinasa activada por mitógeno) por medio de vías de señalización, tanto en el hígado como en el músculo esquelético,¹¹ lo que influencia la multiplicación celular y la formación de tejidos fetales. Por esta razón, un defecto o inhibición en la actividad de estas vías de señales moleculares como sucede con la baja de la insulina, la hormona que las activa, causa también inhibición del crecimiento fetal. Los aminoácidos junto con otras proteínas reguladoras como mTOR, P7056K o YA e IF4E (*eukariotic imitation factor*), participan también en la síntesis de proteínas fetales. Cuando hay una privación aguda de glucosa, la disminución de la insulina altera y bloquea la producción de glucosa a partir del glucógeno y de la oxidación de los aminoácidos. En la privación crónica, se activa la gluconeogénesis fetal lo que disminuye el catabolismo proteínico que permite la conservación de los aminoácidos en la estructura proteínica. Esto favorece el crecimiento que depende principalmente del transporte transplacentario de aminoácidos al feto.

Tales adaptaciones metabólicas, ligadas a la señalización de la insulina y a la concentración de proteínas en el músculo y en el tejido hepático en fetos con retraso del crecimiento, pueden condicionar que la privación crónica de nutrientes lleve al RCIU, lo que puede también reflejarse en la vida posterior en una capacidad

limitada en el aprovechamiento de las proteínas. Hay que recordar aquí, que los recién nacidos que proceden de madres con IFP pueden continuar su crecimiento satisfactoriamente en la vida posnatal y, aunque tengan una recuperación nutricional buena, tendrán alteraciones en el desarrollo cerebral, como se verá más adelante en este trabajo.^{12,13}

Los aminoácidos y proteínas son, pues, fuentes de carbono y de nitrógeno que contribuyen a los requerimientos tanto placentarios como de los tejidos fetales, e influyen en el metabolismo y las vías de relación metabólica entre la placenta y el feto, además de ser una fuente de bloques para la construcción de tejidos y de materiales oxidables en la producción de la energía necesaria. Asimismo, regulan la síntesis de proteínas tanto en la placenta como en el feto interactuando con sistemas como el factor de crecimiento insulínico (IGF) y regulando una proteína clave que interviene en la transducción de señales que se denomina mTOR (*mammalian target of rapamycin*). La placenta opera su propio metabolismo y función como un órgano fundamentalmente de transporte de nutrientes, en este caso aminoácidos de la circulación materna a la fetal. La concentración de los aminoácidos es mayor en el plasma fetal que en el materno, por lo que la relación fetomaterna de concentraciones es mayor de uno y los aminoácidos tienen que ser pasados del lado materno al fetal, mediante transporte activo, es decir con gasto energético. Hay tres pasos importantes en el transporte de aminoácidos: primero, la captación de los mismos de la circulación materna a través de las membranas de las microvellosidades; segundo, el paso a través del citoplasma de las células del trofoblasto, y tercero, su paso a la circulación umbilical (*ver* la Figura 2.1).

Cuando mejora la perfusión sanguínea placentaria y se aumentan las superficies membranales, se facilita el rendimiento del transporte de estos importantes nutrientes. Entre las semanas 16 y 40 de la gestación, el peso fetal se incrementa dos veces, en el humano, y el crecimiento de la superficie de las vellosidades periféricas no aumenta proporcionalmente, así el crecimiento fetal es apoyado no sólo por el aumento en el área de superficie membranal de las vellosidades, sino también por cambios en su capacidad funcional, por ejemplo, el aumento en la concentración y en la afinidad de las proteínas específicas que transportan los aminoácidos. A medida que la gestación avanza, se establecen complejas interacciones entre las dos circulaciones para facilitar e incrementar la entrega de nutrientes al feto en crecimiento. En los casos de retraso del crecimiento fetal, se ha observado un decremento en los espacios entre las microvellosidades placentarias y en los valores absolutos de las áreas trofoblásticas totales,¹⁴ lo que conlleva a una disminución de la capacidad funcional de la placenta. Otro ejemplo es que la reducción en la captación de algunos aminoácidos como la leucina y la lisina, interfiere en el transporte de otros aminoácidos catiónicos, arginina y lisina, lo que revela una deficiencia en el número o en la actividad de los transportadores específicos en la placenta. El intercambio de oxígeno puede, por supuesto, alterar también, cuando es deficiente, la capacidad de intercambio metabólico placentario con los consecuentes trastornos en el desarrollo fetal.

En cuanto a las proteínas, hay estudios que revelan que la iniciación de la transcripción del RNA mensajero es un punto crucial en la regulación de los niveles globales de síntesis de proteínas en general, así como de proteínas funcionales específicas, como enzimas, hormonas y factores de crecimiento. El factor mTOR, antes mencionado, parece ser un regulador clave del crecimiento celular que registra a señales provenientes de los nutrientes y de las hormonas para coordinar la activación de sistemas de genes y la síntesis de proteínas,¹⁵ regulando así la concentración de nutrientes extracelulares, la actividad de los transportadores e incidiendo en el tamaño y la proliferación de las células. Por otra parte, también los sustratos de los nutrientes, así como las hormonas anabólicas relacionadas, regulan la captación placentaria de aminoácidos, su utilización y metabolismo por los tejidos fetales y, de este modo, el crecimiento celular.

Algunos aspectos del metabolismo lipídico

En la dieta, los lípidos más importantes son: triglicéridos, fosfolípidos, los ésteres de colesterol y ácidos grasos no saturados; los ácidos linoleico y linolénico son esenciales. Otros ácidos grasos poliinsaturados como el eicosapentaenoico, que es precursor en la síntesis de prostaglandinas, el ácido linoleico es precursor de la síntesis de otra importante molécula en el metabolismo celular y en la estructura de las membranas, que es el ácido araquidónico, también precursor de prostaglandinas, de tromboxanos y leucotrienos, compuestos importantes inmunológicamente y en el fenómeno inflamatorio.

En el primer trimestre de la gestación la madre aumenta su peso corporal y entra en un periodo de hiperfagia y almacenamiento de tejido adiposo. En el tercer trimestre el feto aumenta de manera intensiva sus demandas nutricionales para mantener un crecimiento tisular exponencial; entonces, el metabolismo materno de lípidos deriva en un estado catabólico, con paso de grandes cantidades de nutrientes hacia el sistema placenta-feto.¹⁶ Cuando aumentan los ácidos grasos libres y el glicerol procedentes del tejido adiposo, se convierten en cuerpos cetónicos y en glucosa, que pasan a través de la placenta para apoyar la nutrición fetal.¹⁷ Los ácidos grasos son metabolizados en las mitocondrias con producción de energía, convertidos a fosfolípidos, o bien, son alargados, desaturados y liberados a la circulación. El crecimiento fetal masivo va acompañado por un aumento significativo en la demanda de nutrientes. Los requerimientos de AGPI (omega 3 y omega 6) van de 50 a 100 mg/kg/día.¹⁸ El cerebro es el órgano que incorpora con rapidez una mayor cantidad de AGPI para su desarrollo, en particular ácido docosahexaenoico (DHA). En el cerebro y retina los fosfolípidos aumentan 10 veces más rápido, que los ácidos linolénico y linoleico, mientras que el ácido araquidónico se requiere mayormente después del nacimiento. El DHA también interviene en la conformación de membranas endoteliales, en la actividad de canales iónicos, en la neurotransmisión y en la expresión de genes, además forma parte de metabolitos neuroprotectores.¹⁹

Los suplementos dietéticos de AGPI tienen efectos favorables en el desarrollo de la agudeza visual, un mejor estado de los ciclos de sueño del recién nacido, disminución de la hiperactividad, mejor desarrollo cognoscitivo y un posible mejor cociente intelectual. Todos estos efectos traducen la importancia esencial de estos

nutrimentos en múltiples funciones.²⁰ Las madres deben tener una ingesta de al menos 200 mg/día de DHA, durante la gestación y la lactancia. Los AGPI, como omega-3, pueden intervenir en la prevención de nacimientos prematuros, antes de la semana 34 de gestación, a través de la disminución del nivel de las prostaglandinas que participan en la iniciación del trabajo de parto.

Obesidad y diabetes maternas

La *obesidad materna* durante la gestación puede ser un factor más significativo que la diabetes materna, en la perpetuación de la epidemia de obesidad infantil. Los neonatos nacidos de madre obesa o *diabética* son más grandes para su edad gestacional (están por arriba del percentil 90) y presentan un mayor riesgo de desarrollar obesidad y síndrome metabólico en la vida posnatal. El índice de masa corporal, así como los niveles sanguíneos de triglicéridos, tienen un papel significativo en el desarrollo de un excesivo crecimiento fetal. El metabolismo materno se somete a ajustes profundos durante la gestación para responder a las necesidades nutrimentales del desarrollo fetal.

En el primer trimestre de embarazo y a inicios del segundo puede aumentar la sensibilidad a la insulina, lo que se acompaña de un incremento en el almacenamiento de lípidos en el tejido adiposo materno. Las madres se encuentran en un estado anabólico intenso, como ya se comentó, y acumulan grasas como resultado del aumento en su síntesis (lipogénesis) y de la disponibilidad de triglicéridos plasmáticos, que serán captados por los tejidos. Esta serie de cambios en el metabolismo de las grasas contribuye a la ganancia de entre 3.5 a 6.0 kg de las reservas grasas. Hacia el fin de la gestación se pasa a un estado catabólico acompañado de un incremento en la resistencia a la insulina, con aumento de la lipólisis, es decir, en la utilización de las grasas, lo que lleva a una disminución de los tejidos grasos, que también se acompaña de elevación de los ácidos grasos libres y de la glucosa en la circulación. Las hormonas placentarias, gonadotropina coriónica, lactógena, estrógenos y progesterona así como la resistencia materna a la insulina durante este estado metabólico desempeñan también un papel importante. El humano nace con un porcentaje alto de grasas que se acumula principalmente durante las últimas 10 semanas de gestación y ya cerca del término puede haber un aumento hasta de 7 g de grasas por día en el feto.

Los ácidos grasos esenciales son de importancia crítica en el desarrollo normal del feto. El transporte de ácidos grasos es por difusión de la circulación materna al feto; existen sistemas selectivos para ácidos grasos esenciales y para ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, que son acarreados hacia la circulación fetal por proteínas específicas. Las lipoproteínas de la dieta y los quilomicrones en la circulación materna son captados por la placenta e hidrolizados por lipasas y otras enzimas que metabolizan mono- y diacilglicérols a ácidos grasos libres que pueden ser utilizados por los mismos tejidos placentarios o entrar en la circulación fetal.

El aumento en la exposición fetal a los lípidos hacia el final de la gestación puede impactar en órganos como el hígado, músculo esquelético, el mismo tejido

adiposo, cerebro y páncreas, con mayor probabilidad de desarrollar enfermedades metabólicas en la niñez. La hipertrigliceridemia, favorecida por la resistencia a la insulina en madres obesas o diabéticas, aumenta la disponibilidad de materias grasas en los tejidos fetales. Se crea así un gradiente a nivel placentario que favorece y acelera su transporte y depósito hacia el feto, y la expresión de adipofilina se asocia con la acumulación de adiposomas en las células. En la placenta de madres obesas existe un aumento también de compuestos proinflamatorios que pueden intervenir en el mecanismo de acumulación de grasa en el producto y en el neonato obeso. El fenómeno inflamatorio y la exposición a los lípidos regulan la expresión de sistemas de genes relacionados con el metabolismo de las grasas y con el almacenamiento de energía, de los procesos oxidativos, de la muerte celular (apoptosis) y del fenómeno inflamatorio mismo (PPAR, leptina y adiponectina, Pdx1 y el factor de transcripción de las células β).

Clandinin y Martínez¹⁸ mostraron que existe una acumulación rápida de AGPI en el cerebro y en la retina fetal, en el último trimestre del embarazo. Los neonatos nacidos prematuramente presentan bajas concentraciones de ácidos grasos esenciales como el DHA y deben obtenerlo de manera complementaria ya que las dietas contienen ácido linolénico y no son suficientes para la síntesis de DHA, pues de otro modo quedarán expuestos a un desarrollo visual y cognoscitivo pobre.²¹ El DHA y el ácido eicosapentaenoico, otro importante ácido graso esencial, no se encuentran ni en los aceites ni en las grasas vegetales y en la leche y derivados están bajos. El pescado, mariscos, huevo y carne de pollo contienen buenas cantidades de estos importantes nutrimentos. El DHA de la dieta es incorporado a los lípidos del cerebro fetal. La conversión de ácido linolénico en DHA aumenta durante la gestación; es transportado en la sangre por la α -fetoproteína en mayor cantidad que por la albúmina. Los AGPI son compuestos importantes en la conformación de las membranas celulares, por lo que su deficiencia altera la biogénesis, la migración neuronal y la formación de células gliales, con un defectuoso desarrollo de la corteza cerebral.²²

Hierro

Entre 10 y 30 % de mujeres en edad reproductiva presenta una deficiencia de hierro, antes de que se diagnostique anemia hipocrómica (por déficit en la concentración de la hemoglobina). El *hierro* es un nutrimento que se encuentra en concentraciones importantes en varias regiones del cerebro: en proteínas enzimáticas y estructurales, así como en proteínas transportadoras o almacenadoras del mismo, como la ferritina, o bien, en proteínas que lo captan, almacenan y distribuyen en el organismo, como la transferrina, que es parte de un sistema de regulación metabólica de este elemento.²³ En la etapa perinatal, hay un aumento del hierro en el líquido cefalorraquídeo (LCR) del neonato. Este nutrimento es obtenido por los tejidos en desarrollo mediante receptores que reconocen a la transferrina que lo transporta y que se encuentran situados en las células endoteliales de los vasos sanguíneos capilares. El hierro actúa en las células como cofactor de diversas

enzimas, como las hidroxilasas, relacionadas con la síntesis de los neurotransmisores, que en el cerebro en desarrollo tienen un papel funcional trófico diferente del que tienen en el cerebro maduro,^{24,25} como se verá más adelante. El hierro participa también en sistemas enzimáticos para la síntesis del DNA; en las mitocondrias es importante en el transporte de electrones, en la producción de energía.^{26,27} Entre los 4 y 6 meses posnatales se recomienda administrar al lactante suplementos de hierro para mantener un nivel adecuado de oxígeno transportado a los tejidos por los glóbulos rojos y estimular el crecimiento tisular y orgánico en ese periodo del desarrollo, en particular el del tejido cerebral y del sistema nervioso en general, ya que un porcentaje alto del hierro disponible se utiliza en la formación de la mielina.²⁸

La deficiencia en hierro repercute en forma importante en las funciones en las que participa y puede ocasionar trastornos en la mielinización de las fibras nerviosas, a nivel tanto central como periférico, lo que disminuye su velocidad de conducción y altera los potenciales sensoriales evocados,²⁹ así como en el desarrollo cognoscitivo, cuando no se administra complementariamente en periodos de crecimiento rápido. Afecta también la neurotransmisión dopaminérgica y glutamatergica cerebral con un efecto en el desarrollo motivacional, perceptivo y la memoria. Las deficiencias clínicas marcadas del hierro *in utero* pueden tener secuelas irreversibles en el crecimiento y desarrollo del feto. La deficiencia materna de hierro no se limita a prematuridad o a un bajo crecimiento fetal, sino que repercute también en la vida posterior en un funcionamiento neurológico anormal.

El hierro, la vitamina A y el yodo son nutrimentos de gran importancia durante la gestación, desarrollo y crecimiento posnatales, y deben ser provistos desde antes de la concepción y durante el embarazo (*ver* el Cuadro 2.1). El cretinismo o deficiencia hipotiroidea de origen prenatal cuya causa puede ser la deficiencia en yodo, tiene una muy alta frecuencia, ya que este elemento es esencial en la formación de la hormona tiroidea. La ingesta diaria de yodo menor a 25 microgramos (μg) puede provocar trastornos del desarrollo tiroideo (normal de 80 a 150 $\mu\text{g}/\text{día}$). La administración adecuada de yodo y selenio en la etapa preconcepcional y periconcepcional representa la mejor prevención contra el desarrollo de deficiencia tiroidea en el feto y el cretinismo endémico que afecta gravemente el desarrollo cerebral y de otros tejidos.

Colina

La *colina* es otro nutrimento esencial importante en el desarrollo cerebral y funcionamiento celular normal. Al fosforilarse se convierte en fosfatidilcolina o lecitina. Es un componente clave de los fosfolípidos de las membranas celulares y de la esfingomieliina. Una fracción de la colina es acetilada y convertida en un importante neurotransmisor cerebral, la acetilcolina. Este nutrimento interactúa con el folato y con la metionina como compuestos donadores de metilos importantes en el metabolismo del DNA y en la formación de adenosil metionina (S-Adenosil metionina, SAM), que es un donador universal de estos grupos. La deficiencia en colina puede llevar al desarrollo de hígado

graso y daño muscular. El requerimiento diario es de 0.5 g/día. La leche humana es rica en colina. El SAM es también una fuente endógena de colina. La ingesta de colina durante el embarazo es especialmente importante ya que participa en el desarrollo cerebral fetal y mantiene niveles normales de homocisteína en el plasma materno, lo que contribuye, junto con el ácido fólico, a prevenir defectos en el recién nacido. La colina pasa a través de la placenta contra un gradiente de concentración. En el cerebro fetal y neonatal la colina se obtiene de manera eficiente de la circulación sanguínea.

Ácido fólico

El *suplemento moderado de ácido fólico* (300 a 400 µg/día) en el periodo periconcepcional disminuye el riesgo de graves defectos del cierre del tubo neural, como la espina bífida, la anencefalia y otros, ya que interactúa metabólicamente con la colina en la donación de grupos metilo, como ya se indicó. La deficiencia de estos dos compuestos, además, puede llevar a hipometilación del DNA con alteraciones en la transcripción de genes y en la estabilidad genómica.³⁰ Los cambios en la disponibilidad de nutrimentos que aportan grupos metilo, ácido fólico, metionina y colina pueden producir alteraciones marcadas en la expresión fenotípica del individuo.

Requerimiento de agua

Para un crecimiento fetal eficiente, se requiere una acumulación de cantidades significativas de agua que contribuye al transporte y difusión de los materiales nutritivos a través de los conjuntos celulares en los tejidos y órganos. Durante la gestación aumenta el *volumen de agua corporal*, sobre todo en la masa corporal libre de grasa, hacia el final hay un aumento de alrededor de 6 L por encima del volumen de agua pregestacional.³¹ En el feto humano el volumen es de aproximadamente 2.5 L (entre 70 y 90 % del peso corporal fetal). Si se incluye el contenido en la placenta y en el líquido amniótico, puede ser hasta de 5 L. Este volumen está regulado también por la permeabilidad placentaria al agua y se distribuye sobre todo en la circulación fetal y en el líquido amniótico, cuyo origen es el pulmón y orina fetales.

El control de la dinámica que regula el volumen de agua en la cavidad amniótica constituye un factor crítico, ya que su deficiencia puede provocar una disminución del contenido del líquido amniótico, problema conocido como oligohidramnios, que puede dañar de gravedad el crecimiento del feto. Cerca del término de la gestación el feto consume un promedio de 200 a 700 mL de agua al día, proveniente de la ingestión de líquido amniótico, es en esta etapa cuando se inicia el funcionamiento de los mecanismos fisiológicos de la sed y apetito. Experimentalmente se ha determinado que el flujo de líquidos de la circulación materna a través de la placenta para mantener la hidratación del feto es de 0.5 mL/min/kg de peso corporal. También existe un aporte endógeno de agua como producto de los procesos metabólicos fetales (agua metabólica).

Oligoelementos

Los llamados *oligoelementos* constituyen otro grupo de nutrimentos que, aunque se encuentran en el organismo en muy pequeñas cantidades, son de importancia básica en un sinnúmero de procesos metabólicos. Algunos de ellos, como el cobre (Cu), molibdeno (Mo), zinc (Zn) y selenio (Se), son nutrimentos indispensables para mantener la vida de la madre y del feto, y son parte importante de diversos procesos metabólicos y componentes esenciales de estructuras bioquímicas como los complejos enzimáticos. El selenio es un cofactor de la glutamato peroxidasa que participa en procesos antioxidativos. Los depósitos placentarios de selenio pueden mantener niveles constantes de este elemento en los tejidos fetales. El cobre es componente del grupo de metaloenzimas, del citocromo C y de la superóxido dismutasa, que participan en los procesos de respiración celular y de antioxidación (*ver* los Cuadros 2.2 y 2.3).

Cuadro 2.3. Oligoelementos

Hierro	Cobalto	Yodo
Cobre	Zinc	Selenio
Flúor	Cromo	Molibdeno
Manganeso		

Aquellos que sólo se necesitan en muy pequeñas cantidades (menos de 100 mg/día) se denominan oligoelementos, elementos traza o microminerales.

Fuente: Díaz A, Carlos L, Valeria V, Oscar H, Biolley H, Emma E. Ingesta dietaria de nutrientes críticos en embarazadas. Rev Chil Nutr [online]. 2005;32(3):225-31 [citado 2012-07-11].

Referencias

1. Cañedo L, García Cantú R, Hernández RJ. Magnetic field exposure during gestation: pineal and cerebral cortex serotonin in the rat. *Int J Devl Neurosci*. 2003;21:263-6.
2. Giorgianni MK. Nutrition and developing brain: nutrient priorities and measurement. *Am J Clin Nutr*. 2007;85 (suppl):614S-20S.
3. Giorgianni MK. Intrauterine growth and neurodevelopment. *J Pediatr*. 1998;133:3-5.
4. Hernández RJ. Effects of malnutrition and 6-hydroxydopamine on the early postnatal development of noradrenaline and serotonin content in the rat brain. *Biol Neonate*. 1976;30:181-6.
5. Chagoya G, Hernández RJ. L-tryptophan during gestation induces an increase in brain tryptophan-5-hydroxylase activity and serotonin synthesis. *Proc West Pharmacol Soc*. 1983;26:369-72.
6. Hernández RJ. Aminoácidos precursores en la nutrición temprana y su papel determinante en el desarrollo neuroquímico del cerebro. *Ciencia y Desarrollo*. 1987;XIII(73):69-82.
7. Manjarrez G, Chagoya G, Hernández RJ. Desnutrición intrauterina: I. L-triptófano, serotonina y aminoácidos plasmáticos en humanos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1988;45(11):729-44.
8. Limesand SW, Smith D, Rozance PJ, et al. Enhance insulin sensitivity in fetal sheep with placental insufficiency and intrauterine growth restriction (IUGR). 3rd International Congress of the Developmental Origins of Health and Disease. Toronto, Canada; Nov 16-20, 2005. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293(6):E1716-25.
9. Hay WW. Recent observations on the regulation of fetal metabolism by glucose. *J Physiol*. 2006;572:17-24.
10. Van Assche FA, De Prins F, Aerts L, et al. The endocrine pancreas in small-for-dates infants. *Br J Obstet Gynaecol*. 1977;84:751-3.
11. Stephens E, Thureen PJ, Goalstone ML, et al. Fetal hyperinsulinemia increases farnesylation of p21 Ras in fetal tissues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281:E217-23.
12. Manjarrez GG, Cisneros I, Herrera MR, et al. Prenatal impairment of brain serotonergic transmission in infants. *J Pediatr*. 2005;147(5):592-6.
13. Herrera R, Manjarrez G, Nishimura E, et al. Serotonin-related tryptophan in children with insulin-dependent diabetes. *Pediatr Neurol*. 2003;28(1):20-3.
14. Regnault TR, Friedman JE, Wilkening RB, Anthony RV, Hay WW Jr. Fetoplacental transport and utilization of amino acids in IUGR, a review. *Placenta*. 2005;26(suppl A):S52-S62.
15. Kim DH, Sarbassov DD, Ali SM, et al. mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the cell growth machinery. *Cell*. 2002;110(2):163-75.
16. Felig P, Lynch V. Starvation in human pregnancy: hypoglycemia, hypoinsulinemia and hyperketonemia. *Science*. 1970;170:990-2.
17. Herrera E, Ortega H, Alvino G, et al. Relationship between plasma fatty acid profile and antioxidant vitamins during normal pregnancy. *EJCN*. 2004;58:1231-8.
18. Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, et al. Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Human Dev*. 1980;4:121-9.
19. Innis SM. Dietary (n3) fatty acids and brain development. *J Nutr*. 2007;137:855-9.
20. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*. 2003;111(1):40-4.
21. Innis SM. Perinatal biochemistry and physiology of long chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr*. 2003;143(4 suppl):S1-8.
22. Cetin I, Alvino G, Cardelinochio M. Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition. *J Physiol*. 2009;587(14):3441-51.
23. Dallman PR. Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Ann Rev Nutr*. 1986;6:13-40.
24. Manjarrez G, Chagoya G, Hernández RJ. Desnutrición intrauterina: II. L-Triptófano-5-hidroxilasa y serotonina en el cerebro de rata. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1988;45(12):808-16.
25. Manjarrez G, Hernández RJ. Early nutritional changes modify the kinetics and phosphorylation capacity of tryptophan-5-hydroxylase. *Int J Dev Neurosci*. 1994;12(8):695-702.
26. Siddappa AJM, Rao RB, Wobken JD, et al. Developmental changes in the expression of iron regulatory proteins and iron transport proteins in the perinatal rat brain. *J Neurosci Res*. 2002;68:761-75.
27. Rao R, Tkac I, Townsend EL, et al. Perinatal iron deficiency alters the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *J Nutr*. 2003;133:3215-21.
28. Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr*. 2003;23:41-58.
29. Rocagliolo M, Garrido M, Peirano P, et al. Delayed maturation of auditory brainstem responses in iron-deficient anemic infants. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(3):683-90.
30. Zeisel SH, Niculescu MD. Perinatal choline influences brain structure and function. *Nutr Rev*. 2006;64(4):197-203.
31. Beall MH, Van den Wijngaard JPHM, Van Gemert MJC, et al. Amniotic fluid water dynamics. *Placenta*. 2007;28:816-23.

3. Aminoácidos y nutrición cerebral

■ Introducción

Durante la estructuración ontogénica del cerebro existe una etapa de expresión de diversos sistemas enzimáticos responsables de la biosíntesis de moléculas destinadas a la comunicación química entre las neuronas; estas moléculas especializadas son los neurotransmisores. La biosíntesis de dichas moléculas se inicia en el cerebro fetal en forma prematura; es decir, cuando todavía no se han integrado las comunicaciones interneuronales específicas o sinapsis.¹ La pregunta que se ha planteado es la siguiente: ¿qué hace un “neurotransmisor” en el cerebro fetal cuando todavía no hay neurotransmisión? Esto se convirtió en una importante hipótesis de trabajo.

Neurotransmisores

A continuación, nos referiremos someramente a algunos aspectos relacionados con la biosíntesis, durante el desarrollo, de un grupo de neurotransmisores denominados aminas biogénicas, como son la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), la norepinefrina (NE) y la dopamina (DA), tomando como modelo la 5-HT, que ha sido tema central de investigación.

Una de las características interesantes de las *aminas biogénicas*, desde el punto de vista neurobiológico y nutricional, es que se sintetizan a partir de aminoácidos que por ser esenciales son aportados al organismo en la dieta y tienen un papel primordial como “moléculas precursoras”. Ejemplos de ello son el L-triptófano (L-Trp), precursor de la 5-HT, la fenilalanina (Phe) y la tirosina (Tyr), precursores de la biosíntesis de dopamina y norepinefrina; se encuentra también la histidina (His), aminoácido precursor de la histamina.

Como es sabido, estos grupos de aminoácidos no sólo sirven como precursores de la síntesis de los neurotransmisores, también participan en otros esquemas metabólicos, como las síntesis de péptidos, de proteínas, de vitaminas como la niacina, en el caso del L-Trp, o de pigmentos cutáneos, como en el caso de la Tyr. Así, pues, este conjunto de aminoácidos esenciales constituye un factor importante en

la nutrición temprana, para un desarrollo neuroquímico normal y para el mantenimiento del metabolismo de neurotransmisores, tanto a nivel cerebral como del sistema nervioso periférico.

Los estudios experimentales que han proporcionado información sobre su papel como precursores son recientes, y los aspectos sobre algunos mecanismos involucrados en su transporte a partir de la circulación sanguínea al cerebro, de su captura por neuronas específicas o de su unión a macromoléculas están en estudio. La mayoría de las investigaciones se han realizado en animales de laboratorio y casi no existen estudios sistemáticos sobre sus vías metabólicas en el cerebro humano.

Los autores de este libro han desarrollado en su laboratorio un proyecto en el que la información obtenida en experimentación animal ha permitido plantear estudios, no invasivos, para conocer mejor en humanos el impacto de la nutrición pre- y perinatal, en el metabolismo de estos neurotransmisores cerebrales. Tales estudios conciernen principalmente al metabolismo de la serotonina en etapas tempranas del neurodesarrollo y se han complementado con experimentos en el cerebro animal sobre parámetros relacionados no determinables, por razones obvias, en el cerebro humano.

Hay otro grupo de aminoácidos plasmáticos importantes en el desarrollo cerebral humano que, a diferencia de los anteriores, no actúan como precursores de neurotransmisores. No obstante, se sabe que durante el neurodesarrollo pueden sufrir alteraciones en su metabolismo, que dan origen a diversos cuadros clínicos con manifestaciones neurológicas. En fin, otra importante serie de aminoácidos tiene por sí misma propiedades de neurotransmisores, como los ácidos glutámico y aspártico, glicina, ácido γ -amino butírico, taurina y otros. No se hará referencia a este grupo, pues sale del alcance de este trabajo.

En general, el cerebro es poco permeable a ciertas sustancias. El comportamiento de las membranas vasculares y celulares que conforman la llamada barrera hematoencefálica (BHE) le proporciona características funcionales selectivas para el paso rápido de algunas moléculas necesarias para el metabolismo energético cerebral, y limita parcial o totalmente el paso de otras. Esto implica un mecanismo regulador conformado por sistemas de transporte activo, dependiente de energía, saturables y específicos.

En el caso de los aminoácidos esenciales para el buen funcionamiento cerebral, como los precursores de la síntesis de neurotransmisores, algunos comparten sistemas de transporte activo, como es el caso de un grupo de aminoácidos como la Phe, la Tyr, leucina (Leu), isoleucina (Ile), valina (Val) y el L-triptófano (L-Trp). Se sabe que en el cerebro el L-Trp, precursor de la síntesis de 5-HT, compite con los anteriores por el mismo sitio de transporte para pasar al cerebro.^{2,3} Esta competencia entre diferentes grupos de aminoácidos para su transporte al cerebro parece ser un mecanismo regulador que se puede romper cuando alguno de los grupos predomina en la sangre e impide el transporte de otros, favoreciendo así estados anormales. Existe también un transporte activo de aminoácidos en dirección opuesta, es decir, del cerebro a la circulación periférica.⁴ Se ha observado que compuestos

que inhiben el metabolismo energético, como el cianuro, malonato o dinitrofenol, inhiben también el transporte de aminoácidos al cerebro.

Es interesante hacer notar que moléculas de neurotransmisores, cuya única diferencia estructural con su aminoácido precursor es la descarboxilación y un grupo amino agregado, no son reconocidos por los sistemas de transporte; por lo tanto, es el precursor el que debe estar disponible, primero como nutrimento en la dieta, ya que se trata de aminoácidos esenciales, y luego, ya en la circulación sanguínea pasan al cerebro para que en las neuronas correspondientes se sintetice el neurotransmisor (ver la Figura 4.3, Capítulo 4).

La BHE presenta diversas características funcionales en diferentes periodos del desarrollo.⁵ Su permeabilidad a los aminoácidos está en razón inversa con la edad. La cinética de transporte cambia con la edad a expensas de un aumento en el número de los sitios de transporte celulares, sin cambios en la afinidad.⁵ Los mecanismos bioquímicos de transporte de aminoácidos a través de la membrana celular no están, en general, bien establecidos. Meister⁶ propuso la participación de 8-glutamil-cisteinil-glicina. Se propone que este aminoácido reacciona con el glutatión para formar 8-glutamil-aminoácido y el residuo cisteinil-glicina. El primero entra a la célula y libera al aminoácido, con formación de 5-oxoprolina. En el proceso participa un sistema de peptidasas.

Un defecto en el transporte de aminoácidos hacia el interior de las células puede ocasionar trastornos de la función cerebral, como es el caso de la enfermedad de Hartnup, en la que está alterado el transporte del L-Trp a los tejidos, lo que genera una deficiencia en la síntesis de niacina.

Se sabe que uno de los mecanismos para neutralizar el efecto neurotóxico del amoniaco (NH_4^+ , ion amonio), producto del catabolismo proteico, es la formación del glutamato, por transaminación. Este es un mecanismo muy activo en el hígado, que cuando falla aumenta la concentración de NH_4^+ cerebral, el que, en condiciones normales, debe ser transformado en glutamina, a partir de glutamato. Dicho aumento del amoniaco puede ser causante de disfunción cerebral y coma.

Por otro lado, la hiperglicinemia tiene su causa en un defecto en la enzima propionil CoA-carboxilasa y origina estados convulsivos y de retraso mental. En el Cuadro 3.1 se ejemplifican otras alteraciones del transporte de aminoácidos con secuelas neurológicas.

Entre los trastornos de aminoácidos aromáticos, el más conocido es la *fenilcetonuria*. La transformación de la Phe en Tyr está bloqueada en el hepatocito por defecto de la hidroxilasa específica. Esto ocasiona la acumulación de la Phe, que debe ser transformada por otras vías metabólicas con aumento de catabolitos con actividad neurotóxica, como el ácido fenilpirúvico, el fenilacético, la feniletilamina, etc. El daño cerebral es grave en etapas tempranas del desarrollo, lo que ocasiona severo retraso mental, convulsiones y alteraciones conductuales.

Cuadro 3.1.

Alteraciones del transporte de aminoácidos y algunas secuelas neurológicas^{3,7}

Aminoacidopatías	Síntomas
Hiperglicinemia	Retraso mental Convulsiones
Histidinemia	Retraso mental ligero Convulsiones Ataxia
Cetoaciduria (entidad asociada con leucina, isoleucina, valina y aloisoleucina)	Convulsiones Retraso Espasticidad
Hiperlisinemia	Retraso mental Convulsiones Baja talla
Homocistinuria	Infartos cerebrales Retraso mental Convulsiones Paraplejia
Citrulinemia (hiperamoniemia)	Vómito Irritabilidad Convulsiones Retraso mental
Cistionuria	Retraso mental moderado
Argininosuccinia (aciduria, hiperamoniemia)	Retraso mental Convulsiones Coma (NH ₄ ⁺ posprandial)
Hiperprolinemia	Retraso mental Sordera Convulsiones fotosensibles
Argininemia (hiperamoniemia)	Retraso mental Espasmos Convulsiones

Desnutrición y serotonina cerebral

Como ya se comentó, la desnutrición, durante las primeras etapas del desarrollo pre- y posnatal, produce una serie de alteraciones inespecíficas en el cerebro en desarrollo y en el cerebro adulto, en animales de experimentación. La búsqueda de alteraciones sobre sistemas cerebrales más específicos causadas por la desnutrición temprana ha sido el punto de partida hacia la mejor comprensión de sus posibles repercusiones funcionales. Ya existen evidencias experimentales de la alteración de un sistema neuronal específico en el cerebro de ratas desnutridas durante el

desarrollo, se trata del sistema serotoninérgico. Con base en resultados experimentales, se sabe que la serotonina interviene en diversas funciones importantes en el sistema nervioso central (SNC), en animales y humanos, tanto a nivel celular (sináptico) como a nivel de las funciones integrales del cerebro.

Como neurotransmisor, en el cerebro adulto, la serotonina puede regular la actividad de otros grupos neuronales que contienen receptores específicos a ella. Las neuronas serotoninérgicas inervan diversas áreas importantes del SNC, a través del haz mediano del cerebro anterior, y proporcionan una regulación importante de las respuestas de la corteza cerebral, por medio del control de los niveles de ganancia o excitación de neuronas corticales. La influencia, pues, del sistema neuronal serotoninérgico se extiende también a otras regiones importantes, como el sistema límbico, el cuerpo estriado, el hipocampo y el hipotálamo y también inervan la corteza cerebelosa. Los grupos neuronales serotoninérgicos del rafe posterior envían, además, axones a diversos niveles de la médula espinal. La serotonina desempeña una función en el equilibrio del sodio y del potasio, importantes en la función neuronal normal.^{1,8-12} En la función integrativa del cerebro, la serotonina participa en la regulación de impulsos nociceptivos,¹³⁻¹⁶ de los ciclos de sueño-vigilia^{17,18} y de la liberación de hormonas hipofisarias.¹⁹ Durante el desarrollo prenatal, parece tener un importante papel en el crecimiento y en la diferenciación neuronal.²⁰⁻²⁵ También se ha descrito su relación con diferentes aspectos de la conducta afectiva, emocional y sexual,²⁶⁻³⁰ en la termorregulación,³⁰⁻³² en patrones de conducta de control temporal,³³ así como en la conducta alimentaria.^{34,35}

Las investigaciones indican que la disponibilidad, a través de la dieta, del aminoácido esencial L-triptófano (L-Trp) durante el periodo gestacional es importante para el desarrollo cerebral. Esta molécula precursora parece regular la biosíntesis de su derivado final funcional, el neurotransmisor serotonina, no sólo en el adulto sino también en el cerebro en desarrollo,¹ lo que tiene fundamento en un aumento paralelo en el contenido de la serotonina cerebral y de la actividad de la enzima limitante triptófano-5-hidroxilasa (T5-H), en el cerebro de animales en desarrollo tratados con L-Trp durante la gestación. Es interesante que la administración del aminoácido L-Trp a hembras gestantes induzca un aumento en la actividad de la T5-H cerebral, tanto en la madre como en el feto, lo que indica una activación de la síntesis de la serotonina. Esta observación permitió saber que el cerebro fetal también la sintetiza y buscar qué papel podría tener a esta edad tan temprana.³⁶

El estímulo temprano sobre células serotoninérgicas en diferenciación puede influir también en la respuesta observada posnatalmente sobre la síntesis de la 5-HT. Es posible que se asocie un aumento en la liberación y el recambio de 5-HT, puesto que el contenido de su catabolito, el ácido 5-hidroxiindol-acético (5-HIAA), parece estar también elevado, lo que refleja un aumento en la actividad neuronal serotoninérgica desde etapas tempranas del desarrollo cerebral, cuya relevancia funcional está en proceso de estudio (*ver* el Capítulo 9). Sin embargo, no puede descartarse un efecto de la administración temprana de L-Trp en otros sistemas de neurotransmisores. Smith *et al.*,³⁷ reportaron un efecto de la administración aguda

de L-Trp, no sólo en la cantidad de 5-HT cerebral, sino también en los aminoácidos aspártico, glutámico y glicina.

Un aspecto importante es que la administración temprana de un nutrimento, el L-Trp, ocasiona una respuesta posnatal secundaria a cambios en la maquinaria biosintética de la 5-HT. Es bien conocido que, en el cerebro adulto, la T5-H cerebral tiene baja afinidad para el Trp, lo que representa una limitación de la síntesis de 5-HT. Sin embargo, la administración temprana prenatal de L-Trp puede modificar la afinidad de la enzima por su sustrato, lo que da como resultado un aumento en la velocidad de síntesis. Un estudio de las constantes cinéticas de la T5-H antes y después del tratamiento con L-Trp ha proporcionado información acerca de este punto³⁸ (ver el Capítulo 7). Zeisel *et al.*,³⁹ han mostrado que el ayuno en ratas jóvenes induce concentraciones elevadas de L-Trp sérico y eleva la relación L-Trp/aminoácidos neutros (AAN) en el plasma; esto, junto con un aumento de L-Trp y 5-HIAA cerebral, sugiere también un papel regulador del L-Trp de la dieta sobre la síntesis de 5-HT cerebral durante el periodo de desarrollo.

Referencias

1. Hernández RJ, Chagoya G. Brain serotonin synthesis and Na⁺/K⁺-ATPase activity are increased posnatally after prenatal administration of L-tryptophan. *Brain Res.* 1986;390(2):221-6.
2. Guroff G, Udenfriend S. The failure of insulin to effect the transport of tyrosine in the isolated rat diaphragm. *Biochim Biophys Acta.* 1961;46:386-7.
3. Guroff G, Udenfriend S. Studies on aromatic amino acid uptake by rat brain in vivo. *J Biol Chem.* 1962;237:803-6.
4. Lajtha A. Amino acid transport in the brain in vivo and in vitro. En: Wolstenholme GEW, Fitzsimons DW (ed). *Aromatic amino acids in the brain.* Amsterdam: Elsevier; 1974: p. 25-41.
5. Oldendorf WH. Brain uptake of radiolabeled amino acids, amines and hexoses after arterial injection. *Am J Physiol.* 1971;221:1629-39.
6. Meister A. On the enzymology of amino acid transport. *Science.* 1973;180(4081):33-9.
7. Martín-Hernández I. Una aproximación a los desórdenes hereditarios del ciclo de la urea en el hombre. *Rev Biomed.* 2005;16:193-206.
8. Hernández RJ. Na⁺, K⁺-ATPase activity in the brain cortex of rats ontogenically malnourished and treated with serotonin precursors. *Brain Res.* 1979;162(2):348-52.
9. Hernández RJ. Effects of malnutrition and quipazine on rat cerebral cortex ATPase activity during development. *Dev Neurosci.* 1980;3:277-82.
10. Hernández RJ. A serotonin agonist-antagonist reversible effect on Na⁺, K⁺-ATPase activity in the developing and adult rat brain. *Dev Neurosci.* 1982;5:326-31.
11. Hernández RJ. Brain Na⁺, K⁺-ATPase activity possibly regulated by a specific serotonin receptor. *Brain Res.* 1987;408(1-2):399-402.
12. Yoshimura K. Activation of Na⁺, K⁺ activated ATPase in rat brain by catecholamine. *J Biochem (Tokyo).* 1973;74:389-91.
13. Messing RB, Lytle LD. Serotonin containing neurons: Their possible role in pain and analgesia. *Pain.* 1977;4(1):1-21.
14. Radic M, Yu HH. Effects of 5-hydroxytryptamine and bradykinin in cat dorsal horn neurons activated by noxious stimuli. *Brain Res.* 1976;111(1):197-203.
15. Akii H, Mayer DJ. Antagonism of stimulation produced analgesia by p-CPA, a serotonin synthesis inhibitor. *Brain Res.* 1972;44(2):692-7.
16. Yaksh TL. Direct evidence that spinal serotonin and nor-adrenaline terminals mediate the spinal anti nociceptive effects of morphine in the periaqueductal gray. *Brain Res.* 1979;160(1):180-5.
17. Jouvet M. Biogenic amines and the state of sleep. *Science.* 1969;163(3862):32-41.
18. Jouvet M. Serotonin and sleep in the cat. En: Barchas J, Usdin E (ed). *Serotonin and behavior.* New York: Academic Press; 1973: p. 385-400.
19. Van de Kar LD, Lorens SA. Differential serotonergic innervation of individual hypothalamic nuclei and other

- forebrain regions by the dorsal and medial midbrain raphe nuclei. *Brain Res.* 1979;162(1):45-54.
20. Lauder JM. Hormonal and humoral influences on brain development. *Psychoneuroendocrinology.* 1983;8(2):121-55.
 21. Lauder JM, Wallas JA, Krebs H, Petrusz P. Serotonin as a timing mechanism in neuroembryogenesis. En: Brambilla F, Racagni G, DeWied D (ed). *Progress in Psychoneuroendocrinology.* Amsterdam, New York: Elsevier/North Holland Biomedical Press; 1980: p. 539-55.
 22. Hernández RJ. Early experimental influences on serotonin pathways during brain development. En: Lauder JM (ed). *Molecular aspects of development and aging of the nervous system.* New York: Plenum Press; 1990: p. 261-7.
 23. Mercado R, Hernández RJ. A molecular recognizing system of serotonin in rat fetal axonal growth cones: Uptake and high affinity binding. *Brain Res Dev Brain Res.* 1992;69(1):133-7.
 24. Mercado R, Hernández RJ. Biochemical properties of Na⁺/K⁺-ATPase in axonal growth cone particles isolated from fetal rat brain. *Int J Dev Neurosci.* 1994;12(5):485-9.
 25. Mercado R, Floran B, Hernández RJ. Regulated release of serotonin from axonal growth cones isolated from the fetal rat brain. *Neurochem Int.* 1998;32(1):103-6.
 26. Schildkraut JJ, Kety SA. Biogenic amines and emotion. *Science.* 1967;156(3771):21-37.
 27. Barchas JD, Akil H, Elliott GR, et al. Behavioral neurochemistry: Neuroregulators and behavioral states. *Science.* 1978;200(4344):964-73.
 28. Van Praag HM, De Haan S. Central serotonin metabolism and frequency of depression. *Psychiatry Res.* 1979;1(3):219-24.
 29. Shillito EE. The effect of p-chlorophenylalanine on social interaction of male rats. *Br J Pharmacol.* 1969;36(1):193P-4P.
 30. Myers RD. *Serotonin and behavior.* New York: Academic Press; 1973.
 31. Green AR, Grahame-Smith DG. Effects of drugs on the processes regulating the functional activity of brain 5-hydroxytryptamine. *Nature.* 1976;260(5551):487-91.
 32. Goodrich C, Choy M. Body temperature and 5-hydroxytryptamine during early postnatal maturation in mice. *Dev Psychobiol.* 1978;11(6):531-40.
 33. Oscós A, Hernández RJ. Gestational malnutrition and drugs affecting brain serotonin: Effects on temporal control behavior. *Behav Neural Biol.* 1982;34(4):358-71.
 34. Díaz VM, Chagoya G, Hernández RJ. Chronic elevation of brain serotonin during development and feeding behaviour in rats. En: *The 8th Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience, Florida;* 1990.
 35. Shor-Posner G, Grinker AJ, Marinescu C, et al. Hypothalamic serotonin in the control of meal patterns and macronutrients selection. *Brain Res Bull.* 1986;17(5):663-71.
 36. Chagoya G, Hernández RJ. L-tryptophan during gestation induces an increase in brain tryptophan-5-hydroxylase activity and serotonin synthesis. *Proc West Pharmacol Soc.* 1983;26:369-72.
 37. Smith JE, Lane JD, Shea PA, McBride WJ. Neurochemical changes following the administration of precursor of biogenic amines. *Life Sci.* 1977;21(3):301-6.
 38. Manjarrez GG, Chagoya GG, Hernández RJ. Early nutritional changes modify the kinetics and phosphorylation capacity of tryptophan-5-hydroxylase. *Int J Dev Neurosci.* 1994;12(8):695-702.
 39. Zeisel SH, Mauron CH, Watkins CJ, Wurtman RJ. Developmental changes in brain indoles, serum tryptophan and other serum neutral amino acids in the rat. *Brain Res.* 1981;227(4):551-64.

4. Sistema serotoninérgico cerebral y nutrición

El interés de este trabajo, como ya se mencionó, se ha centrado en la participación de la nutrición, en particular de algunos nutrimentos en el desarrollo de parámetros cerebrales más concretos y, sobre todo, que estén involucrados en las funciones neuronal y cerebral. Con ello se hace referencia a sistemas de neurotransmisión cerebral regulados por núcleos neuronales específicos que tienen una característica común que los hace idóneos como sujetos del estudio de las relaciones entre nutrición y neurotransmisión cerebral. Esto con base en que para iniciar su biosíntesis se necesita una molécula precursora que es siempre un aminoácido esencial que, por definición, debe ser aportado por las proteínas de los alimentos. Este hecho tan sencillo permitió plantear una importante hipótesis inicial: las modificaciones tempranas de la nutrición durante el desarrollo alteran la disponibilidad de los aminoácidos precursores, nutrimentos esenciales que son los que proporcionan la materia prima para la síntesis de neurotransmisores específicos en el cerebro.

Así, se podía pensar que al modificar experimentalmente en la dieta la disponibilidad de aminoácidos esenciales como la L-tirosina y la L-fenilalanina, precursores en la síntesis de neurotransmisores como la norepinefrina (NE) y la dopamina (DA), y el L-triptófano (L-Trp), indispensable para la fabricación de otro neurotransmisor, la serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT), o bien la histidina (His), en el caso de la histamina, se podría influir en las vías metabólicas de la síntesis del neurotransmisor correspondiente en el cerebro.

A continuación, se hace referencia principalmente a los resultados obtenidos en investigaciones con uno de los sistemas de neurotransmisión cerebral con el que los autores de este libro han puesto a prueba la hipótesis mencionada, es decir, el sistema de neuronas serotoninérgicas cerebrales y su neurotransmisor, la serotonina o 5-hidroxitriptamina.

En los mamíferos el sistema serotoninérgico cerebral está formado por neuronas situadas en los llamados núcleos del rafe, localizados en el tallo cerebral (Figura 4.1).^{1,2} Sus prolongaciones axónicas forman sinapsis características de las vías serotoninérgicas e inervan diversas áreas del encéfalo y de la médula espinal a través de la síntesis y liberación de un neurotransmisor específico, la serotonina (Figura. 4.2), que también actúa como neuromodulador.³⁻⁹ Takahashi *et al.*,⁵ y

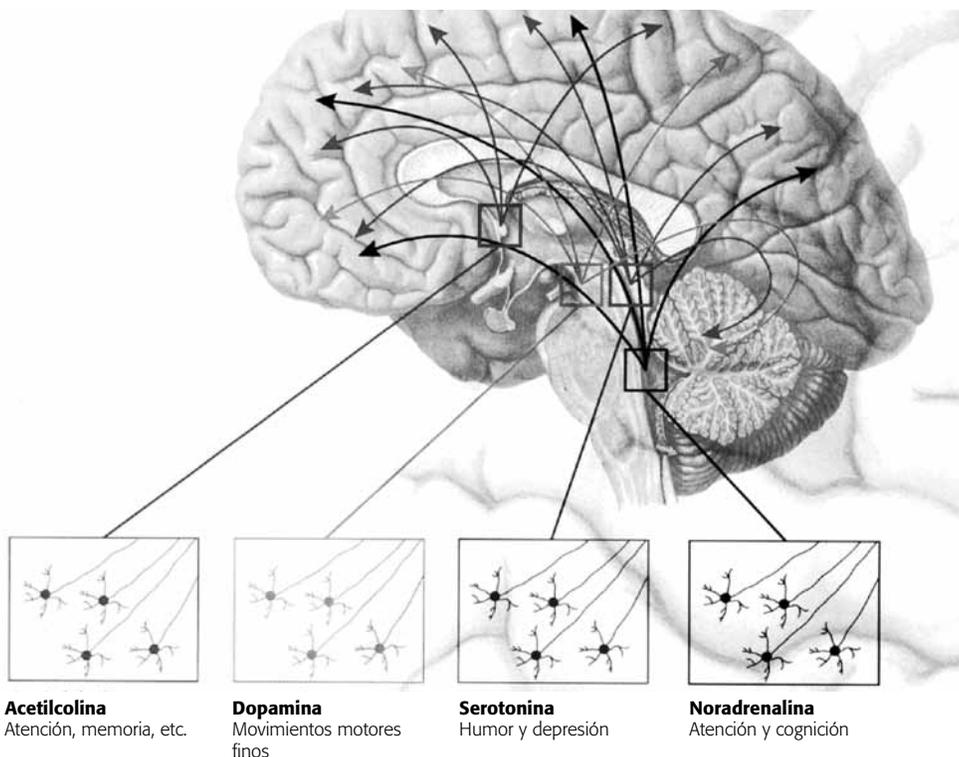


Figura 4.1.

Esquema de las vías serotoninérgicas en un corte sagital del cerebro humano. En gris fuerte se muestra la localización de los núcleos serotoninérgicos en el tallo cerebral. Las líneas representan grupos de axones que inervan diversas áreas del cerebro, cerebelo y médula espinal.

Olson *et al.*, describieron, en humanos, la existencia y distribución de un sistema de neuronas serotoninérgicas en el tallo cerebral desde la etapa fetal, a partir de las 15 a 27 semanas de gestación.¹⁰ También en el cerebro de la rata se han observado la actividad y función de este sistema,^{11,12} a partir del nacimiento y en la etapa prenatal.¹³⁻¹⁵ Es importante insistir en que el L-Trp es un nutrimento cuya fuente son las proteínas de la dieta, y el aminoácido precursor indispensable en la síntesis de la serotonina por las neuronas serotoninérgicas cerebrales.^{12,16-19}

La vía biosintética de la serotonina cerebral se inicia cuando el aminoácido precursor, L-Trp, se encuentra disponible en el plasma, en dos diferentes fracciones, una libre y la otra unida a la albúmina (Figura 4.3; *ver también* la Figura 5.1 del Capítulo 5). La fracción libre del aminoácido es la que es transportada a través de la barrera hematoencefálica (BHE) y, una vez en el tejido cerebral, el L-Trp es captado por las neuronas serotoninérgicas y transformado en 5-hidroxitriptófano (5-HTP), por acción de la enzima triptófano-5-hidroxilasa (T-5H); esta reacción

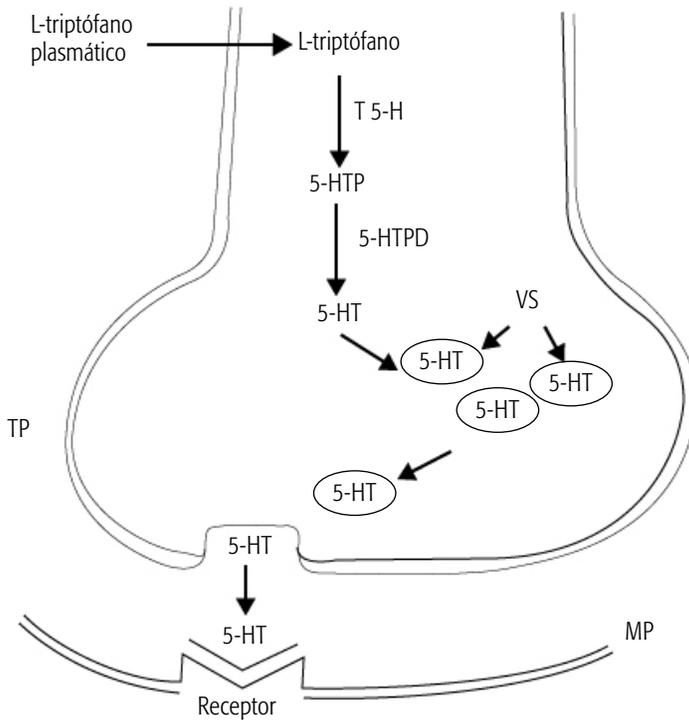


Figura 4.2.

Esquema de una sinapsis serotoninérgica.

(TP, terminal presináptica; MP, membrana postsináptica; VS, vesícula sináptica; T5-H, triptófano-5-hidroxilasa; 5-HTP, 5-hidroxitriptófano; 5-HTPD, 5-hidroxitriptófano descarboxilasa; 5-HT, serotonina.)

química es considerada el paso limitante en la biosíntesis de la 5-HT.²⁰ En seguida el 5-HTP es descarboxilado a 5-HT, que es el neurotransmisor activo, por la acción de la enzima 5-hidroxitriptófano descarboxilasa (5-HTPD) o descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos, que tiene como cofactor importante una vitamina, el piridoxal. El ácido 5-hidroxiindol-acético (5-HIAA) es el catabolito final de esta vía metabólica, resultado de la acción de la enzima monoaminoxidasa A (MAOA) sobre la serotonina que, en esta forma, queda inactiva.^{19,21-23}

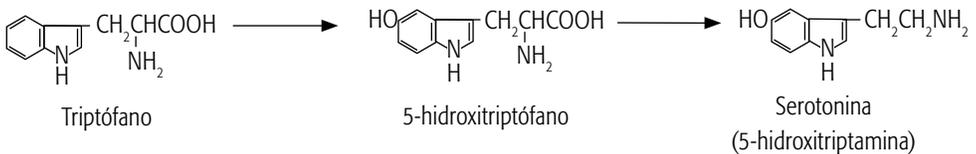


Figura. 4.3.

Biosíntesis de la serotonina.

El L-Trp es un aminoácido que interviene en diferentes rutas metabólicas, y sólo una mínima fracción se utiliza para la biosíntesis de la 5-HT cerebral.^{17,24} La fracción plasmática de L-Trp libre es la única que tiene una participación activa en la síntesis de 5-HT cerebral, ya que, como se mencionó, es esta fracción la que atraviesa la BHE,²² y así pasa al cerebro. Un factor que controla la llegada del L-Trp al cerebro es la competencia de éste con otros cinco aminoácidos neutros (AAN), por los sistemas transportadores, para pasar a través de la BHE; estos aminoácidos son leucina (Leu), isoleucina (Ile), valina (Val), fenilalanina (Phe) y tirosina (Tyr).²⁵⁻²⁷

Otro mecanismo regulador en estudio es la dinámica de unión del L-Trp a la albúmina plasmática²⁸ (ver el Capítulo 5), ya que de una mayor unión del L-Trp a esta proteína parece depender que la fracción libre del aminoácido disminuya, o viceversa; a menor unión, habrá un aumento en la fracción plasmática libre y, por lo tanto, mayor disponibilidad de este precursor para pasar al cerebro y activar la síntesis del neurotransmisor, serotonina.²⁹

La hidroxilación del L-Trp por la T-5H se ha considerado el paso limitante en la síntesis de 5-HT.^{20,21,30,31} El cofactor de la enzima T-5H es la pteridina, por lo que su presencia es de suma importancia para que se lleve a cabo la síntesis de la 5-HT,³² así como la disponibilidad de oxígeno molecular, que es el segundo sustrato de la T-5H.²¹ Por otro lado, a pesar de no ser el paso limitante, la 5-HTPD requiere de la presencia de otro nutrimento, la *piridoxina*, que como fosfato de piridoxal actúa como coenzima,^{19,33,34} por lo que una deficiencia de vitamina B₆ podría modificar considerablemente los niveles de la 5-HT cerebral, como veremos en el Capítulo 13. La desaminación oxidativa es la principal vía catabólica y de inactivación de la serotonina en los mamíferos. Como se muestra en la Figura 4.4, la 5-HT es convertida a 5-hidroxiindolacetaldehído, por acción de la MAOA, el que a su vez se cataboliza a 5-HIAA, por acción de la aldehído deshidrogenasa.

La actividad funcional de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) en el cerebro está controlada por los siguientes factores:

1. La biodisponibilidad del aminoácido L-Trp para activar la T-5H
2. La regulación de la cantidad de 5-HT disponible para su liberación a través de la actividad intraneuronal de la monoaminoxidasa y de su almacenamiento en vesículas
3. La sensibilidad de los receptores específicos postsinápticos y presinápticos
4. La recaptación de la 5-HT en la terminal presináptica, por los transportadores específicos
5. La regulación de la respuesta neuronal postsináptica, por medio de la influencia serotoninérgica en otros sistemas neuronales que emplean otros neurotransmisores, tales como el dopaminérgico, el GABAérgico y el glutamatérgico.

Los animales portadores de una alteración inducida experimentalmente en la biosíntesis del neurotransmisor cerebral durante el desarrollo pre- y posnatal también fueron sometidos a pruebas de conducta con el objeto de obtener información acerca de la correlación funcional de las modificaciones provocadas en el sistema serotoninérgico (ver el Capítulo 11), y a pruebas electrofisiológicas de actividad

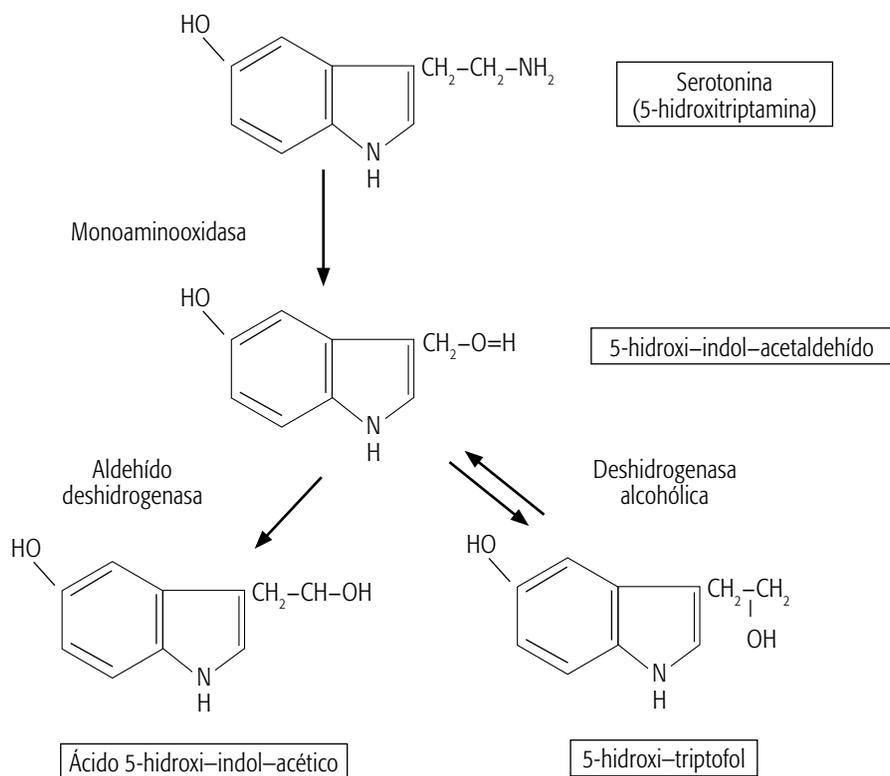


Figura. 4.4.
Biotransformación de la serotonina.

cortical sensorial (*ver* el Capítulo 8). A pesar de la capacidad de los animales normales para seleccionar una dieta nutricionalmente equilibrada, que se ha demostrado en repetidas ocasiones, los mecanismos neurofisiológicos específicos de este comportamiento aún no están claros.

Recientemente se ha sugerido la participación del sistema serotoninérgico en la regulación de la conducta alimentaria.³⁵⁻⁴⁰ Esto es interesante pues plantea la posibilidad de obtener un medio experimental para probar si las alteraciones serotoninérgicas inducidas en el cerebro de ratas sometidas ontogénicamente a estrés nutricional tienen relevancia funcional. Así, en los capítulos subsiguientes expondremos los efectos de la elevación crónica de la serotonina cerebral por desnutrición ontogénica que, efectivamente, inducen un patrón anormal de conducta alimentaria y de la respuesta de la corteza cerebral auditiva.

Referencias

1. Dahlstrom A, Fuxe K. Evidence for the existence of monoamine containing neurons in the central nervous system. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1964(suppl 232):1-55.
2. Steinbusch HWM. Distribution of serotonin-immunoreactivity in the central nervous system of the rat-cell bodies and terminals. *Neuroscience.* 1981;6(4):557-618.
3. Nieouillon A. Aspects neurochimiques de la communication interneuronal. *J Physiol.* 1986;81:88-109.
4. Agdhajanian GK. Influence of drugs on the firing of serotonin containing neurons in brain. *Fed Proc.* 1972;31(1):91-6.
5. Takahashi H, Nakashima S, Onam E, et al. Distribution of serotonin-containing cell bodies in the brainstem of the human fetus determined with immunohistochemistry using antiserotonin serum. *Brain Dev.* 1986;8(4):355-65.
6. Modigh K. Functional aspects of 5-hydroxytryptamine turnover in the central nervous system. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1974;403:1-56.
7. Bloom FE, Hoffer, BJ, Siggins GR, et al. Effect of serotonin on central neurons microiontophoretic administration. *Fed Proc.* 1972;31(1):97-106.
8. Costa E. The role of serotonin in neurobiology. *Int Rev Neurobiol.* 1960;2:175-227.
9. Beaudet A, Descarries L. The fine structure of central serotonin neurons. *J Physiol (Paris).* 1981;77(2-3):193-203.
10. Olson L, Boreus LD, Seiger A. Histochemical demonstration and mapping of 5-hydroxytryptamine and catecholamine containing neuron systems in the human fetal brain. *Z Anat Entwickl Gesch.* 1973;139(3):259-82.
11. Lidov HGW, Molliver ME. Immunohistochemical study of the developmental of serotonergic neurons in the rat CNS. *Brain Res Bull.* 1982;9(1-6):559-604.
12. Hernández RJ, Chagoya G. Brain serotonin synthesis and Na⁺/K⁺-ATPase activity are increased postnatally after prenatal administration of L-tryptophan. *Brain Res.* 1986;390(2):221-6.
13. Manjarrez GG, Chagoya G, Hernández RJ. Perinatal brain serotonin in rats malnourished in utero. *Biol Neonate.* 1988;54(4):232-40.
14. Manjarrez GG, Chagoya G, Hernández RJ. Desnutrición intrauterina: II. L- triptófano-5-hidroxilasa y serotonina en el cerebro de rata. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1988;45(12):808-16.
15. Manjarrez GG, Hernández RJ. Early nutritional changes modify the kinetics and phosphorylation capacity of tryptophan-5-hydroxylase. *Int J Dev Neurosci.* 1994;12(8):695-702.
16. Chagoya G, Hernández RJ. L-tryptophan during gestation induces an increase in brain tryptophan-5-hydroxylase activity and serotonin synthesis. *Proc West Pharmacol Soc.* 1983;26:369-72.
17. Chávez I. Catecolaminas: conceptos actuales. México: Instituto Nacional de Cardiología, UAM-Xochimilco; 1981: p. 41-67.
18. Mercado R, Floran B, Hernández RJ. Regulated release of serotonin from axonal growth cones isolated from the fetal brain. *Neurochem Int.* 1988;32(1):103-6.
19. Garattini S, Valzelli L. Serotonin. Amsterdam: Elsevier Publishing; 1965: p. 27-52.
20. Jequier E, Robinson DS, Lovenberg W, Sjoerdsma A. Further studies on tryptophan hydroxylase in rat brain stem and beef pineal. *Biochem Pharmacol.* 1969;18(5):1071-81.
21. Hamon M, Glowinsky J. Regulation of serotonin synthesis. *Life Sci.* 1974;15(9):1533-48.
22. Tagliamonte A, Biggio G, Varquiu L, Gessa GL. Free tryptophan in serum controls brain tryptophan level and serotonin synthesis. *Life Sci.* 1973;12(6):277-87.
23. Yuwiler A, Oldendorf WH, Geller E, Braun L. Effects of albumin binding and amino acid competition on tryptophan uptake into brain. *J Neurochem.* 1977;28(5):1015-23.
24. Poitou P, Boulo R. Psychopharmacologie du tryptophane. *Path Biol.* 1977;25:565-71.
25. Fernstrom JD, Faller DV. Neutral amino acids in the brain: changes in response to food ingestion. *J Neurochem.* 1977;30(6):1531-8.
26. Fernstrom JD, Wurtman J. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science.* 1972;178(4059):414-6.
27. Fernstrom JD, Wurtman J. Nutrición y encéfalo. *Scientific American.* 1974: p. 103-11.
28. Hernández RJ, Meneses L, Herrera R, Manjarrez GG. Another abnormal trait in the serotonin metabolism path in intrauterine growth-restricted infants. *Neonatology.* 2009;95 (2):125-31.
29. Pardridge WM. Tryptophan transport through the blood-brain barrier: in vivo measurement of free and albumin bound amino acid. *Life Sci.* 1979;25(17):1519-28.
30. Nagatsu T, Sawada M, Yamaguchi T. Tryptophan hydroxylase system in brain tissue slices assayed by high-performance liquid chromatography. *Neurochem Int.* 1983;5(5):603-9.
31. Hamon H, Bourgoin S, Hery F, et al. In vivo and in vitro activation of soluble tryptophan hydroxylase from rat brainstem. *Nature.* 1976;260(5546):61-3.
32. Manjarrez GG, González RM, Boyzo MOA, et al. Dihydropyridine reductase activity in the brainstem of intrauterine growth-restricted rats. *Int J Dev Neurosci.* 2010;28(7):621-4.
33. Berman JL, Justice P, Hsia DY. Effect of vitamin B₆ on blood 5-hydroxytryptamine concentration. *Ann NY Acad Sci.* 1969;166(1):97-108.
34. Biehl JP, Vilter RW. Effect of isoniazid on vitamin B⁶ metabolism; its possible significance in producing isoniazid neuritis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1954;85(3):389-92.
35. Hernández RJ. Brain Na⁺/K⁺-ATPase activity possibly regulated by a specific serotonin receptor. *Brain Res.* 1987;408(1-2):399-402.
36. White PJ, Cybulski KA, Primus R, et al. Changes in macronutrient selection as a function of dietary tryptophan. *Physiol Behav.* 1988;43(1):73-7.

37. Anderson GH. Metabolic regulation of food intake. En: Shills ME, Young VR (ed). *Modern nutrition in health and disease*. 7th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1988: p. 557-69.
38. Díaz VM, Chagoya G, Hernández RJ. Chronic elevation of brain serotonin during development and feeding behaviour in rats. En: *The 8th Biennial Meeting of the International Society for Developmental Neuroscience*, Florida; 1990: p. 123.
39. Ashley DVM, Coscina DV, Anderson GH. Selective decrease in protein intake following brain serotonin depletion. *Life Sci*. 1979;24(11):973-84.
40. Susswein AJ, Weiss KR. The effects of food arousal on the latency of biting in aplysia. *J Comp Physiol*. 1978;123:31-41.

5. L-Trp plasmático y biosíntesis de la 5-HT cerebral en sujetos normales y en desnutridos prenatalmente

■ Metabolismo del L-triptófano

La unión del L-triptófano (L-Trp) plasmático con la albúmina parece tener un papel determinante en la regulación de la cantidad disponible de este aminoácido para ser transportado al cerebro a través de la BHE y, una vez en el cerebro,¹ iniciar la síntesis de serotonina (5-HT) en las neuronas serotoninérgicas.¹⁻¹⁰

El transporte del L-Trp al cerebro depende de la relación entre la fracción libre y la unida a albúmina en el plasma y, debido a que el complejo L-Trp-albúmina no puede penetrar la BHE, se sugiere que una porción considerable del L-Trp unido a albúmina sea separado de ésta al pasar por los plexos capilares de la BHE, probablemente por una mayor afinidad del transportador por el L-Trp o posiblemente por cambios fisiológicos en el pH.¹¹⁻¹⁴ De este modo, a nivel de la BHE, la cantidad de L-Trp libre aumenta.^{1,11,15}

La unión de L-Trp y albúmina es una reacción de equilibrio y, por lo tanto, el L-Trp libre disponible está en función de la constante de asociación de la concentración de L-Trp y de la albúmina, que pueden ser alterados por cambios fisiológicos o fisiopatológicos, entre ellos la desnutrición (Figura 5.1).^{6,7,11,16-20}

Hernández^{2,7} *et al.*, y Manjarrez⁶ *et al.*, han observado que durante el periodo fetal la vía sintética de la 5-HT cerebral está acelerada y aumentada en el cerebro con RCIU. Recientemente se han hecho observaciones que indican el mismo fenómeno anormal en humanos de bajo peso al nacer, con antecedentes de RCIU. Esta alteración en la síntesis de la 5-HT cerebral continúa durante la lactancia, también acompañada por una elevación de la fracción libre del L-Trp plasmático.^{6,7} En efecto, la fracción libre del L-Trp plasmático está elevada en relación con el L-Trp unido a la albúmina en sujetos con desnutrición intrauterina⁷ y con desnutrición proteínica.^{8,21} Este efecto metabólico ha sido ya corroborado en humanos recién nacidos, con desnutrición gestacional,⁷ y persiste hasta los 3 meses de edad en lactantes con antecedentes de RCIU.²²

En condiciones de estrés de inmovilización, las concentraciones de L-Trp plasmático libre están elevadas,²³ también por ayuno² o por medio de medicamentos;^{5,24} se ha visto un incremento en la concentración de la 5-HT^{2,21} y del L-Trp cerebral,^{4,6-9} así como un aumento en la actividad de la triptófano-5-hidroxilasa (T-5H), en las neuronas serotoninérgicas cerebrales.^{7,10} Asimismo,

Hernández *et al.*,^{2,10} han observado que cuando se administran suplementos de L-Trp a ratas durante la gestación, como ya se mencionó, se induce un aumento de la actividad de la T-5H en el cerebro fetal y un incremento de la concentración de 5-HT, que persiste hasta la vida posnatal.²

Mecanismos de regulación del ingreso de L-Trp al cerebro

Hay diferentes mecanismos propuestos para la regulación de la cantidad de L-Trp plasmático que pasa al cerebro, a saber:

1. Unión con la albúmina plasmática, lo que regula la disponibilidad del L-Trp libre, no unido^{1,7}
2. Un sistema de transporte específico al nivel de la BHE^{7,11}
3. Aminoácidos neutros, como la fenilalanina, tirosina, leucina, isoleucina, y valina, compiten con el L-Trp por el mismo sistema de transporte, al nivel de la BHE, para su paso al cerebro^{5,7,9,25}

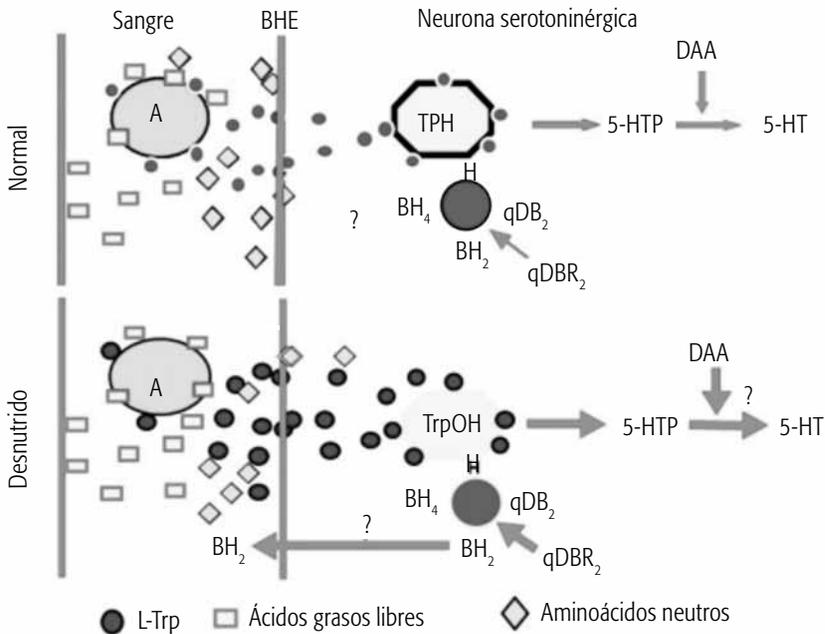


Figura. 5.1.

Relación entre el triptófano plasmático (L-Trp, ●) libre y el unido a la molécula de albúmina (A) con la biosíntesis de serotonina cerebral en sujetos normales y desnutridos. En la parte superior del esquema se ve que la fracción libre del L-Trp es menor que la correspondiente al animal desnutrido (parte inferior); por lo tanto, en este último hay un paso mayor del precursor a través de la barrera hematoencefálica (BHE); su concentración aumenta en las neuronas serotoninérgicas cerebrales, lo que activa la vía sintética del neurotransmisor serotonina. (TrpOH, triptófano-5-hidroxilasa; DAA, descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos; H, coenzima hidrobiopterina.)

Por otra parte, es bien conocido que la albúmina interactúa también con los ácidos grasos libres (AGL),^{1,26} que pueden desplazar al L-Trp de su sitio de unión con esta proteína.^{1,4,7-9,11,27} Esto también puede favorecer la elevación del L-Trp plasmático libre en individuos desnutridos, ya que éstos presentan un incremento en la hidrólisis de lípidos con liberación al plasma de AGL que compiten con el L-Trp para unirse a la albúmina, lo que aumenta en el plasma la fracción libre del aminoácido.^{4,7,11} Este mecanismo favorece el paso de L-Trp al cerebro.^{22,28}

Se ha demostrado que la adición *in vitro* de AGL al plasma da como resultado una concentración aumentada del L-Trp libre,^{8,9} lo que podría explicar también la baja unión del L-Trp a la albúmina observada en sujetos desnutridos, ya que éstas muestran concentraciones de AGL considerablemente mayores a las de los individuos normales.⁸ Otra explicación para lo anterior puede ser la disminución de la concentración de albúmina observada en la desnutrición;⁸ sin embargo, experimentos realizados *in vitro* de la unión del L-Trp a cantidades equimolares de albúmina de plasma proveniente del animal desnutrido, o del control normal, han mostrado que la unión del L-Trp es menor a la albúmina del animal desnutrido, independientemente de su concentración en el plasma.^{12,29,30}

Por todo lo expuesto con anterioridad se puede pensar que en la desnutrición tanto el aumento de la concentración de AGL como la disminución de la concentración de albúmina podrían actuar juntos para aumentar el L-Trp libre en el plasma y aumentar su paso al cerebro. Se cree que hay otros factores que deben ser considerados en los posibles mecanismos de regulación del nivel de L-Trp libre en el plasma. Es hipotético que uno de ellos podría ser que la albúmina de los individuos desnutridos tuviese cambios estructurales que alterasen su cinética de unión con el L-Trp. Para corroborar esta hipótesis, el estudio experimental adecuado consiste en explorar las características cinéticas de unión entre el L-Trp y la albúmina. Lo anterior está apoyado por la observación preliminar de que la unión del L-Trp a albúminas modificadas artificialmente, cambia en forma importante.¹ También en neonatos humanos con antecedentes de RCIU se ha observado que la cinética de la unión del L-Trp plasmático a la albúmina está alterada³¹ (*ver* el Capítulo 7).

La relevancia de conocer las características de interacción y de unión entre el L-Trp y la albúmina plasmática radica en que, de esta unión, dependería en gran medida la regulación de la concentración del aminoácido plasmático libre disponible para la síntesis del neurotransmisor cerebral. Tanto el precursor como el neurotransmisor están elevados en el cerebro desnutrido, como ya se mencionó, la vía biosintética del neurotransmisor serotonina, se encuentra sobreactivada en el cerebro de los sujetos con RCIU.^{6,7,10,22,24,32}

Dado que la serotonina es un neurotransmisor indispensable para diferentes funciones del sistema nervioso central, tanto en el cerebro fetal como en el adulto, sus alteraciones tempranas pueden afectar el desarrollo cerebral y la conducta (*ver* el Capítulo 11). Además, el conocimiento del mecanismo de la unión albúmina-L-Trp en el plasma y su influencia en la síntesis de la serotonina cerebral puede tener también relevancia en humanos,^{7,22} por lo que los resultados de este tipo de estudios

contribuyen al mejor entendimiento de la relación de la nutrición con el metabolismo de un neurotransmisor durante el desarrollo cerebral.

Se hicieron estudios para analizar la cinética de la unión del L-Trp a la albúmina, en muestras de albúmina plasmática purificada de ácidos grasos (AG). En sujetos desnutridos, las concentraciones de albúmina fueron menores en el plasma con respecto a los normales.¹³ La hipoalbuminemia se podría explicar por la desnutrición, también hubo un incremento en las concentraciones de AGL,¹³ ya que la lipólisis es la fuente principal de energía.^{22,33} En sujetos recuperados nutricionalmente, los niveles de albúmina plasmática y de AGL en el plasma se normalizaron. Se ha podido confirmar que en individuos con el antecedente de RCIU, la cinética de la unión del L-Trp a la albúmina se modifica durante el desarrollo, hasta la edad adulta. En algunos periodos esto tiende a favorecer una unión menor del aminoácido a la proteína y, con ello, presentar una mayor disponibilidad del L-Trp para ser transportado al cerebro y activar la síntesis del neurotransmisor,^{29,30} lo que apoya la aceleración en la síntesis de la serotonina en el cerebro.

En una investigación reciente, los resultados de la unión de (³H)-L-Trp a albúmina muestran que se alcanza la saturación, y en el recién nacido desnutrido se observó que hubo menor afinidad del L-Trp para unirse a la albúmina plasmática, lo que contribuye a que la fracción libre de L-Trp aumente en esta edad. Se observó también que la velocidad máxima de unión (V_{\max}) en el niño desnutrido es mayor que la del control normal, lo cual es un elemento que más bien favorecería que se uniera más L-Trp a la albúmina. Posiblemente, a esta edad es más importante la disminución de la afinidad del L-Trp que el aumento de la velocidad de unión para definir el porcentaje de triptófano que se une y determinar la cantidad de aminoácido libre disponible en el plasma. Sin embargo, la velocidad de reacción parece ser el factor predominante, ya que a edades mayores es menor que la del control, lo cual, junto con el incremento de los AGL, tiende a favorecer el aumento del L-Trp libre en el plasma.

Es importante señalar que la relación de L-Trp-albúmina parece no ser ya la que juega el papel preponderante en la unión, sino que posiblemente los AGL aumentados estén compitiendo en mayor medida. Si se consideran los resultados del desplazamiento, con AGL, del (³H)-L-Trp unido, sugieren que éstos, aunque sí desplazan al L-Trp unido a la albúmina del desnutrido, lo hacen en una forma menos eficiente, por lo que su papel en la regulación de los niveles plasmáticos del L-Trp libre, parece ser más bien restringido. En el sujeto normal, el desplazamiento del (³H)-L-Trp unido a albúmina plasmática por los AGL muestra que el ácido palmítico fue el más eficiente para desplazarlo.^{29,30} Fernstrom y Faller¹³ observaron que la concentración desplazante del ácido palmítico es la que se considera normal en el plasma (0.35 mM); y es en esta concentración en donde el porcentaje de desplazamiento del L-Trp unido es mayor, tanto en el sujeto normal como en el desnutrido.

Sin embargo, el desplazamiento del L-Trp unido a la albúmina en el desnutrido, aun en la concentración de 0.4 mM de ácido palmítico, es menos eficiente que en el control. Esto indica, en general, que el factor competencia de AGL con el L-Trp es menor en la albúmina del desnutrido que en la del normal, lo que, como ya se

comentó, no se trata de un factor que favorezca el aumento de la fracción libre de L-Trp en el desnutrido, a pesar de que el nivel de AGL está aumentado. Los AGL no desplazan al L-Trp unido a la albúmina en el desnutrido; por lo tanto, no son eficientes para competir con el L-Trp para que éste se una a la albúmina. La cinética sugiere que contribuyen al fenómeno, pero no lo explican por completo, ya que ni a concentraciones mayores de AGL se observa un desplazamiento del L-Trp unido.

Es interesante señalar también que la normalización de la cinética de la unión del L-Trp a la albúmina, en el individuo recuperado nutricionalmente, podría sugerir que la síntesis de la serotonina cerebral se hubiese también normalizado. Sin embargo, datos de Manjarrez *et al.*,³³ en desnutridos prenatales y posnatales recuperados nutricionalmente, indican que la vía biosintética de la serotonina cerebral continúa acelerada hasta la edad adulta. En este caso, tal vez se debe a otros factores de activación intrínsecos a la regulación de la vía metabólica en el cerebro, como modificaciones en la estructura de la proteína enzimática de la T5-H o alteraciones en los procesos de fosforilación de la misma (*ver el Capítulo 6*).^{22,28}

Por todo lo expuesto, parece ser que la cinética de la unión del L-Trp a la albúmina, mol a mol, es diferente en la albúmina de un sujeto desnutrido, en comparación con la del normal. Esta diferencia representa una alteración metabólica que apoya una modificación importante en el mecanismo regulador de la cantidad libre del L-Trp plasmático disponible para su participación en vías metabólicas específicas, como es la síntesis de serotonina cerebral.

Se ha observado también que el porcentaje de L-Trp libre en sujetos normales, hasta la edad adulta, es de aproximadamente 10 %. Esto contrasta con los resultados que presentan Bourgoïn *et al.*,³⁴ de un porcentaje mayor a 80 %, en neonatos normales. En animales recién nacidos con desnutrición ontogénica se observa ya un aumento de la fracción libre del L-Trp, en forma similar a la reportada por Miller *et al.*,^{8,21} lo que también ocasiona un aumento de este aminoácido, precursor de la síntesis de la 5-HT, en el cerebro.⁷ En el Capítulo 6 se analiza cómo este defecto metabólico también está presente en los recién nacidos y en los lactantes humanos con antecedentes de estrés nutricional prenatal (RCIU).

Referencias

1. McMenamy HR, Oncley JL. The specific binding of L-tryptophan to serum albumin. *J Biol Chem.* 1985; 233(6):1436-47.
2. Hernández RJ, Chagoya G. Brain serotonin synthesis and Na⁺/K⁺-ATPase activity are increased postnatally after prenatal administration of L-tryptophan. *Brain Res.* 1986;390(2):221-6.
3. Chávez I. Catecolaminas: Conceptos actuales. México: Instituto Nacional de Cardiología, UAM-Xochimilco; 1981;11:41.
4. Tagliamonte A, Biggio G, Vargiu L, Gessa GL. Free tryptophan in serum controls brain tryptophan level and serotonin synthesis. *Life Sci.* 1973;12(6):277-87.
5. Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science.* 1972;178(4059):414-6.
6. Manjarrez GG, Chagoya G, Hernández RJ. Perinatal brain serotonin metabolism in rats malnourished in utero. *Biol Neonate.* 1988;54(4):232-40.

7. Hernández RJ, Manjarrez GG, Chagoya G. Newborn humans and rats malnourished in utero: free plasma L-tryptophan, neutral amino acids and brain serotonin synthesis. *Brain Res.* 1989;488(1-2):1-13.
8. Chanez C, Priam M, Flexor MA, et al. Long lasting effects of intrauterine growth retardation on 5-HT metabolism in the brain of developing rats. *Brain Res.* 1981;207(2):397-408.
9. Curzon G, Knot PJ. Effects on plasma and brain tryptophan in the rat of drugs and hormones that influence the concentration of unesterified fatty acid in the plasma. *Br J Pharmacol.* 1974;50(2):197-204.
10. Manjarrez GG, Chagoya G, Hernández RJ. Desnutrición intrauterina: II. L- triptófano-5-hidroxilasa y serotonina en el cerebro de rata. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1988; 45(12):808-16.
11. Yuwiler A, Oldendorf WH, Geller E, Braun L. Effects of albumin binding and amino acid competition on tryptophan uptake into brain. *J Neurochem.* 1977;28(5):1015-23.
12. Poitou P, Boulo R. Psychopharmacologie du tryptophane. *Path Biol.* 1977;25:565-71.
13. Fernstrom JD, Faller DV. Neutral amino acids in the brain: changes in response to food ingestion. *J Neurochem.* 1977;30(6):1531-8.
14. Fernstrom J, Wurtman J. Nutrición y encéfalo. *Scientific American.* 1974: p. 103-11.
15. Chagoya G, Hernández RJ. L-tryptophan during gestation induces an increase in brain tryptophan-5-hydroxylase activity and serotonin synthesis. *Proc West Pharmacol Soc.* 1983;26:369-72.
16. Pardridge WM. Tryptophan transport through the blood brain barrier: In vivo measurement of free and albumin-bound amino acid. *Life Sci.* 1979;25(17):1519-28.
17. Pardridge WM. Kinetics of competitive inhibition of neutral amino acid transport across the blood-brain barrier. *J Neurochem.* 1977;28(1):103-8.
18. Pardridge WM. Regulation of amino acid availability to the brain. En: Wurtman RJ, Wurtman JJ (ed). *Nutrition and the brain, Vol I.* New York: Raven Press; 1977: p. 141-204.
19. Pardridge WM, Fierer G. Transport of tryptophan into brain from the circulating, albumin-bound pool in rats and rabbits. *J Neurochem.* 1990;54(3):971-6.
20. Chugani DC, Muzik O, Chakraborty P, et al. Human brain serotonin synthesis capacity measured in vivo with a-[C-11] Methyl-L-tryptophan. *Synapse.* 1998;28(1):33-43.
21. Miller M, Leahy JP, McConville F, et al. Effects of developmental protein malnutrition on tryptophan utilization in brain and peripheral tissues. *Brain Res Bull.* 1977;2(5): 347-53.
22. Manjarrez GG, Contreras JL, Chagoya G, Hernández RJ. Free tryptophan as an indicator of brain serotonin synthesis in infants. *Pediatr Neurol.* 1998;18(1):57-62.
23. Curzon G, Green AR. Effects of immobilization on rat liver tryptophan pyrrolase and brain 5-hydroxytryptamine metabolism. *Br J Pharmacol.* 1969;37(3):689-97.
24. Hernández RJ. Los aminoácidos precursores en la nutrición temprana. *Ciencia y Desarrollo.* 1987;73:69-82.
25. Zeisel SH, Mauron CH, Watkins CJ, Wurtman RJ. Developmental changes in brain indoles, serum tryptophan and other serum neutral amino acids in the rat. *Brain Res.* 1981;227(4):551-64.
26. Goodman DS. Interaction of human serum albumin with long chain fatty acid anions. *J Am Chem Soc.* 1958;80(15):3892-98.
27. Spector AA, John K, Fletcher JE. Binding of long-chain fatty acids to bovine serum albumin. *J Lip Res.* 1969;10(1):56-67.
28. Manjarrez GG, Hernández RJ. Early nutritional changes modify the kinetics and phosphorylation capacity of tryptophan-5-hydroxylase. *Int J Devl Neurosci.* 1994;12(8):695-702.
29. Flores MII. Estudio de la cinética de unión del triptófano a la albúmina del plasma a través de curvas de saturación y su desplazamiento por ácidos grasos en ratas normales y desnutridas. Tesis de Licenciatura en Nutrición y Ciencias de los Alimentos. México: Universidad Iberoamericana; 1995.
30. Garber M. Las características de interacción y de unión de triptófano con la albúmina plasmática en ratas normales y con desnutrición ontogénica. Tesis de Licenciatura en Nutrición y Ciencias de los Alimentos. México: Universidad Iberoamericana; 1993.
31. Hernández RJ, Meneses L, Herrera R, Manjarrez GG. Another abnormal trait in the serotonin metabolism path in intrauterine growth restricted infants. *Neonatology.* 2009;95(2):125-31.
32. Hernández RJ. Na⁺/K⁺-ATPase activity in the brain cortex of rats ontogenetically malnourished, and treated with serotonin precursors. *Brain Res.* 1979;162(2):348-52.
33. Manjarrez GG, Herrera MR, González RM, et al. Long-term consequences of early undernourishment on the activation of brain serotonin synthesis in the rat: effect of nutritional recovery during the period of nursing. *Nutr Neurosci.* 1999;2(2):57-67.
34. Bourgoin S, Faivre-Bauman A, Benda P, et al. Plasma tryptophan and 5-HT metabolism in the CNS of the newborn rat. *J Neurochem.* 1974;23(2):319-27.

6. Estrés nutricional: mecanismos bioquímicos

■ **Desnutrición intrauterina y actividad serotoninérgica cerebral**

En ratas con desnutrición intrauterina la concentración de serotonina y la actividad neuronal serotoninérgica cerebral se encuentran aumentadas durante el desarrollo posnatal y en la edad adulta. Este aumento es ocasionado por una elevación en la fracción libre del L-triptófano (L-Trp) plasmático, aminoácido precursor de la síntesis de 5-hidroxitriptamina (5-HT) cerebral. El Trp pasa al cerebro, en donde es hidroxilado en las neuronas serotoninérgicas por acción de la enzima L-triptófano-5-monooxigenasa o triptófano-5-hidroxilasa (T5-H), que representa el paso limitante, regulador de la biosíntesis del neurotransmisor; en seguida, el 5-hidroxitriptófano resultante es descarboxilado por acción de la descarboxilasa de los aminoácidos aromáticos, y transformado en serotonina. Existe una serie de co-factores, como el oxígeno, el piridoxal-5-fosfato y las biopterinas, que intervienen en la cadena biosintética (*ver* la Figura 4.3, Capítulo 4).

Se han estudiado dos diferentes tipos de privación nutricional, así como su efecto en la actividad de la T5-H, el L-Trp y el contenido de 5-HT en el cerebro fetal: desnutrición proteínico-calórica gestacional o la ligadura temprana de una de las ramas de la arteria uterina. Estos dos modelos experimentales imitan las condiciones clínicas que presentan algunas mujeres embarazadas y que causan una restricción del desarrollo intrauterino (RCIU) del embrión y feto. Son métodos complementarios en sus efectos: el primero involucra un desequilibrio nutricional y endocrino; en el segundo se excluyen estas variables, como lo han señalado Chanez *et al.*¹ El interés fue enfocado, principalmente, en la influencia de estas condiciones en el sistema serotoninérgico cerebral durante el último periodo de la vida fetal, ya que en dicha etapa no se ha estudiado dicho sistema. Además, el estudio se continuó en la etapa posnatal inmediata.

Por otra parte, estudios en animales han permitido obtener información complementaria, no mensurable por razones obvias, en recién nacidos humanos, acerca de la vía biosintética de la 5-HT en el cerebro, en dos modelos de desnutrición gestacional.

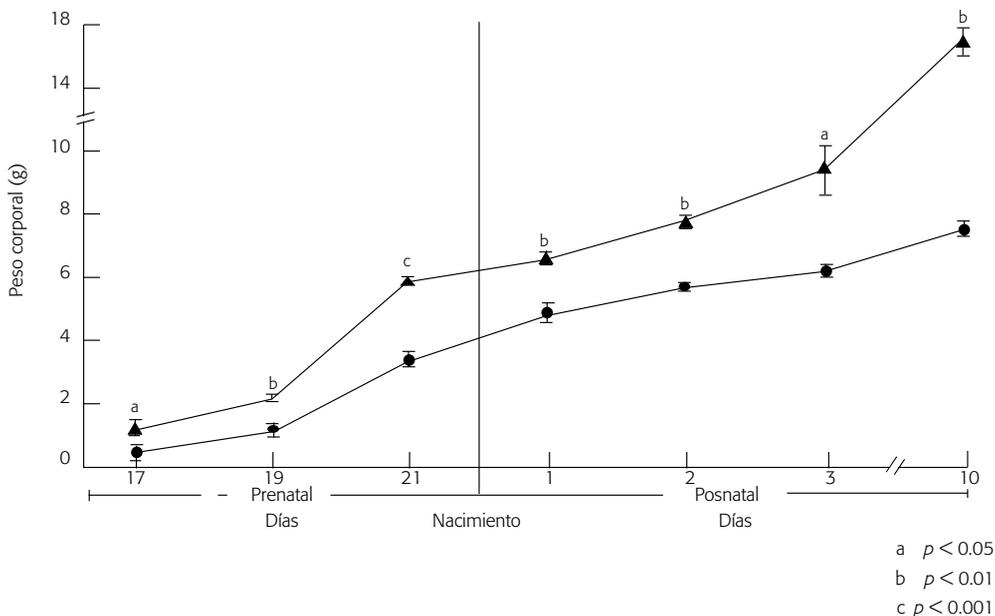


Figura 6.1. Peso corporal pre- y posnatal de ratas con desnutrición proteínico-calórica (●) y controles (▲).²

En los animales con desnutrición gestacional se observó un retraso significativo ($p < 0.05$) del crecimiento corporal, a partir del día 17 de gestación (Figura 6.1), en comparación con los controles normales.

El patrón de desarrollo de la longitud céfalo-sacra, que equivale a la talla, es también significativamente menor en los sujetos desnutridos, desde la etapa prenatal ($p < 0.05$).

En la curva de desarrollo del contenido cerebral de proteínas se advirtió un retraso significativo ($p < 0.01$), para los animales desnutridos, en comparación con los normales. Dicho retraso se presenta desde el periodo fetal. La concentración de proteínas cerebrales en los desnutridos a los 2 días de vida posnatal, fue alcanzada por los controles a la edad prenatal de 19 días.

La concentración normal del aminoácido L-Trp cerebral disminuye desde el periodo fetal, de manera más marcada a partir del nacimiento. Tanto en el periodo fetal como en el posnatal su concentración es siempre significativamente más alta, en los casos con desnutrición.

La actividad específica de la enzima T5-H cerebral tiene un patrón de desarrollo ascendente. En los sujetos desnutridos, la curva de desarrollo de la actividad específica de esta enzima se aceleró desde el periodo fetal.

La concentración de la serotonina (5-HT) cerebral, producto de la acción de la T5-H sobre el L-Trp tiene una tendencia normal al aumento del neurotransmi-

sor. En los animales desnutridos hay una aceleración de la curva de desarrollo de este parámetro; en la etapa gestacional se alcanzan los niveles que se mantienen hasta la etapa posnatal.

Los datos aquí resumidos muestran cómo desde la etapa fetal la vía biosintética de la serotonina se encuentra acelerada en el cerebro de los animales sometidos a desnutrición gestacional o con insuficiencia placentaria experimental. La relevancia de esta observación consiste en que es una alteración en el metabolismo de la serotonina cerebral en el periodo en que esta sustancia participa en la morfogénesis y en la maduración cerebral,³⁻⁷ en particular de la corteza cerebral sensorial, lo que podría representar la base de un mecanismo fisiopatológico de alteración temprana de la corticogénesis, secundaria a una acción diferente del sistema neuronal serotoninérgico, cuya actividad está aumentada, sobre el proceso de conformación normal de la corteza cerebral. Esto, como se estudia más adelante, efectivamente ocasiona una alteración en la estructuración normal de la corteza, en específico de la corteza somatosensorial,^{6,7} así como de la función de la corteza auditiva, tanto en animales experimentales como en humanos recién nacidos con el antecedente de desnutrición intrauterina y bajo peso al nacer.⁸

La importante alteración metabólica descrita en la síntesis de serotonina en el cerebro fetal con aumento del sustrato el L-Trp, la actividad de la enzima limitante de esta vía, la T-5H, con el consecuente aumento de la producción de la 5-HT (serotonina), se continúa en el periodo peri- y posnatal, hasta la edad adulta, particularmente la activación de la enzima, lo que parece representar una alteración metabólica congénita con repercusiones cerebrales permanentes (*ver* el Capítulo 10).^{2,7} Así pues, además de cambios generales, la desnutrición temprana también es capaz de producir cambios metabólicos cerebrales específicos. Uno de ellos es el aquí descrito, relacionado con el sistema serotoninérgico en el cerebro, durante el desarrollo temprano del mismo.

Chanez *et al.*,¹ confirmaron un incremento de los niveles de 5-HT, así como del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), en el cerebro de ratas recién nacidas procedentes de madres con ligadura de la arteria uterina, al día 17 de gestación. Sin embargo, no estudiaron estos parámetros en el periodo fetal, y tampoco incluyeron la actividad de la enzima limitante, la T-5H.

Si se toma en cuenta la secuencia de las alteraciones de los principales elementos de esta vía metabólica cerebral, la actividad de la enzima iniciadora de la biosíntesis, el sustrato específico, L-Trp y la concentración del producto, serotonina, se puede plantear que existe un incremento en su actividad biosintética en las neuronas serotoninérgicas cerebrales, ocasionado por un aumento del paso de L-Trp plasmático al cerebro, secundario a un desequilibrio entre la fracción de este aminoácido unida a la albúmina y la libre, en favor de esta última. En otros estudios se ha podido observar cómo, efectivamente, un aumento en la disponibilidad del L-Trp en el cerebro fetal induce un aumento en la actividad de la enzima limitante (T-5H).^{2,9}

El hecho de que los resultados sean similares, en diferentes tipos de desnutrición intrauterina, sugiere que la alteración observada del L-Trp, T-5H y 5-HT en el grupo

desnutrido puede no ser la consecuencia de cambios nutricionales y endocrinos maternos. Esta conclusión se apoya en los resultados de Chanez *et al.*,¹ quienes confirmaron un incremento de la síntesis de la 5-HT en el periodo posnatal en ratas recién nacidas, a cuyas madres se les realizó ligadura de la arteria uterina. Los cambios observados en el grupo ligado son, principalmente, la consecuencia de privación nutricional ya que la hipoxia desempeña un papel secundario, pues dichos cambios son similares a los observados en el grupo desnutrido sin ligadura de la arteria uterina.

En las publicaciones especializadas hay una serie de datos que muestran la importancia de las alteraciones tempranas del sistema serotoninérgico cerebral en animales de laboratorio. Haydon *et al.*, y Whitaker y Azmitia^{10,11} han reportado el efecto profundo de las alteraciones del sistema serotoninérgico cerebral en neuronas jóvenes en cultivo *in situ*. Al nivel de los conos de crecimiento axonal, un exceso de 5-HT inhibe su desarrollo y el establecimiento de sinapsis.

En el periodo prenatal se han observado autorreceptores específicos que parecen regular la diferenciación de las mismas neuronas serotoninérgicas. Adicionalmente, la inhibición temprana de la T5-H por paraclorofenilalanina, en diferentes regiones del cerebro fetal, altera el patrón de maduración de neuronas inervadas por el sistema serotoninérgico.

Fillion y Hernández han encontrado que la lesión neonatal de las neuronas serotoninérgicas en el cerebro de rata induce un aumento en el número final de sitios de unión (receptores) de la 5-HT, en el tejido cortical cerebral de ratas en desarrollo. Otros autores han reportado el efecto deletéreo de un aumento de la 5-HT cerebral durante el desarrollo posnatal. Se ha visto que la administración suplementaria de L-Trp durante la gestación induce un aumento de la actividad de la T5-H no sólo en el cerebro materno sino también en el fetal, con un aumento de la concentración de la 5-HT en el periodo posnatal.^{2,9}

Por otra parte, Mercado y Hernández³ han demostrado que en conos de crecimiento axonal del cerebro fetal, que son los responsables de la formación de axones y de las sinapsis, la 5-HT tiene un papel funcional importante, ya que cuenta con un aparato biosintético en los neuroblastos; es liberada en forma dependiente de K^+ y de Ca^{++} ;^{3,13} y tiene un sistema de recaptura dependiente de Na^+ y de fluoxetina, muy parecido al del cerebro adulto. Estas características fisiológicas demostradas en estructuras como los conos de crecimiento axonal, en pleno proceso de diferenciación, apoyan un papel regulador de la serotonina en la sinaptogénesis o formación de sinapsis.

Además, en las mismas preparaciones de conos de crecimiento axonal fetales, se ha demostrado también un sistema de receptores serotoninérgicos de alta afinidad, saturable y de unión reversible, que muy probablemente sea del subtipo 5-HT_{1A}.¹⁴ Esto completa el esquema que se presenta en la Figura 6.2, en el que se plantea cómo funciona la 5-HT en el cerebro fetal para llevar señales trófico-trópicas a otras células. Los datos mencionados caracterizan la existencia del sistema serotoninérgico en el cerebro fetal y su importancia en la diferenciación de los neuroblastos.¹⁵

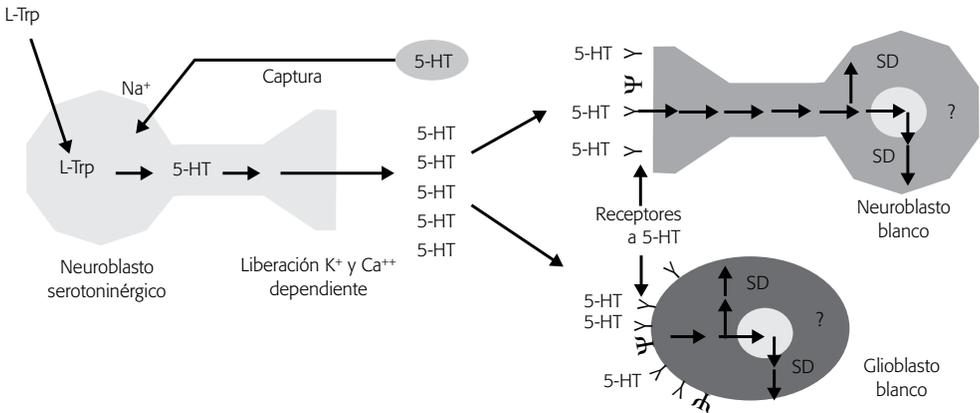


Figura 6.2. Modelo hipotético del sistema de reconocimiento molecular para la serotonina en conos de crecimiento axonal fetal.¹⁵

Por otra parte, observaciones hechas en humanos recién nacidos con antecedente de desnutrición intrauterina y RCIU, que presentan también un aumento de la fracción libre del L-Trp plasmático, complementados por los estudios de la vía metabólica serotoninérgica cerebral, en animales ya descritos, también desnutridos *in utero*, sugieren fuertemente que en el cerebro humano la actividad metabólica de este neurotransmisor también se encuentra anormalmente aumentada. Esto tiene implicaciones tanto en los fenómenos de neurogénesis, en los que participa la 5-HT en el cerebro fetal, como en sus consecuencias funcionales en el cerebro en las etapas posnatal y adulta (*ver* el Capítulo 10).

Referencias

1. Chanez C, Priam M, Flexor MA. Long lasting effects of intrauterine growth retardation on 5-HT metabolism in the brain of developing rats. *Brain Res.* 1981;207(2):397-408.
2. Manjarrez GG, Chagoya G, Hernández RJ. Desnutrición intrauterina: II. L- triptófano-5-hidroxilasa y serotonina en el cerebro de rata. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1988;45(12):808-16.
3. Mercado CR, Hernández RJ. A molecular recognizing system of serotonin in rat fetal axonal growth cones: Uptake and high affinity binding. *Brain Res Dev Brain Res.* 1992;69(1):133-7.
4. Emerit MB, Riad M, Hamon M. Trophic effects of neurotransmitters during brain maturation. *Biol Neonate.* 1992;62(4):193-201.
5. Luo X, Persico AM, Lauder JM. Serotonergic regulation of somatosensory cortical development: Lessons from genetic mouse models. *Dev Neurosci.* 2003;25(2-4):173-83.
6. Gutiérrez-Ospina G, Manjarrez GG, González C, et al. Neither increased nor decreased availability of cortical serotonin (5HT) disturbs barrel field formation in isocaloric undernourished rat pups. *Int J Dev Neurosci.* 2002;20(6):497-501.
7. Medina-Aguirre I, Gutiérrez-Ospina G, Hernández RJ, et al. Development of 5-HT1B, SERT and thalamo-cortical afferents in early nutritionally restricted rats: An emerging explanation for delayed barrel formation. *Int J Dev Neurosci.* 2008;26(2):225-31.
8. Manjarrez GG, Cisneros I, Herrera R, et al. Prenatal impairment of brain serotonergic transmission in infants. *J Pediatr.* 2005;147(5):592-6.
9. Chagoya G, Hernández RJ. L-tryptophan during gestation induces an increase in brain tryptophan-5-hydroxylase activity and serotonin synthesis. *Proc West Pharmacol Soc.* 1983;26:369-72.
10. Haydon PG, McCobb DP, Kater SB. Serotonin selectively inhibits growth cone motility and synaptogenesis of specific identified neurons. *Science.* 1984;266(4674):561-4.
11. Whitaker-Azmitia PM, Azmitia EC. Autoregulation of fetal serotonergic neuronal development: Role of high affinity serotonin receptors. *Neurosci Lett.* 1986;67(3):307-12.
12. Fillion MP, Hernández RJ, Bauguen C, Fillion G. Postnatal development of high affinity neuronal recognition sites for 3H-5-HT in rat brain. *Dev Neurosci.* 1982;5(5-6):484-91.
13. Mercado CR, Hernández RJ. Biochemical properties of Na⁺/K⁺-ATPase in axonal growth cone particles isolated from fetal rat brain. *Int J Dev Neurosci.* 1994;12(5):485-9.
14. Manjarrez GG, Manuel AL, Mercado R, et al. Serotonergic receptors in the brain of in utero undernourished rats. *Int J Dev Neurosci.* 2003;21(5):283-9.
15. Mercado R, Floran B, Hernández RJ. Regulated release of serotonin from axonal growth cones isolated from the fetal rat brain. *Neurochem Int.* 1998;32(1):103-6.

7. L-triptófano en lactantes con RCIU

■ Como se comentó en el capítulo anterior, la dinámica de unión del L-triptófano (L-Trp) a la albúmina plasmática, como posible mecanismo regulador de los niveles de la fracción libre de este aminoácido disponible para pasar al cerebro y activar la síntesis de serotonina por las neuronas correspondientes, es un fenómeno regulador metabólico importante, por lo que se describe a continuación un estudio confirmatorio en lactantes humanos con RCIU. Este tipo de restricción produce una amplia gama de cambios no específicos en el cerebro en desarrollo de animales de experimentación.¹⁻⁴ Sin embargo, se logró demostrar sus efectos en el metabolismo del neurotransmisor cerebral serotonina en humanos, que representan cambios relevantes en un sistema cerebral funcional específico y no generales.⁵⁻⁷

Se sabe que el L-Trp es el único aminoácido que se une a la albúmina plasmática en forma no covalente, y cerca de 10 % del total permanece libre en el plasma (fracción libre del L-Trp plasmático o FLT).⁸ Diversos factores que influyen en la unión L-Trp-albúmina han recibido mucha atención, ya que la disponibilidad de la fracción libre del aminoácido es un factor clave para su transporte unidireccional al cerebro, para la síntesis de la 5-hidroxitriptamina (5-HT).⁹⁻¹¹ Por lo que el estudio de la cinética de unión L-Trp-albúmina, en humanos, puede proporcionar información importante para conocer mejor los mecanismos metabólicos involucrados en la regulación de la biosíntesis de este neurotransmisor cerebral en el humano.^{8,12}

Así, se ha observado que neonatos con antecedentes de RCIU presentan una elevación significativa de la FLT hasta los 3 meses de edad posnatal.^{5,13,14} En estudios experimentales preliminares en animales desnutridos *in utero* con restricción del crecimiento descritos con anterioridad, los resultados sugirieron una menor capacidad de la albúmina plasmática para unir L-Trp, en comparación con la unión del aminoácido a cantidades iguales de albúmina libre de ácidos grasos, proveniente del plasma de animales normales. En este caso, el mecanismo propuesto de regulación del L-Trp plasmático libre disponible para pasar al cerebro podría estar significativamente modificado en neonatos humanos con RCIU lo que explica el aumento de la FLT antes mencionado, por lo que se procedió al examen de esta posibilidad. El estudio se realizó en varios grupos de pacientes desde el nacimiento, hasta los 90 días de edad posnatal. Un grupo estuvo conformado por aquellos recién nacidos con antecedentes de RCIU con peso corporal debajo del percentil 10

de las curvas de crecimiento intrauterino,¹⁵ con una relación de crecimiento fetal (*fetal growth ratio*, FGR) de < 0.90 , un índice ponderal de 2.10 ± 0.29 ^{16,17} y un índice de masa corporal (IMC o *body mass index*, BMI) de 9.90 ± 1.10 . El grupo control estuvo formado por neonatos con peso adecuado para su edad gestacional, FGR > 0.90 , índice ponderal de 2.38 ± 0.26 y el IMC de 12.15 ± 1.13 (Cuadro 7.1), y por lactantes con una curva ponderal normal hasta los 90 días de edad en que terminó el estudio. A los 30 días de edad, el grupo de bebés que padeció RCIU mostró una recuperación a lo normal de sus datos antropométricos. En el resto del estudio se hizo referencia a este grupo como nutricionalmente recuperado.¹⁸

Todos los recién nacidos y lactantes incluidos en este estudio fueron alimentados al pecho materno, con una ingesta de 3.09 ± 0.81 mg de L-Trp/100 mL.¹⁹ A los 1, 30 y 90 días posnatales se tomaron muestras autorizadas de sangre para la determinación de FLT y del unido a la albúmina. También se determinaron los niveles de albúmina plasmática y de los AGL. Además, se utilizó una alícuota para la purificación de la albúmina empleada en los ensayos de unión L-Trp-albúmina.

Cuadro 7.1.

Datos clínicos de los pacientes incluido en este estudio de la cinética del L-Trp a la albúmina plasmática

	Controles	Restricción de crecimiento intrauterino	Nutricionalmente recuperados
Edad gestacional (semanas)	39.5 ± 0.7	39.1 ± 1.20	-
Índice ponderal	2.38 ± 0.26	2.10 ± 0.29 ^a	-
Relación del crecimiento fetal	98 ± 0.09	68 ± 0.05 ^a	-
Peso corporal (g) (días)			-
1	3 165 ± 326.9	2 125 ± 234.5 ^a	
30	4 093 ± 322.3	3 316 ± 332.3 ^a	3 839 ± 193.9 ^a
90	5 703 ± 438.2	4 671 ± 387.1 ^b	5 571 ± 333.9 ^a
Longitud corporal (cm) (días)			
1	51.06 ± 1.0	46.63 ± 1.6 ^a	-
30	56.33 ± 2.9	51.06 ± 1.5 ^a	54.00 ± 2.9 ^a
90	62.60 ± 2.4	58.38 ± 1.0 ^a	61.86 ± 2.1 ^a
Índice de masa corporal (días)			
1	12.15 ± 1.13	9.90 ± 1.10 ^a	-
30	14.23 ± 1.23	12.46 ± 0.84 ^a	13.89 ± 1.02 ^b
90	15.36 ± 1.02	12.74 ± 1.30 ^b	15.28 ± 1.28 ^b

Los datos son valores medios ± desviación estándar de 17 niños del grupo control; 20 con restricción del crecimiento intrauterino y 9 nutricionalmente recuperados. Peso corporal (tratamiento: SS = 11 340, Df = 7, MS = 1 610. Residual SS = 7 320, Df = 76, MS = 96 320). Longitud corporal (tratamiento SS = 2 226, Df = 7, MS = 317.9. Residual SS = 286.7, Df = 70, MS = 4.096). Índice de masa corporal (tratamiento: SS = 292.5, Df = 7, MS = 4 178. Residual SS = 101.6, Df = 79, MS = 1.286). La diferencia fue determinada por U de Mann-Whitney U, ANOVA y prueba de Tukey.

^ap < 0.001; ^bp < 0.01.

Cuadro 7.2.

Datos bioquímicos en el plasma

Edad (días)	Albúmina ^a			Ácidos grasos libres ^b		
	Controles	Restricción del crecimiento intrauterino	Nutricionalmente recuperados	Controles	Restricción del crecimiento intrauterino	Nutricionalmente recuperados
1	4.53 ± 0.80	3.53 ± 1.20 ^c		0.26 ± 0.03	0.24 ± 0.02	
30	5.22 ± 1.18	3.91 ± 1.10*	4.80 ± 0.67	0.18 ± 0.05	0.13 ± 0.04	0.15 ± 0.05
90	5.82 ± 0.60	4.13 ± 1.20 ^c	5.81 ± 0.60 ^d	0.20 ± 0.07	0.19 ± 0.04	0.17 ± 0.09

Cada punto corresponde a los valores medios ± desviación estándar (°g/dL y °mmol/mL) de 17 niños del grupo control; 20 con restricción del crecimiento intrauterino y 9 nutricionalmente recuperados. Todas las determinaciones fueron realizadas por muestras en duplicado. (Tratamiento: SS = 54.71, Df = 7, MS = 7.815; Residual SS = 75.93, Df = 75, MS = 12). La diferencia fue determinada por U de Mann-Whitney U, ANOVA y prueba de Tukey. ^c $p < 0.01$; ^d $p < 0.001$.

Como puede verse en el Cuadro 7.2, el contenido de albúmina aumentó con la edad, mostró un déficit significativo en los neonatos y lactantes con RCIU ($p < 0.05$) y una recuperación de los niveles normales en el grupo de los pacientes nutricionalmente recuperados (NR), a partir del día 30 posnatal.

De acuerdo con observaciones anteriores,^{5,14} los niños con RCIU mostraron un incremento significativo ($p < 0.05$) en el nivel de la FLT. El grupo nutricionalmente recuperado alcanzó valores normales de la FLT a partir de los 30 días posnatales¹⁸ (Figura 7.1).

Es interesante e importante subrayar que en el grupo NR, a pesar de la recuperación clínica, somatométrica y bioquímica, los valores disminuidos en la afinidad de la unión y menores de la unión máxima permanecieron así hasta los 90 días ($p < 0.05$) [Cuadro 7.3]. Lo que sugiere que estas alteraciones metabólicas y bioquímicas en el mecanismo regulador de los niveles del L-Trp libre, disponible en el plasma para la biosíntesis de la serotonina cerebral, persisten a pesar de la recuperación y son clínicamente demostrables y que, tal vez se deban a un cambio epigenético en la estructura de la albúmina.

Los datos de las investigaciones realizadas, sintetizados en los párrafos precedentes indican que el estrés nutricional prenatal lleva a una restricción del crecimiento *in utero*, manifestada por bajo peso y baja talla al nacimiento,² y a importantes modificaciones anormales de parámetros bioquímicos-metabólicos

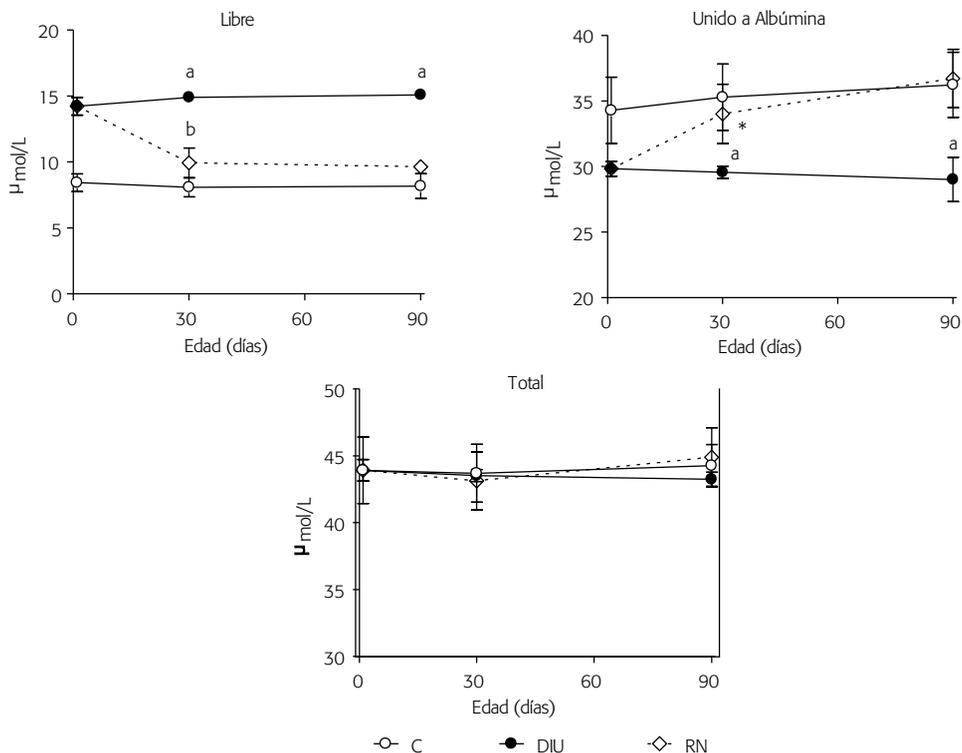


Figura 7.1.

Concentración de L-triptófano plasmático. Cada punto representa el valor promedio \pm desviación estándar de 17 niños control (C); 20 con desnutrición *in utero* (DIU) y 9 recuperados nutricionalmente (RN). Todas las determinaciones fueron realizadas por duplicado. Libre (tratamiento: SC = 740.3, GL = 7, MC = 105.8; residual SC = 26.53, GL = 74, MC = 0.35). Unido a albúmina (tratamiento: SC = 767.1, GL = 7, MC = 109.6; residual SC = 259.5, GL = 77, MC = 3.37). Total (tratamiento SC = 116.3, GL = 7, MC 16.62; residual SC = 212.2, GL = 74, MC 2.86). Las diferencias fueron determinadas por U de Mann-Whitney, ANOVA y prueba de Tukey para comparaciones múltiples. ^a < 0.001; ^b < 0.01; ^c < 0.05.

significativos para la síntesis de serotonina cerebral con consecuencias patológicas en la formación y función de la corteza cerebral sensorial, observadas en el presente trabajo, tanto funcionales como morfológicas en animales de experimentación y por métodos no invasivos en infantes humanos (*ver* Capítulos 8 y 9).

Por otra parte, también es interesante comentar que los neonatos y lactantes con RCIU durante la vida fetal fueron sometidos, al nacimiento, a un régimen nutricional normal y mostraron una buena recuperación de sus curvas ponderales, lo que permitió a algunos de ellos alcanzar la velocidad de crecimiento de los controles durante el periodo de lactancia (Grupo RN),¹⁸ como ya se mencionó. Estas observaciones confirman que cuando la restricción nutricional prenatal se elimina

Cuadro 7.3.

Constantes de unión del L-triptófano a la albúmina en neonatos y lactantes. Sujetos del grupo control (C), con desnutrición *in utero* (DIU) y recuperados nutricionalmente (RN)

Edad (días)	^A K _D			^B B _{máx}		
	C	DIU	RN	C	DIU	RN
1	2.297	4.611		11.06	10.60	
	±	±		±	±	
	0.144	0.334 ^a		0.181	0.165 ^c	
30	2.326	4.906	6.304	11.27	10.42	10.58 ^c
	±	±	±	±	±	±
	0.211	0.490 ^b	0.912 ^b	0.072	0.234 ^c	0.415
90	2.217	5.835	6.168	11.21	10.64	10.73 ^c
	±	±	±	±	±	±
	0.327	0.690 ^b	0.346 ^b	0.147	0.297 ^c	0.372

Cada valor representa el promedio ± desviación estándar (^AnM y ^BnM L-Trp/mg proteína) de 3 neonatos o lactantes. Todas las determinaciones fueron realizadas por duplicado. K_D (tratamiento: SC = 67.69, GL = 7, MS = 9.67. Residual SC = 3.82, GL = 14, MS = 0.27). B_{máx} (tratamiento: SC = 2.64, GL = 7, MS = 0.37. Residual SC = 0.04, GL = 2, MS = 0.02). Las diferencias fueron determinadas por U de Mann-Whitney, ANOVA y prueba de Tukey para comparaciones múltiples. ^a < 0.01; ^b < 0.001; ^c < 0.05.

durante la vida neonatal, los procesos de crecimiento celular pueden continuar dentro de su esquema genético de desarrollo, siempre y cuando se mantengan los esquemas endocrinos y nutricionales dentro de límites normales, lo que permite una recuperación nutricionalmente completa.²⁰ Sin embargo, algunos pacientes no mostraron la recuperación en las curvas ponderales a pesar de haber estado sometidos a las mismas condiciones desde el nacimiento, quizá debido a diferentes manejos en su ambiente familiar.^{5,18}

Como se ha visto, uno de los cambios más relevantes del estrés nutricional fetal concierne al metabolismo y función de un sistema neuronal cerebral específico, el sistema *serotoninérgico*. Aparece una aceleración en la biosíntesis de su neurotransmisor cerebral, la serotonina, como una consecuencia del aumento de su precursor en el plasma, el L-Trp fracción libre, con aumento concomitante de su entrada al cerebro, lo que induce una activación de la enzima limitante en la vía sintética, la triptófano-5-hidroxilasa (T5-H).^{6,13,14,18,21-25} El aumento de FLT podría explicarse por una disminución de la albúmina plasmática en el individuo desnutrido; sin embargo, de acuerdo con las observaciones de quienes esto escriben, queda claro que la anterior no es la explicación como lo veremos a continuación.

La albúmina sérica es la proteína más abundante en el plasma, contiene 585 aminoácidos en una sola cadena peptídica de secuencia conocida. La albúmina despliega la propiedad de adaptabilidad conformacional que le permite transportar una gran variedad de ligandos orgánicos, como bilirrubina, fármacos, AG, L-Trp, entre otros. Se sabe que, por lo menos, se ha implicado un residuo de lisina como requerimiento de la unión de L-Trp. Existen resultados relacionados con el uso de

marcajes de afinidad del residuo Lys-414 que han mostrado que tiene un pK bajo y es accesible en la superficie de la molécula de albúmina o cerca de ella.²⁶

En lactantes, cerca de 90 % del L-Trp plasmático total está unido a la albúmina en un solo sitio de alta afinidad.²⁷ Se ha observado que un incremento en los AGL tiende a favorecer un aumento en los niveles de L-Trp libre; éstos compiten con el L-Trp por el sitio de unión a la albúmina.⁸ Sin embargo, como ya se discutió, los AGL parecen tener un papel limitado.

Es importante aclarar que no es sostenible el argumento de que el nivel bajo de albúmina en el plasma del paciente desnutrido sea la causa de una menor unión del L-Trp con un aumento de su fracción libre en el plasma. Aunque, como aquí se ha visto, en efecto en el desnutrido, a diferentes edades, la albuminemia es menor que en los neonatos y lactantes normales. Cuando esta proteína se aísla, se purifica de AG y se pone en el tubo de ensayo en concentraciones exactamente iguales (mol a mol), tanto la procedente del individuo desnutrido como la extraída del control normal (800 µg en cada tubo), se elimina la variabilidad de realizar el ensayo de unión con el L-Trp en alícuotas de plasma completo, que mantendría la diferencia en las concentraciones de albúmina, lo que daría resultados erróneos de una aparente menor capacidad de unión en la muestra del grupo desnutrido, debido a la menor cantidad de albúmina presente. Sin embargo, como ya se mencionó, esto no sucede al emplear en el ensayo realizado de la cinética de unión con cantidades equimolares de albúmina aislada y purificada, y exponerlas a diferentes concentraciones del ligando L-Trp *in vitro* (Cuadro 7.3).

En tales condiciones, el hallazgo más importante ha sido que, en efecto, lo que está alterado son las constantes de la cinética de la unión del L-Trp a la albúmina, en el plasma del neonato o lactante desnutrido, a favor de una baja de la $B_{\text{máx}}$, que mide la unión máxima, y se acepta que es equivalente al número de sitios de unión lo que sugiere un menor número de éstos en la albúmina del individuo desnutrido; así como el aumento de la K_D , que se traduce en una baja afinidad por el ligando o sea el L-Trp. Los cambios encontrados en ambas constantes favorecen una disminución significativa de la unión del aminoácido L-Trp a la albúmina plasmática lo que explica el aumento de la fracción libre (FLT) en la sangre de los pacientes con antecedentes de desnutrición en el periodo fetal (RCIU), que persiste hasta el tercer mes posnatal.

Todos estos datos apoyan la existencia de un nuevo *mecanismo de regulación de la disponibilidad del L-Trp libre en la sangre para pasar al cerebro y activar la síntesis del neurotransmisor serotonina*, cuya descripción hasta ahora no se había hecho en el humano.¹⁸ Estos datos correlacionan con el aumento descrito en la actividad de la T-5H, con aceleración de la vía sintética de la serotonina cerebral en animales con el mismo tipo de RCIU o estrés nutricional fetal,^{13,21-25} parámetros que, por obvias razones, no se pueden medir en el cerebro humano. Sin embargo, debido al hallazgo de un incremento significativo de la FLT en niños con antecedentes de RCIU, es muy probable que la función de las neuronas serotoninérgicas en el cerebro estén también aumentadas de manera significativa, secundario a una liberación incrementada del neurotransmisor, como se describirá en el Capítulo 9 referente a alteraciones funcionales. Con posibles consecuencias importantes en su desarrollo conductual y una

propensión a psicopatologías relacionadas con anomalías del sistema serotoninérgico cerebral en la vida adulta (depresión, ansiedad generalizada, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, autismo, intento suicida, etc.).

En efecto, datos en pacientes con antecedentes de RCIU muestran un aumento de la FLT, con un aumento demostrable de la función y del tono serotoninérgico cerebral, en los que los autores también han podido caracterizar una disfunción de la corteza cerebral sensorial, que es una de las regiones con mayor inervación y regulación serotoninérgica.^{5,13,14}

Lo anterior, junto con los datos metabólicos descritos, apoya la existencia, en estos pacientes con antecedentes de RCIU, de una alteración neuropatológica del sistema serotoninérgico, originada en la etapa del desarrollo cerebral prenatal, durante la corticogénesis, secundaria a anomalías en el metabolismo y en la función morfogénica y diferenciación de la serotonina en el periodo fetal.^{6,7,14} Este conjunto de datos no había sido descrito en humanos que sufrieron estrés nutricional en la gestación con RCIU, y es compatible con una nueva alteración del metabolismo de aminoácidos relacionados con la síntesis de un neurotransmisor cerebral, la serotonina, y con una anomalía cerebral neuroquímica funcional posiblemente permanente.

Otra observación interesante es que en los neonatos o lactantes con RCIU que presentaron recuperación nutricional con normalización de su crecimiento, del L-Trp plasmático y de la albuminemia, la capacidad de unión del L-Trp a la albúmina permaneció disminuida, sin retorno a lo normal de las constantes (elevada K_D y baja B_{max}), a pesar de la recuperación bioquímica y ponderal. El mismo fenómeno se observó en animales con RCIU experimental.²⁸

Así, se concluye que los resultados encontrados representan otro interesante ejemplo de la alteración epigenética de otra proteína funcional, la albúmina; además de la observada en la actividad de la enzima limitante T5-H en la vía de biosíntesis del neurotransmisor, el cerebro, causada por estrés nutricional prenatal en humanos. Hasta ahora, no se habían descrito ni la cinética normal ni la anormal de la unión del aminoácido L-Trp a la albúmina en el plasma humano. Esto, como ya se propuso, apoya un papel muy importante de la albúmina plasmática en la regulación indirecta de la biosíntesis de un neurotransmisor clave en el cerebro, a través de la modulación de la disponibilidad de su molécula precursora, el aminoácido L-Trp, un nutrimento. Este mecanismo regulador está significativamente alterado en neonatos y lactantes con antecedentes de RCIU, lo que favorece un aumento de la FLT disponible para atravesar la barrera hematoencefálica y pasar al cerebro, como se ha confirmado en este tipo de pacientes.^{5,13,14} Estos cambios se acompañan con un aumento de la actividad funcional serotoninérgica cerebral que, a su vez, altera de manera importante las respuestas de la corteza cerebral sensorial^{5,6,25} (ver el Capítulo 9).

Así pues, los datos discutidos en este capítulo apoyan la existencia de otra anomalía metabólica en la vía biosintética de la serotonina cerebral, ocasionada por estrés nutricional fetal que, aunada a las alteraciones antes expuestas, conforman un síndrome metabólico-funcional, hasta ahora no descrito, con una disfunción cerebral importante, de posibles secuelas en el neurodesarrollo posnatal de estos niños.^{5,13,14}

Referencias

1. Morgane PJ, Austi-LaFrance R, Bronzino J, et al. Prenatal malnutrition and development of the brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 1993;17:91-128.
2. Seeds JW. Impaired fetal growth: definition and clinical diagnosis. *Obstet Gynecol.* 1984;64:303-10.
3. Pollack RN, Divon MY. Intrauterine growth retardation: definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol.* 1992;35:99-107.
4. Jackson JA, Wailoo MP, Thompson JR, Petersen SA. Early physiological development of infants with intrauterine growth retardation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(1): F46-50.
5. Manjarrez GG, Cisneros I, Herrera R, et al. Prenatal impairment of brain serotonergic transmission in infants. *J Pediatr.* 2005;147:592-6.
6. Manjarrez GG, Hernández ZE, Robles OA, Hernández RJ. N1/P2 component of auditory evoked potential reflect changes of the brain serotonin biosynthesis in rats. *Nutr Neurosci.* 2005;8(4):213-8.
7. Herrera R, Manjarrez GG, Nishimura E, Hernández RJ. Serotonin-related tryptophan in children with insulin-dependent diabetes. *Pediatric Neurol.* 2003;28(1):20-3.
8. McMenamy RH, Oncley JL. The specific binding of L-tryptophan to serum albumin. *J Biol Chem.* 1975;250(6): 1436-47.
9. Boadle-Biber MC. Regulation of serotonin synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 1993;60(1):1-15.
10. Yuwiler A, Oldendorf WH, Geller E, Braun L. Effects of albumin binding and amino acid competition on tryptophan uptake into brain. *J Neurochem.* 1977;28:1015-23.
11. Pardridge WM. Tryptophan transport through the blood-brain barrier: in vivo measurement of free and albumin-bound amino acid. *Life Sci.* 1979;25:1519-28.
12. Curzon G, Friedel J, Knott PJ. The effect of fatty acids on the binding of tryptophan to plasma protein. *Nature (Lond).* 1973;242:198-200.
13. Hernández RJ, Manjarrez GG, Chagoya GG. Newborn humans and rats malnourished in utero: free plasma L-tryptophan, neutral amino acids and brain serotonin synthesis. *Brain Res.* 1989;488:1-13.
14. Manjarrez GG, Contreras JL, Chagoya G, Hernández RJ. Free tryptophan as an indicator of brain serotonin synthesis in infants. *Pediatr Neurol.* 1998;18 (1):57-62.
15. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from live born birth-weight date at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics.* 1963;32:793-800.
16. Kramer MS, Oliver M, McLean FH, Dougherty GE, Willis DM, Usher RH. Determinants of fetal growth and body proportionality. *Pediatrics.* 1990;86(1):18-26.
17. Miller HC, Hassanein K. Diagnosis of impaired fetal growth in newborn infants. *Pediatrics.* 1971;48(4):511-22.
18. Hernández RJ, Meneses L, Herrera R, Manjarrez GG. Another abnormal trait in the serotonin metabolism path in intrauterine growth restricted infants. *Neonatology.* 2009;95(2):125-31.
19. Estudios Nutricionales de la FAO, núm. 24, puntos 375 y 383. Roma; 1970.
20. Prader A. Catch up growth. En: Barlthrop D (ed). *Paediatrics and growth.* London: Fellowship of Postgraduate Medicine; 1972; p. 134-45.
21. Manjarrez GG, Chagoya GG, Hernández RJ. Perinatal brain serotonin metabolism in rats malnourished in utero. *Biol Neonate.* 1988;54:232-40.
22. Manjarrez GG, Chagoya GG, Hernández RJ. Early nutritional changes modify the kinetics and phosphorylation capacity of tryptophan-5-hydroxylase. *Int J Dev Neurosci.* 1994;12(8):695-702.
23. Hernández RJ. Effect of malnutrition and 6-hydroxydopamine on the early postnatal development of noradrenaline and serotonin content in the rat brain. *Biol Neonate.* 1976;30:181-6.
24. Manjarrez GG, Magdaleno VM, Chagoya GG, Hernández RJ. Nutritional recovery does not reverse the activation of brain serotonin synthesis in the ontogenetically malnourished rat. *Int J Dev Neurosci.* 1996;14:641-8.
25. Manjarrez GG, Hernández ZE, Robles OA, et al. Developmental impairment of auditory evoked N1/P2 component in rats undernourished in utero: its relation to brain serotonin activity. *Dev Brain Res.* 2001;127:149-55.
26. Margaron MP, Soni N. Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia.* 1998;53(8):789-803.
27. Hansen KU. Structure and ligand binding properties of human serum albumin. *Dan Med Bull.* 1990; 37(1):57-84.
28. Garber M, Chagoya G, Hernández RJ. Características de la interacción y de unión del triptófano con la albúmina plasmática en ratas normales y con desnutrición ontogénica. Resultados preliminares. LXXV Reunión Reglamentaria de la Asociación de Investigación Pediátrica. México; 1992; p. 8-39.

8. Cambios morfológicos cerebrales por RCIU

Desde la etapa prenatal, en el cerebro en formación ya existe la maquinaria biosintética de la serotonina (5-HT).^{6,7,11,29} Este sistema aumenta su expresión transitoriamente en las áreas sensoriales primarias de la neocorteza de la rata, durante el establecimiento de la topografía y de la somatotopía talamocortical. En el cerebro humano también se ha descrito ya la existencia de un *sistema neuronal serotoninérgico* desde la semana 15 de gestación.

Desde hace tiempo se ha planteado la posibilidad de una importante participación de la serotonina en la corticogénesis^{1,2} y su función como una señal en el desarrollo embrionario y fetal.^{3,4} En el laboratorio de los autores de este libro se analizó y se describió su presencia temprana en el cerebro fetal, además de su funcionalidad a través de receptores específicos,⁵ de un sistema de liberación dependiente de Ca^{++} y de transportadores para su recaptura, en fracciones subcelulares del cerebro fetal (conos de crecimiento axonal fetal, CCA).^{6,7} Sin embargo, también en el periodo posnatal parece tener un papel importante. D'Amato⁸ describió una inervación serotoninérgica intensa, transitoria a medida que las áreas primarias de la corteza sensorial se van estructurando pre- y posnatalmente.⁸ Bennet y Clarke^{9,10} han observado la presencia de axones serotoninérgicos en la corteza somatosensorial (S1), en la vía talamocortical en desarrollo, que llegan a las estructuras de S1 (“barriles”), así como la presencia de receptores serotoninérgicos subtipo 1B (5-HT_{1B}).^{1,2}

En un estudio realizado por los autores y su grupo² con sujetos con RCIU que, como se ha mencionado, activa la vía biosintética de la serotonina cerebral, con aumento del neurotransmisor hasta la etapa posnatal,¹¹⁻¹⁷ se analizaron estos cambios en el sistema serotoninérgico y su posible efecto sobre la formación de la corteza cerebral somatosensorial (S1) en los llamados barriles, que son las estructuras receptoras de la información táctil, a través de la vía talamocortical.¹⁸

En el cerebro de la rata normal, estos barriles aparecen durante los primeros días que siguen al nacimiento,¹⁹ y están formados por varios componentes neuronales, distribuidos tanto en la cavidad como en la pared del barril, axones, dendritas y sinapsis.²⁰⁻²³ Además, tienen relativamente pocos somas neuronales, neuroglía y vasos.

En un estudio paralelo se examinó el efecto de una disminución del contenido de serotonina cerebral, tanto en ratas normales como en desnutridas

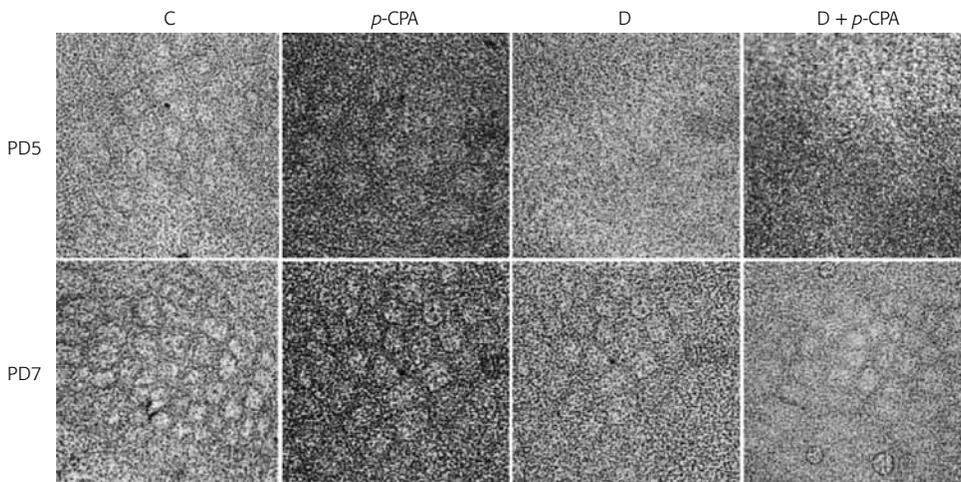


Figura 8.1.

Fotomicrografía de la sección tangencial de la capa IV cortical, S1, teñidas con violeta de cresilo. Se ilustra un subconjunto de barriles. Animales del grupo control (C) y desnutridos (D), de 5 (PD5) y 7 (PD7) días de edad posnatal, tratados o no tratados con *p*-CPA. Los animales control y los tratados con *p*-CPA muestran barriles el día PD5; en contraste, las ratas desnutridas, o con y sin *p*-CPA, presentan los barriles hasta el día PD7.²

gestacionalmente, con un inhibidor específico (*para*-cloro-fenilalanina, *p*-CPA) de la actividad de la enzima limitante en la síntesis de la serotonina, la T5-H. El tratamiento prenatal y posnatal con el compuesto *p*-CPA disminuye la concentración cortical de la serotonina en 90 %, lo que evita el aumento de la 5-HT. En sujetos normales, el desarrollo anatómico de los barriles presentó su estructura típica normal. Sin embargo, en los sujetos desnutridos gestacionalmente la aparición de los barriles somatosensoriales se retrasó 2 días (Figura 8.1). Por otra parte, la disminución de la 5-HT cerebral en animales tratados con *p*-CPA no afectó el tiempo de aparición de los barriles en S1 ni el retraso en la aparición de estas estructuras en sujetos con estrés nutricional prenatal.²

El hecho de que la disminución del tono serotoninérgico por el compuesto no evitó el retraso en la formación de los barriles, podría estar en contra del efecto de la elevación del mismo en un sujeto desnutrido, como causa de la alteración en la formación de la corteza S1 y, además, es difícil atribuir este cambio morfológico cortical al daño en el crecimiento corporal secundario a la desnutrición, ya que la *p*-CPA no causa alteración en el peso del animal. Por lo tanto, puede ser que el retraso en la formación de las estructuras de S1 también haya estado condicionado por las limitaciones nutricionales durante el desarrollo, puesto que una baja de 5-HT no afecta la morfología cortical, o bien, produce también un retraso cuando hay solamente restricción proteínica.²³

Parece ser que los datos presentes no apoyan el papel de la serotonina como una señal de tiempo en el neurodesarrollo.²⁴ Si bien la depleción del neurotrans-

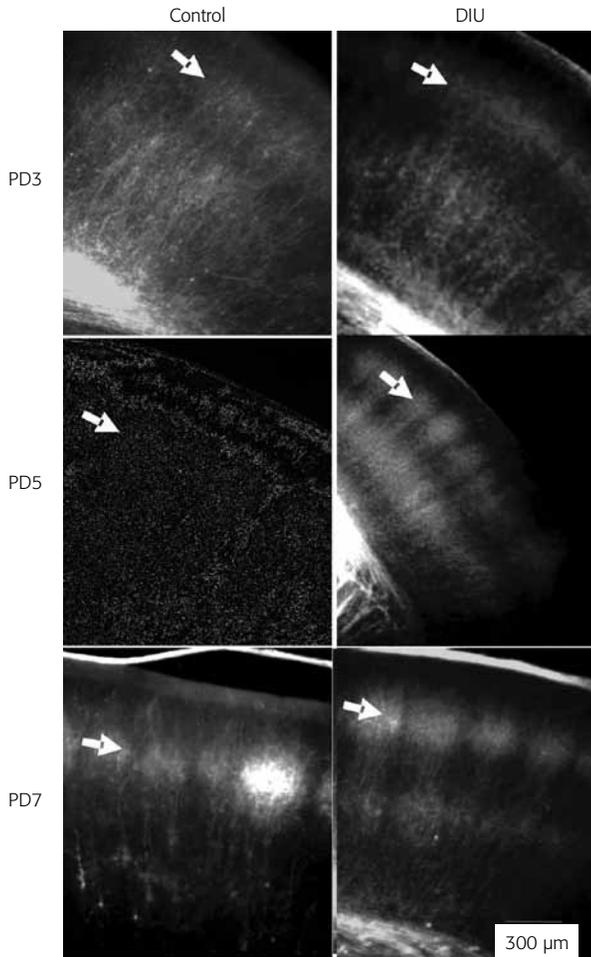


Figura 8.2. Fotomicrografía que muestra la sección coronal de las capas IV en S1. Las flechas indican axones talamocorticales teñidos con DiA en ratas control y desnutridas de 3 (PD3), 5 (PD5) y 7 (PD7) días de edad.³² Se puede ver claramente el retraso en la aparición de los barriles en el grupo desnutrido (*flechas*).

misor con la administración del neurotóxico específico 5,7-dihidroxitriptamina, que provoca un retraso en la conformación de las capas corticales durante el desarrollo cerebral, apoya ciertamente esta función de la 5-HT.²⁵ Sin embargo, en la restricción proteínico-calórica temprana, el retraso en la estructuración de la corteza somatosensorial se acompaña de un aumento en la concentración de la serotonina cortical² y, por otra parte, la depleción aguda de 5-HT por aplicación de *p*-CPA no provoca ningún cambio en la formación de los barriles en sí. Asimismo, el tratamiento con fenfloramina que aumenta la disponibilidad de la 5-HT en el cerebro tampoco parece alterar la cronología de aparición de las estructuras somatosensoriales.¹⁰

Por todo lo anterior, parece ser que la serotonina desempeña un papel menor en el *establecimiento de la somatotopía de S1*. Sin embargo, podría ser que la 5-HT participe en el establecimiento de la topografía cortical, a través de la regulación del crecimiento

axonal.^{26,27} Y esta estructura no sólo tiene un sistema de receptores específicos y de alta afinidad para reconocerla, sino que contiene también un sistema de transportadores encargados de su recaptura después de ser liberada en forma dependiente de Ca^{++} y K^{+} .^{6,7} Además, se sabe que la 5-HT regula la expresión del crecimiento de neuritas talámicas en cultivo.²⁸

En este contexto, es necesario mencionar que en la corteza somatosensorial ya organizada somatotópicamente, la serotonina promueve la diferenciación de neuronas glutamatérgicas en cultivos organotípicos de corteza cerebral,²⁸ por lo que su posible participación en las formaciones barrilares de la corteza somatosensorial podría ser facilitando la diferenciación fenotípica de las neuronas glutamatérgicas que generan las proyecciones talamocorticales o de las neuronas estelares en la corteza misma.²⁸

Por otra parte, en la corteza cerebral fetal en cultivo con el mesencéfalo, hemos observado la presencia no solamente de neuronas serotoninérgicas, sino también de astrocitos inmunopositivos a serotonina y a la enzima T5-H, cuya participación activa es probable en esta temprana etapa y de manera transitoria en la estructuración de la corteza cerebral.²⁹

Como puede verse, en el sujeto desnutrido en etapas tempranas el retraso en la estructuración de los barriles de la corteza somatosensorial no tiene una explicación clave a partir de los datos con los que contamos en la actualidad; lo que sí parece evidente es que el sistema serotoninérgico, por medio de la inervación temprana de estas áreas cerebrales durante el desarrollo, desempeña un papel importante en la regulación de su estructuración final. Sin embargo, los cambios nutricionales tempranos podrían alterar no sólo su morfología final, sino también su función (*ver* el Capítulo 9) debido a la alteración metabólica concomitante que sufre el sistema serotoninérgico, lo que altera también su papel primordial en los mecanismos de regulación durante la formación de la corteza cerebral.

Para que los llamados *barriles de la corteza somatosensorial* aparezcan durante el desarrollo, todos los elementos neuronales y neurales mencionados tienen que someterse a un proceso de reorganización. Estas estructuras barrilares únicamente aparecen hasta que los haces de aferentes talamocorticales alcanzan la capa cortical IV, y se segregan en este periodo, algunas ramas axonales se retraen y especifican territorios que forman los huecos de los barriles.^{30,31}

Por otro lado, las dendritas y las neuronas estelares son remodeladas durante la formación de los barriles, y se reorientan hacia los haces de aferentes talámicas; todo este proceso define las paredes de los barriles. Estos procesos ontogénicos en la formación de estas estructuras de la corteza somatosensorial deben coordinarse en tiempo y espacio, para que su formación sea correcta durante el periodo posnatal inmediato. La coordinación temporal de axones y dendritas también puede estar afectada por la restricción nutricional prenatal y no necesariamente ser sólo un simple retraso de su crecimiento (Figura 8.2).^{32,33}

Existen evidencias que apoyan a la serotonina como un factor de crecimiento importante para las aferentes talamocorticales.³⁴⁻³⁷ Estos axones pueden captar

serotonina y luego liberarla,¹ y de este modo controlar su crecimiento a través de un proceso mediado por el sistema receptor 5-HT_{1B}.^{5,32}

Como ya se mencionó, la restricción nutricional pre- o perinatal induce un retraso en la expresión de los barriles de S1, y su tamaño también es reducido (ver la Figura 8.2).^{2,23,32,33,38} Esto sucede a pesar de que los niveles de serotonina se encuentren elevados. Podría ser que otro efecto fuese sobre la expresión del receptor 5-HT_{1B}, o bien, del transportador serotoninérgico (SERT), como un mecanismo alternativo que explique el retraso en la expresión de los barriles en la corteza somatosensorial de animales sometidos a estrés nutricional prenatal.

En otros estudios, ha sido interesante observar cómo se confirma un aumento en los niveles del neurotransmisor y de su precursor específico, el L-Trp, tanto en el plasma como en el tejido cortical, lo que confirma la anomalía metabólica ya descrita previamente en la vía biosintética de la serotonina, así como la morfológica en la conformación de la somatosensorial.

En la Figura 8.2 se observa una sección coronal a través de la capa IV de la corteza somatosensorial (S1). Las flechas indican grupos de fibras axonales, de los 3 a 7 días de edad, llegando a la capa IV de S1 y segregándose en columnas sobre el día 5, tanto en el grupo RCIU como en el control; por lo tanto, el arribo de axones provenientes del tálamo a S1 no parece estar alterado.

Como se ha señalado, el efecto trófico de la serotonina en el cerebro en desarrollo es mediado por receptores del tipo 5-HT_{1B}.^{32,38} El SERT puede hacer accesible la serotonina a terminales axónicas talamocorticales, capturándola del medio ambiente. Es probable que estas terminales liberen la 5-HT y afecten su propio crecimiento (teoría del neurotransmisor prestado).¹ Por ello, se examinó el patrón de desarrollo de ambas moléculas en los barriles de la corteza somatosensorial, a través del marcaje inmunohistoquímico.³² Se observó una reducción importante de la marca para SERT en los sujetos con DIU (Figuras 8.3 y 8.4).

Se puede concluir que la desnutrición temprana no siempre causa un retraso en la formación de las estructuras cerebrales. Sus efectos son variados sobre la morfología cerebral en desarrollo, como sobre su función y neuroquímica. Sin embargo, en clara contradicción con el concepto de retraso en el desarrollo, los estudios citados^{2,32} muestran que la formación lenta de los barriles en la corteza somatosensorial no es resultado de un crecimiento retrasado de los axones talamocorticales, ya que llegan a la corteza y se segregan al mismo tiempo que lo hacen en los sujetos normales (ver la Figura 8.2). Así pues, esto indica que la formación a tiempo y completa de los barriles no depende sólo del arribo y segregación de las fibras talámicas a S1,^{8,9,18,20,22,25,27,31,35,37-39} sino también de la remodelación de dendritas, que surgen predominante de las neuronas estelares ubicadas en la capa IV de la corteza.^{38,39}

Los datos experimentales aquí comentados apoyan que la RCIU principalmente pospone el remodelamiento dendrítico en las estructuras barrilares, lo que lleva a una formación lenta de los barriles.² El mecanismo podría estar relacionado con el papel del glutamato como sincronizador en el desarrollo de los axones y las

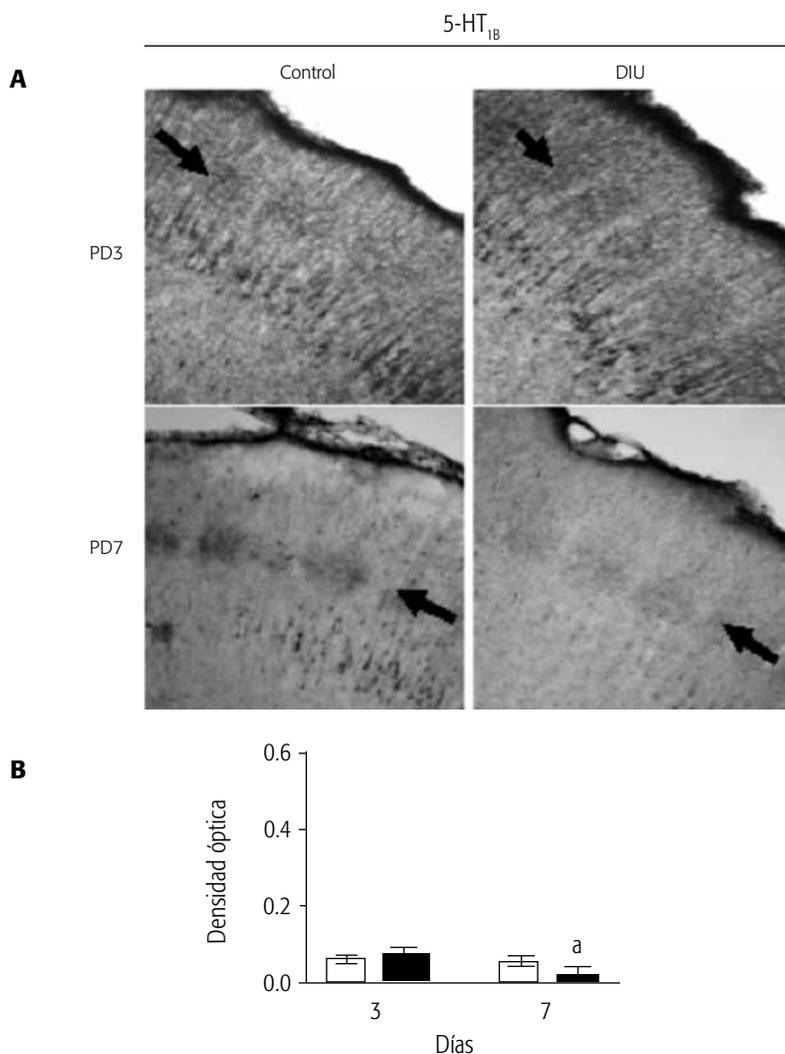


Figura 8.3.

A, Fotomicrografías de secciones coronales de la capa IV de la S1. Las flechas indican inmunorreactividad a 5-HT_{1B}. **B**, La gráfica ilustra en unidades arbitrarias la densidad óptica de 5-HT_{1B} a las edades de 3 (PD3) y 7 (PD7) días de vida. Cada barra representa los valores promedio de 20 imágenes por animal. Las diferencias se determinaron por la U de Mann Whitney. ^a*p* < 0.05.

SERT

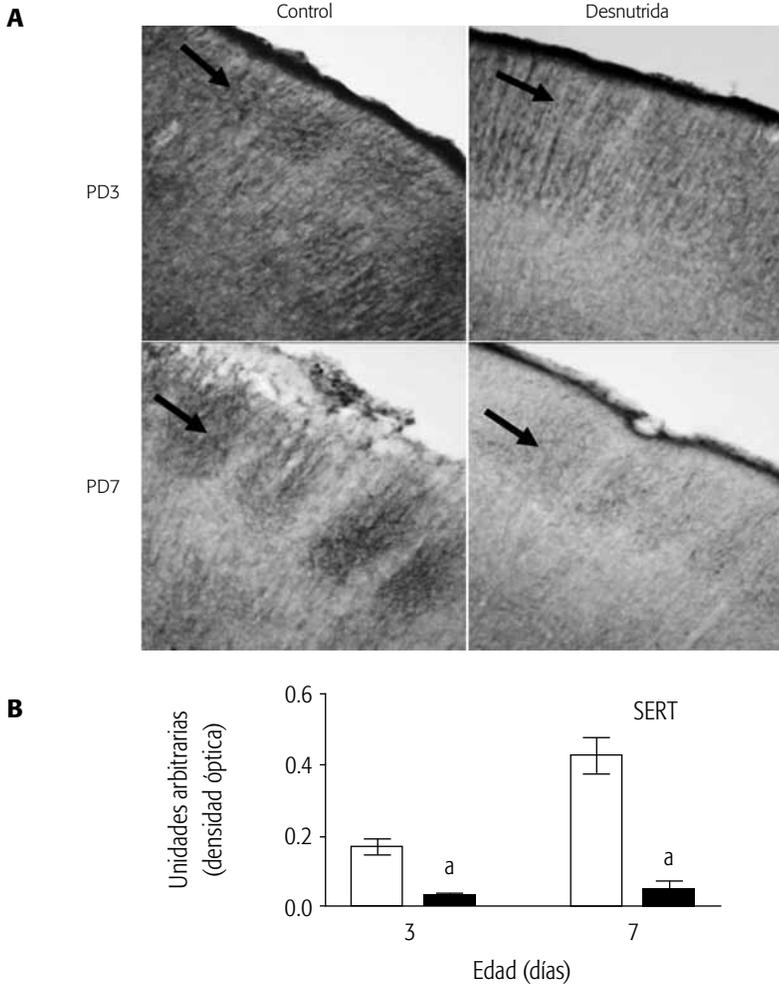


Figura 8.4.

A, Fotomicrografías de secciones coronales de la capa IV en S1. Las flechas indican fibras talamocorticales inmunorreactivas a SERT. **B,** La gráfica ilustra en unidades arbitrarias la densidad óptica de SERT a las edades de 3 (PD3) y 7 (PD7) días de vida. Cada barra representa el valor promedio \pm desviación estándar de 20 imágenes por animal. Las diferencias se determinaron por la prueba U de Mann-Whitney. (PD3, día posnatal 3; PD7, día posnatal 7; S1, corteza somatosensorial; SERT, transportador específico de la serotonina;³³ ^a $p < 0.05$. □ Grupo control. ■ Grupo de animales desnutridos.)

dendritas. Se sabe que alteraciones de la transmisión glutamatérgica pueden causar problemas y alteraciones en el proceso de remodelación dendrítica en ratones.⁴⁰

Asimismo, se han observado cambios en la disponibilidad y unión de glutamato,⁴¹ y la serotonina puede disminuir la liberación del mismo, activando receptores 5-HT_{1B},^{5,41} además de que la serotonina está aumentada en los sujetos con RCIU.^{2,42-45} Por lo expuesto con anterioridad, puede ser que esta importante función glutamatérgica esté alterada debido a los cambios serotoninérgicos que se presentan en la corteza sensorial de los individuos con RCIU, lo que daría como resultado en una formación alterada de los barriles en la corteza somatosensorial. Por otra parte, la disminución de SERT y de 5-HT_{1B}, observada ya en la fase tardía del desarrollo cortical en el RCIU, puede muy bien impedir las funciones tróficas de la serotonina en la corteza somatosensorial.^{5,33}

Referencias

1. Lebrand C, Cases O, Adelbrecht C, Doye A, Alvarez C, El Mestikawy S, et al. Transient uptake and storage of serotonin in developing thalamic neurons. *Neuron*. 1996;17(5):823-35.
2. Gutiérrez-Ospina GG, Manjarrez GG, González C, et al. Neither increased nor decreased availability of cortical serotonin (5HT) disturbs barrel field formation in isocaloric undernourished rat pups. *Int J Dev Neurosci*. 2002;20:497-501.
3. Lauder JM. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci*. 1993;16(6):233-40.
4. Lauder MJ, Wilkie MB, Wu C, Singh S. Expression of 5-HT 2B and 5-HT 2c receptors in the mouse embryo. *Int J Dev Neurosci*. 2000;18:653-62.
5. Manjarrez GG, Manuel AL, Mercado CR, Hernández RJ. Serotonergic receptors in the brain of in utero undernourished rats. *Int J Dev Neurosci*. 2003;21(5):283-9.
6. Mercado R, Hernández RJ. A molecular recognizing system of serotonin in the rat fetal axonal growth cones: uptake and high affinity binding. *Dev Brain Res*. 1992;69:133-7.
7. Mercado R, Florán B, Hernández RJ. Regulated release of serotonin from axonal growth cones isolated from the fetal rat brain. *Neurochem Int*. 1998;32(1):103-6.
8. D'Amato RJ, Blue ME, Largent BL, et al. Ontogeny of the serotonergic projection to rat neocortex: transient expression of a dense innervation to primary sensory areas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1987;84(12):4322-6.
9. Bennett-Clarke CA, Leslie MJ, Chiaia NL, Rhoades RW. Serotonin 1B receptors in the developing somatosensory and visual cortices are located on the thalamocortical axons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(1):153-7.
10. Bennett-Clarke CA, Lane RD, Rhoades RW. Fenfluramine depletes serotonin from the developing cortex and alters thalamocortical organization. *Brain Res*. 1995;702:255-60.
11. Chagoya G, Hernández RJ. L-tryptophan during gestation induces and increases in brain tryptophan-5-hydroxylase activity and serotonin synthesis. *Proc West Pharmacol Soc*. 1983;26:369-72.
12. Manjarrez GG, Chagoya G, Hernández RJ. Desnutrición intrauterina: I. L-triptófano serotonina y aminoácidos plasmáticos en humanos. *Bol Med Hosp Inf Mex*. 1988;45(11):729-44.
13. Manjarrez GG, Chagoya G, Hernández RJ. Desnutrición intrauterina: II. L-triptófano-5-hidroxilasa y serotonina en el cerebro fetal de rata. *Bol Med Hosp Inf Mex*. 1988;45(12):808-16.
14. Manjarrez GG, Chagoya GG, Hernández RJ. Perinatal brain serotonin metabolism in rats malnourished in-utero. *Biol Neonate*. 1988;54:232-40.
15. Manjarrez GG, Herrera MR, Hernández ZE, et al. Elevación crónica de la síntesis de serotonina cerebral en rata adulta desnutrida *in utero* y recuperada nutricional-mente durante el amamantamiento. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1998;55(11):651-58.
16. Manjarrez GG, Herrera MR, González RM, et al. Long-term consequences of early undernourishment on the activation of brain serotonin synthesis in the rat: Effect of nutritional recovery during the period of nursing. *Nutr Neurosci*. 1999;2:57-67.
17. Hernández RJ, Manjarrez GG, Chagoya G. Newborns humans and rats malnourished in utero: free plasma L-tryptophan neutral aminoacids and brain serotonin synthesis. *Brain Res*. 1989;488(1-2):1-13.
18. Keller A, White EL, Cipolloni PB. The identification of thalamocortical axons terminals in barrels of mouse Sml cortex using immunohistochemistry of anterogradely transported lectin (*Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin). *Brain Res Rev*. 1985;343:159-65.
19. Killackey HP, Belford GR. The sensitive period in the development of the trigeminal system of the neonatal rat. *J Comp Neurol*. 1980;193(2):335-50.
20. Patel-Vaidya U. Ultrastructural organization of posterior and anterior barrels in the somatosensory cortex of rat. *J Neurosci Res*. 1985;14(2):357-71.
21. White EL, Peters A. Cortical modules in the posteromedial barrel subfield (Sml) of the mouse. *J Com Neurol*. 1993;334(1):86-96.
22. White EL, Weinfeld E, Lev DL. Quantitative analysis of synaptic distribution along thalamocortical axons in adult mouse barrels. *J Com Neurol*. 2004;479 (1):56-69.
23. Vondokmai R. Effects of protein malnutrition on development of mouse cortical barrels. *J Comp Neurol*. 1988;191(2):283-94.
24. Lauder JM, Wallace AJ, Krebs H, Petrusz P. Serotonin as a timing mechanism in neuroembryogenesis. En: Brambilla F, Racagni G, DeWied D (ed). *Progress in psychoneuroendocrinology*. Amsterdam: Elsevier; 1980: p. 539-56.
25. Osterheld-Haas MC, Hornung JP. Laminar development of the mouse barrel cortex: effects of neurotoxins against monoamines. *Exp Brain Res*. 1996;110(2):183-95.
26. Haydon PG, McCobb DP, Kater SB. The regulation of neurite outgrowth, growth cone motility, and electrical synaptogenesis by serotonin. *J Neurobiol*. 1987;18:197-215.
27. Lieske V, Bennett-Clarke CA, Rhoades RW. Effects of serotonin on neurite outgrowth from thalamic neurons in vitro. *Neuroscience*. 1999;90(3):967-74.
28. Lavdas AA, Blue ME, Lincoln J, Parnavelas JG. Serotonin promotes the differentiation of glutamate neurons in organotypic slice cultures of the developing cerebral cortex. *J Neurosci*. 1997;17(20):7872-80.
29. Boyzo M, Manjarrez GG, Silva I, et al. Serotonin molecular signaling path to the fetal neopallium in culture. *World J Neurosci*. 2013;3:76-82. ISSN Online:2162-2019.
30. Senft SL, Woolsey TA. Mouse barrel cortex viewed as Dirichlet domains. *Cereb Cortex*. 1991;1(4):348-63.

31. Rebsam A, Seif I, Gaspar P. Refinement of thalamocortical arbors and emergence of barrel domain in the primary somatosensory cortex: a study of normal and monoamine oxidase a knock-out mice. *J Neurosci.* 2002;22(19):8541-52.
32. Medina-Aguirre I, Gutiérrez-Ospina G, Hernández RJ, et al. Development of 5HT1B SERT and thalamo-cortical afferents in early nutritionally restricted rats. *Int J Dev Neurosci.* 2008;26(2):225-31.
33. Cases O, Vitalis I, Seif E, et al. Lack of barrels in the somatosensory cortex of monoamine oxidase A-deficient mice: role of serotonin excess during the critical period. *Neuron.* 1996;16(2):297-307.
34. Levitt P, Harvey JA, Friedman E, et al. New evidence for neurotransmitter influences on brain development. *Trends Neurosci.* 1997;20(6):269-74.
35. Lane RD, Chiaia NL, Kesterson KL, et al. Boundary-limited serotonergic influences on pattern organization in rat sensory cortex. *Neurosci Lett.* 2006;395(2):165-9.
36. Vitalis T, Parnavelas J. The role of serotonin and cortical development. *Dev Neurosci.* 2003;25(2-4):245-56.
37. Salichon N, Gaspar P, Upton AL, et al. Excessive activation of serotonin (5-HT) 1B receptors disrupts the formation of sensory maps in monoamine oxidase and 5-HT transporter knock-out mice. *J Neurosci.* 2001;21(3):884-96.
38. Woolsey T, Van Der Loos H. The structural organization of layer IV in the somatosensory region (S1) of mouse cerebral cortex. The description of a cortical field composed of discrete cytoarchitectonic units. *Brain Res.* 1970;17(2):205-42.
39. Killackey HP, Rhoades RW, Bennett-Clarke CA. The formation of a cortical somatotopic map. *Trends Neurosci.* 1995;18(9):402-7.
40. Rotta LN, Schmidt AP, Souza TM, et al. Effects of undernutrition on glutamatergic parameters in rat brain. *Neurochem Res.* 2003;28(8):1181-6.
41. Laurent A, Goillard JM, Cases O, et al. Activity-dependent presynaptic effect of serotonin 1B receptors on the somatosensory thalamocortical transmission in neonatal mice. *J Neurosci.* 2002;22(3):886-900.
42. Hernandez RJ. Developmental pattern of the serotonin synthesizing enzyme in the brain of postnatally malnourished rats. *Experientia.* 1973;29(12):1487-8.
43. Hernández RJ. Ontogenetic malnutrition and interaction of monoamines and enzymes in the brain. En: Usdin E, Kopin JJ, Barchas J (ed). *Ageing in the 1970s.* Pergamon. Oxford: Press; 1979: p. 830-2.
44. Manjarrez GG, Chagoya GG, Hernández R. Early nutritional changes modify the kinetics and phosphorylation capacity of tryptophan-5-hydroxylase. *Int J Dev Neurosci.* 1994;12(8):695-702.
45. Manjarrez GG, Magdaleno VM, Chagoya G, Hernández RJ. Nutritional recovery does not reverse the activation of brain serotonin synthesis in the ontogenetically malnourished rat. *Int J Dev Neurosci.* 1996;14(5):641-8.

9. Cambios funcionales cerebrales en lactantes con RCIU

Desde el punto de vista de los cambios funcionales en el cerebro fetal, estos son fundamentalmente consecuencia de las alteraciones en el metabolismo, síntesis y función de la serotonina desde esta importante etapa, en particular la regulación que esta sustancia tiene en la formación de la corteza sensorial.¹⁻⁸ Tales cambios, como ya se describió, se manifiestan no sólo de manera morfológica, sino también en la función cortical de integración de respuestas a estímulos sensoriales, como los auditivos, lo que representa un ejemplo importante de una neuropatología serotoninérgica en pacientes con antecedentes de estrés nutricional fetal y con restricción del crecimiento *in utero* (RCIU), una neuropatía metabólica. A continuación, se comentan con brevedad estudios realizados en grupos de lactantes humanos con bajo peso al nacer por desnutrición intrauterina (DIU).

Se sabe que la serotonina cerebral se ocupa –además de deprimir o facilitar la actividad neuronal cortical, lo que depende del tipo de receptor serotoninérgico involucrado–^{9,10} de controlar factores de ganancia y niveles de excitabilidad de las neuronas corticales. La disminución experimental del tono serotoninérgico aumenta la actividad neuronal en la corteza cerebral auditiva, lo que se puede detectar registrando la amplitud del segmento N1/P2 de los potenciales auditivos evocados (PAE).¹¹⁻¹³

Un efecto opuesto se observa cuando la actividad neuronal serotoninérgica aumenta en la corteza sensorial; en este caso, se abate la amplitud del segmento N1/P2 en la auditiva. El componente N1/P2, registrado en la superficie del cráneo (Cz), representa componentes de los PAE, de latencia larga, generados desde el plano supratemporal de los giros temporal superior y lateral, y se considera que es representativa de la función integrativa de las respuestas de la corteza cerebral auditiva,¹¹⁻¹⁴ regulada por neuronas serotoninérgicas del tallo cerebral.

La RCIU, secundaria a *estrés nutricional*, se acompaña de un aumento en la disponibilidad en el plasma del aminoácido precursor de la biosíntesis de la serotonina cerebral. Lo anterior se ha observado tanto en animales de experimentación como en lactantes humanos.¹⁴⁻¹⁸ Se sabe que la fracción libre de L-triptófano (FLT) y la respuesta N1/P2 tienen una correlación significativa y han sido propuestos como indicadores confiables de la actividad serotoninérgica cortical en individuos recién nacidos con antecedentes de RCIU.^{13,15,18,19}

Al igual que los estudios anteriores, el presente se llevó a cabo en 25 recién nacidos.¹⁸ El grupo de recién nacidos con antecedentes de RCIU estuvo formado por niños de ambos sexos, con un peso corporal por abajo del percentil 10 de las curvas de crecimiento intrauterino;²⁰ la relación de crecimiento fetal (*fetal growth ratio*, FGR) fue menor de 90,²¹ con un índice ponderal de 2.14 ± 0.01 .²² Un grupo control estuvo formado por neonatos con los parámetros antropométricos dentro de lo normal. No se observaron signos de otras patologías en ninguno de los miembros de los grupos (Cuadro 9.1). Todos los recién nacidos fueron alimentados al seno materno con un complemento de leche modificada en proteínas, diluida a 16 %, con 20 cal/30 mL y 3.98 ± 0.8 mg de L-triptófano (L-Trp) por 100 mL. La leche materna y la modificada en proteínas tienen el mismo contenido de L-Trp.^{18,19,23-25}

Se confirmó el aumento significativo del L-Trp plasmático libre en los pacientes con antecedentes de RCIU.^{15,18,19} Otro hallazgo importante fue que el componente N1/P2 de la respuesta de la corteza cerebral auditiva presentó una amplitud significativamente disminuida (Figura 9.1) en el grupo con antecedentes de RCIU. Los cambios observados en la amplitud del componente N1/P2 del PAE traducen una actividad cortical anormal, muy probablemente secundaria a anomalías de la regulación serotoninérgica sobre la corticogénesis, provocada por las alteraciones en el metabolismo de la serotonina debidas al estrés nutricional fetal (*ver* la Figura 9.1).

Estos resultados apoyan datos previos, obtenidos tanto en animales experimentales como en neonatos humanos, que mostraron las alteraciones metabólicas típicas de esta anomalía neuroserotoninérgica cerebral y que van en línea con un

Cuadro 9.1.

Datos clínicos de lactantes con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y del grupo control

	Grupo de RCIU	Grupo control
Edad gestacional (semanas)	38.38 ± 0.21	39.58 ± 0.22
Índice ponderal	2.14 ± 0.10^a	2.63 ± 0.06
Relación de crecimiento fetal	61.86 ± 3.22^a	104.60 ± 3.22
Peso corporal (g) (días)		
1	$1\ 845.0 \pm 93.9^a$	$3\ 246.0 \pm 90.5$
30	$2\ 544.0 \pm 142.2^a$	$4\ 200.0 \pm 174.4$
60	$3\ 475.0 \pm 179.0^a$	$5\ 638.0 \pm 143.3$
Longitud corporal (cm) (días)		
1	44.2 ± 1.07^a	49.50 ± 0.96
30	48.3 ± 1.04^a	54.04 ± 0.83
60	50.9 ± 1.47^a	58.33 ± 1.22

Cada valor representa el promedio \pm desviación estándar. Las diferencias fueron determinadas por la prueba de Wilcoxon y ANOVA; ^a $p < 0.001$.¹⁸

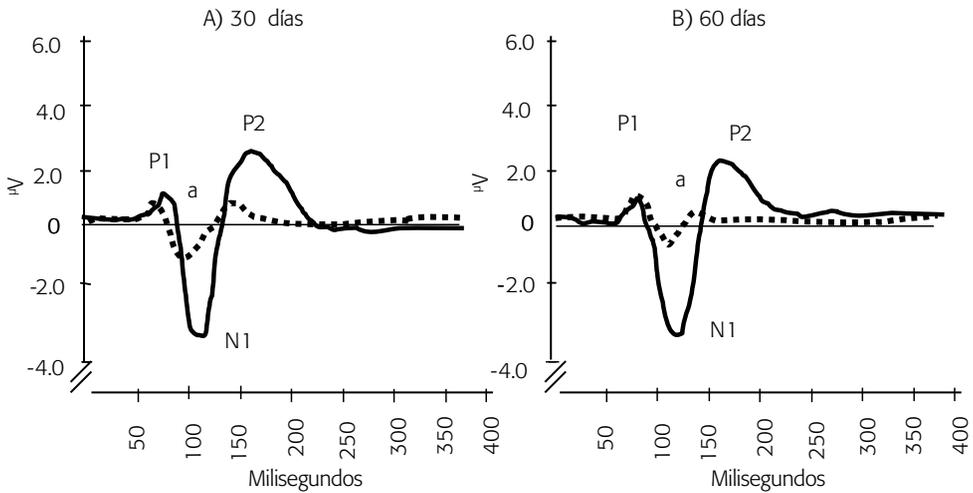


Figura 9.1.

Potenciales auditivos evocados obtenidos por el electrodo de referencia Cz a una intensidad del estímulo de 60 dB en lactantes del grupo control (—) y del grupo con RCIU (---). Cada uno de los registros representa los valores promedio de 12 y 13 niños en cada uno de los grupos, respectivamente. ^a $p < 0.001$. Prueba de Wilcoxon. Nótese la diferencia muy significativa en la amplitud (μV) en el registro de la respuesta cortical auditiva de los pacientes con antecedente de RCIU comparados con la respuesta cortical de los controles normales.

aumento de la biosíntesis de la amina en el cerebro en etapas importantes de la estructuración de la corteza sensorial. Esto se complementa con los cambios morfológicos observados también en otra área, la *corteza somatosensorial* (S1), descritos en el Capítulo 8.^{7,8} Esta actividad neuronal serotoninérgica aumentada tempranamente daña e influye de manera negativa la formación de la corteza cerebral, en particular la conformación normal de la corteza sensorial y su función posterior en la etapa prenatal.^{13-15,19}

Como ya se mencionó, se ha confirmado que en el cerebro fetal, como también en edades posteriores,^{15,26} la FLT y su unión a la albúmina (*ver* el Capítulo 6) tiene un papel importante²⁷ en la cantidad de L-Trp disponible para ser transportado al cerebro para estimular la biosíntesis de 5-hidroxitriptamina (5-HT) y la actividad de las neuronas serotoninérgicas.^{15,26,27} Los datos descritos indican y confirman que a mayor aumento de la fracción libre del L-Trp plasmático (FLT), menor es la amplitud del componente N1/P2 de los potenciales auditivos. Esta observación sugiere con vehemencia una relación funcional o causal entre la actividad serotoninérgica cerebral y los cambios en la respuesta cortical auditiva. Se han descrito dos dipolos, cuyo origen se encuentra tanto en la corteza cerebral auditiva primaria como en la secundaria.^{11,12} Otros autores han identificado también este componente N1/P2 en neonatos humanos,²⁸ y su relación con la innervación serotoninérgica.

Por otra parte, está bien documentado que la serotonina, en su papel de neurotransmisor o neuromodulador, desempeña también una función clave, regulando

las respuestas corticales evocadas por estímulos auditivos,^{11,13} tanto en sujetos con RCIU, como en controles normales,¹⁸ debido a que la inervación serotoninérgica de la corteza sensorial, y en particular de la auditiva, es abundante.

Al considerar la información bioquímica y electrofisiológica antes comentada, los autores de este libro han propuesto que en los neonatos humanos la respuesta de la corteza cerebral auditiva a estímulos específicos es una función regulada por la actividad serotoninérgica cerebral.¹⁸ Aún más, como sucede en los pacientes con antecedentes de estrés nutricional prenatal, esta función de la corteza sensorial puede haber sido cambiada y alterada durante el desarrollo cerebral temprano, debido a una conformación anormal de la misma corteza causada por las alteraciones metabólicas descritas, en la biosíntesis de la 5-HT por desnutrición intrauterina.

Otros tipos de respuestas sensoriales también están modificadas, como es el caso de las respuestas a estímulos visuales. Si es así, entonces la capacidad de los individuos portadores de estas anomalías para reaccionar a las señales y estímulos del medio ambiente será diferente durante su desarrollo ulterior y, a la postre, su desarrollo cognoscitivo podría estar gravemente dañado, por lo que el estrés nutricional fetal con RCIU tendría consecuencias de por vida y puede representar una causa significativa de diversos desórdenes cerebrales en el adulto, relacionados con esta disfunción del sistema neuronal serotoninérgico cerebral.

Referencias

1. Lambe EK, Krimer LS, Goldman-Rakic PS. Differential postnatal development of catecholamine and serotonin inputs to identified neurons in prefrontal cortex of rhesus monkey. *J Neurosci.* 2000;20(23):8780-7.
2. D'Amato JR, Blue ME, Largent BL, et al. Ontogeny of the serotonergic projection to rat neocortex: transient expression of a dense innervation to primary sensory areas. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1987;84(12):4322-6.
3. Bennett-Clarke CA, Chiaia NL, Rhoades RW. Contributions of raphe cortical and thalamocortical axons to the transient somatotopic pattern of serotonin immunoreactivity in the rat cortex. *Somatosens Mot Res.* 1997;14(1):27-33.
4. Lebrand C, Cases O, Adelbrecht C, et al. Transient uptake and storage of serotonin in developing thalamic neurons. *Neuron.* 1996;17(5):823-35.
5. Lavdas AA, Blue EM, Lincoln J, et al. Serotonin promotes the differentiation of glutamate neurons in organotypic slice cultures of the developing cerebral cortex. *J Neurosci.* 1997;17(20):7872-80.
6. Kojic L, Dyck HR, Gu Q, et al. Columnar distribution of serotonin-dependent plasticity within kitten striate cortex. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000;97(4):1841-4.
7. Gutiérrez-Ospina G, Manjarrez GG, González C, et al. Neither increased nor decreased availability of cortical serotonin (5HT) disturbs barrel field formation in isocaloric undernourished rat pups. *Int J Dev Neurosci.* 2002;20(6):497-501.
8. Medina-Aguirre I, Gutiérrez-Ospina G, Hernández RJ, et al. Development of 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} and thalamo-cortical afferents in early nutritionally restricted rats: An emerging explanation for delayed barrel formation. *Int J Dev Neurosci.* 2008;26(2):225-31.
9. Zhou FM, Hablitz JJ. Activation of serotonin receptors modulates synaptic transmission in rat cerebral cortex. *J Neurophysiol.* 1999;82(6):2989-99.
10. Morales M, Bloom FE. The 5-HT₃ receptor is present in different subpopulations of GABAergic neurons in rat telencephalon. *J Neurosci.* 1997;17(9):3157-67.
11. Hegerl U, Juckel G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry.* 1993;33(3):173-87.
12. Juckel G, Molnár M, Hegerl U, et al. Auditory-evoked potentials as indicator of brain serotonergic activity: first evidence in behaving cats. *Biol Psychiatry.* 1997;41(12):1181-95.
13. Manjarrez GG, Hernández ZE, Robles OA, et al. Development impairment of auditory evoked N1/P2 component in rats undernourished in utero: its relation to brain serotonin activity. *Brain Res Dev Brain Res.* 2001;127(2):149-55.
14. Manjarrez GG, Magdaleno VM, Chagoya GG, et al. Nutritional recovery does not reverse the activation of brain serotonin synthesis in the ontogenetically malnourished rat. *Int J Dev Neurosci.* 1996;14(5):641-8.
15. Hernández RJ, Manjarrez GG, Chagoya GG. Newborn humans and rats malnourished in utero: free plasma L-tryptophan, neutral amino acids and brain serotonin synthesis. *Brain Res.* 1989;488(1-2):1-13.
16. Manjarrez GG, Chagoya GG, Hernández RJ. Perinatal brain serotonin metabolism in rats malnourished in utero. *Biol Neonate.* 1988;54:232-40.
17. Manjarrez GG, Chagoya GG, Hernández RJ. Early nutritional changes modify the kinetics and phosphorylation capacity of tryptophan-5-hydroxylase. *Int J Dev Neurosci.* 1994;12:695-702.
18. Manjarrez GG, Cisneros I, Herrera MR, et al. Prenatal impairment of brain serotonergic transmission in infants. *J Pediatr.* 2005;147 (5):592-6.
19. Manjarrez GG, Contreras JL, Chagoya GG, et al. Free tryptophan as indicator of brain serotonin synthesis in infants. *Pediatr Neurol.* 1998;18:57-62.
20. Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, et al. Intrauterine growth as estimated from live-born birth weight date at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics.* 1963;32:793-800.
21. Kramer MS, Oliver M, McLean FH, et al. Determinants of fetal growth and body proportionality. *Pediatrics.* 1990;86(1):18-26.
22. Miller HC, Hassanein K. Diagnosis of impaired fetal growth in newborn infants. *Pediatrics.* 1971;48(4):511-22.
23. Estudios nutricionales de la FAO. No. 24, puntos 375 y 383. Roma; 1970.
24. Manjarrez GG, Hernández RJ. Elevación de la fracción libre del L-triptófano plasmático en lactantes desnutridos *in utero* hasta el tercer mes de edad. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1997;54(1):12-9.
25. Manjarrez GG, Herrera MR, González RM, et al. Long-term consequences of early undernourishment on the activation of brain serotonin synthesis in the rat: Effect of nutritional recovery during the period of nursing. *Nutr Neurosci.* 1999;2(2):57-67.
26. Boadle-Biber MC. Regulation of serotonin synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 1993;60(1):1-15.
27. Hernández RJ, Meneses L, Herrera R, et al. Another abnormal trait in the serotonin metabolism path in intrauterine growth restricted infants. *Neonatology.* 2009;95(2):125-31.
28. Amiel-Tison C, Cabrol D, Denver R, et al. Fetal adaptation to stress. Part 1: acceleration of fetal maturation and earlier birth triggered by placental insufficiency in humans. *Early Hum Dev.* 2004;78(1):15-27.

10. Metabolismo anormal de la serotonina en lactantes con RCIU

■ En este capítulo se estudian las modificaciones del metabolismo de la serotonina, una neuropatía metabólica. Takahashi *et al.*,¹ y Olson *et al.*,² describieron la existencia y distribución de un sistema de neuronas serotoninérgicas en el tallo cerebral de fetos humanos desde la semana 15 a la 27 de edad gestacional.^{1,2} La aparición de este sistema en el cerebro fetal de la rata es también en un periodo muy temprano de la gestación; Takahashi, Lavdas y Bar-Peled^{1,3,4} refirieron un aumento en la densidad de receptores serotoninérgicos subtipo 1A (5-HT_{1A}) en el cerebro fetal humano, y sugirieron su posible participación en los procesos de la neurogénesis.

También en el cerebro de humanos, Del Olmo *et al.*,⁵ reportaron un resultado parecido. Diferentes autores han confirmado la presencia de diversos sistemas de receptores serotoninérgicos específicos en el encéfalo humano. Esto es cierto también para el subgrupo 5-HT_{1B}⁶ y otros receptores.⁷ Existe evidencia de que los sistemas de transporte de la serotonina pueden estar implicados en varios desórdenes neuropsiquiátricos, neurodegenerativos o del área afectiva. Heils *et al.*,⁸ han descrito un polimorfismo del gene promotor del transportador de serotonina en humanos, relacionado con 4 a 5 % de variación en rasgos de ansiedad en la población.

Todos estos datos resaltan la relevancia del sistema serotoninérgico en la regulación de las funciones cerebrales, en etapas muy tempranas del desarrollo, tanto en el cerebro fetal como en el adulto.

Debido a que existen suficientes evidencias (analizadas en capítulos precedentes) de que el metabolismo serotoninérgico cerebral se encuentra alterado en animales con desnutrición gestacional, y que en humanos no se sabía si la desnutrición temprana ocasionaba alteraciones del metabolismo serotoninérgico, como sucede en los animales de experimentación, se hizo un nuevo estudio en recién nacidos humanos con antecedentes de estrés nutricional intrauterino o desnutrición intrauterina (DIU). En dicho estudio se examinaron los niveles del precursor plasmático de la síntesis de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) cerebral, el L-triptófano, que podría estar aumentado en relación con los controles normales de la misma edad. Asimismo, se determinaron *aminoácidos neutros* (AAN), para conocer su relación y su nivel de competencia con la fracción plasmática libre del L-Trp, así como otro grupo de *aminoácidos no relacionados con el metabolismo de la 5-HT*, como control.

En este estudio se incluyeron 66 recién nacidos, se formaron dos grupos según la edad gestacional, calculada por la última fecha de la menstruación y la valoración de Ballard. Un grupo, llamado de *pretérmino*, estuvo constituido por 19 niños (ambos sexos) de 33 a 37 semanas de edad gestacional. Éste, a su vez, se organizó en dos subgrupos: el primero conformado por 7 sujetos con peso corporal abajo del percentil 10 de las curvas de crecimiento intrauterino y 2 desviaciones estándar abajo de la media, lo que se considera desnutrición intrauterina (DIU); el segundo, que sirvió de control, se formó con 12 sujetos con peso corporal entre los percentiles 10 y 90 de las mismas curvas, considerado como peso adecuado para la edad gestacional.

El segundo grupo, llamado de *término*, se constituyó con 47 neonatos de 38 a 42 semanas de edad gestacional. Este grupo también se dividió en dos subgrupos: el primero con 22 sujetos con DIU, y el segundo (grupo control) con 25 neonatos con peso adecuado para su edad gestacional. La DIU fue de origen materno o placentario, pero no por anomalía intrínseca del producto. Los neonatos de madres con cualquier tipo de patología (metabólica, inmunológica, colagenopatías, cardiovascular, renal, etc.) no fueron incluidos en este estudio. Los neonatos de los dos grupos fueron alimentados con 150 mL/kg/día de leche modificada en proteínas (maternizada), diluida a 16 %, que proporciona 20 calorías por cada 30 mL, con 3.98 ± 0.81 mg del L-Trp/100 mL.

En las muestras de plasma se hicieron nuevamente las determinaciones bioquímicas ya antes descritas:

- a) El L-Trp plasmático en sus formas libre y total; la diferencia entre estos dos se consideró como el L-Trp unido a la albúmina
- b) La serotonina plasmática
- c) Las proteínas plasmáticas⁹
- d) Los aminoácidos en muestras de plasma

Además, se consideraron los datos clínicos: identificación, historia de la madre, antecedentes prenatales, valoraciones de Apgar, Silverman y Anderson, datos antropométricos, sexo, tipo de alimentación y antecedentes del producto, y se obtuvo la autorización correspondiente de los padres.^{10,11}

En el Cuadro 10.1 se pueden observar los datos clínicos del grupo de niños *pretérmino* (33 a 37 semanas de edad gestacional) y en el Cuadro 10.2, los datos clínicos de los pacientes del grupo de término (38 a 42 semanas de edad gestacional). Las curvas de desarrollo antropométrico normal no mostraron diferencias por el sexo en las medidas durante el primer mes de vida posnatal, por lo que la comparación estadística se hizo agrupando las obtenidas con ambos sexos. Como se puede ver en esos mismos cuadros, el peso corporal, la longitud corporal y el perímetro cefálico fueron significativamente menores ($p < 0.05$) en los integrantes de los grupos con DIU, en comparación con los del grupo control.

Cuadro 10.1.

Datos clínicos de recién nacidos pretérmino

	Grupo de desnutridos		Grupo de controles		<i>p</i>
Edad gestacional (semanas)	36.33 ± 0.51		36.08 ± 0.79		NS
Sexo	M	F	M	F	
1 día	3	3	4	8	
15 días	2	1	0	4	
28 días	2	1	0	4	
Peso corporal (g)					
1 día	1 954.1 ± 140.9		2 266.6 ± 236.7		< 0.05
15 días	2 050.0 ± 217.9		2 800.0 ± 216.0		< 0.05
28 días	2 213.6 ± 144.3		3 170.0 ± 187.7		< 0.01
Longitud (cm)					
1 día	44.1 ± 2.04		45.87 ± 2.00		< 0.05
15 días	45.0 ± 1		49.00 ± 0.81		< 0.01
28 días	46.8 ± 1.25		51.8 ± 0.62		< 0.01
Perímetro cefálico (cm)					
1 día	30.75 ± 1.08		32.2 ± 1.15		< 0.05
15 días	31 ± 1.73		34 ± 0.81		< 0.05
28 días	32.6 ± 0.57		35.2 ± 0.86		< 0.05

Pretérmino, de 33 a 37 semanas de edad gestacional. Todos los valores se expresan como promedio ± desviación estándar. (M, masculino; F femenino; *p*, significación estadística del resultado obtenido; NS, no significativo.)^{10,11}

Las proteínas plasmáticas totales fueron significativamente más bajas ($p < 0.05$) en los miembros de los dos grupos desnutridos (Cuadro 10.3). Se hizo notable un aumento con la edad posnatal en los controles normales, cuya tendencia fue menor en los desnutridos.

La 5-HT plasmática no mostró diferencias hasta los 15 días de edad posnatal, pero a los 28 días se encontró significativamente baja en los grupos desnutridos, en relación con sus controles eutróficos ($p < 0.01$). También se observó un incremento de la 5-HT plasmática con la edad, de alrededor de 60 ng/mL al nacimiento, a 110 a 120 ng/mL a los 28 días. En los neonatos desnutridos a partir del día 15 ya no hubo incremento; en los desnutridos pretérmino, se observó un decremento de 77 a 42 ng/mL.

Uno de los parámetros más importantes que se determinó en este estudio fue la concentración de L-Trp plasmático, en su fracción libre (FLT) y la unida a albúmina. En los grupos control se manifestó un incremento de la concentración

Cuadro 10.2.

Datos clínicos de recién nacidos a término

	Grupo de desnutridos		Grupo de controles		<i>p</i>
Edad gestacional (semanas)	39.68 ± 0.94		39.84 ± 0.55		NS
Sexo	M	F	M	F	
1 día	11	11	14	11	
15 días	7	4	4	6	
28 días	3	3	3	5	
Peso corporal (g)					
1 día	2 234.5 ± 169		3 144.8 ± 236.4		< 0.01
15 días	2 479.5 ± 351		3 487 ± 431.9		< 0.01
28 días	2 845 ± 451.8		3 706.8 ± 378.6		< 0.01
Longitud (cm)					
1 día	44.47 ± 1.34		51.16 ± 0.78		< 0.01
15 días	49.63 ± 1.58		52.7 ± 1.41		< 0.01
28 días	51.58 ± 2.74		53.6 ± 1.86		NS
Perímetro cefálico (cm)					
1 día	32.47 ± 0.82		34.54 ± 1.29		< 0.01
15 días	33.22 ± 0.87		35.55 ± 1.42		< 0.01
28 días	34.33 ± 0.68		36.18 ± 1.06		< 0.01

Término, de 38 a 42 semanas de edad gestacional. Todos los valores se expresan como promedio ± desviación estándar. (M, masculino; F, femenino; NS, no significativo; *p*, significación estadística del resultado obtenido.)^{10,11}

Cuadro 10.3.

Concentración de proteínas totales en el plasma de recién nacidos pretérmino y a término con desnutrición intrauterina (D) y del grupo control (C)

Edad (días)	Pretérmino ^a			Término ^b		
	D	C	<i>p</i>	D	C	<i>p</i>
1	3.18 ± 0.95 <i>n</i> = 7	4.25 ± 1.04 <i>n</i> = 12	< 0.05	3.29 ± 0.74 <i>n</i> = 22	4.64 ± 0.93 <i>n</i> = 25	< 0.001
15	3.85 ± 0.04 <i>n</i> = 4	4.53 ± 0.35 <i>n</i> = 4	< 0.01	3.18 ± 0.73 <i>n</i> = 13	5.56 ± 0.89 <i>n</i> = 10	< 0.001
28	4.66 ± 0.53 <i>n</i> = 4	5.09 ± 0.24 <i>n</i> = 4	< 0.05	3.55 ± 0.59 <i>n</i> = 7	5.62 ± 1.03 <i>n</i> = 8	< 0.01

^aPretérmino, de 33 a 37 semanas de gestación; ^btérmino, de 38 a 42 semanas de edad gestacional. Todos los valores se expresan en g/dL, promedio ± desviación estándar. (*n*, dato estadístico que se refiere al número de casos estudiados; *p*, significación estadística del resultado obtenido.)^{10,11}

de la fracción libre del L-Trp en el plasma, a partir del primer día hasta los 28 días de vida posnatal. En el grupo DIU pretérmino, al nacimiento tenían ya una concentración de L-Trp libre significativamente más elevada que la del control de la misma edad ($p < 0.01$) y mayor que la concentración alcanzada por los controles de 28 días de edad. En la misma subdivisión, grupo DIU pretérmino, la concentración del L-Trp libre continuó elevada a los 15 y 28 días de edad, en comparación con los del grupo control de la misma edad de los no desnutridos ($p < 0.05$).

Por otra parte, en el grupo de niños controles a término también se observó un incremento normal con la edad. En el subgrupo DIU a término, la concentración del L-Trp plasmático libre fue, en todas las edades estudiadas, significativamente mayor ($p < 0.01$). La relación aritmética L-Trp libre/L-Trp total se encontró aumentada en los dos grupos desnutridos y en las tres edades estudiadas. En las Figuras 10.1 y 10.2 se observan de manera gráfica las tendencias que siguieron las fracciones libre y la del L-Trp unido a albúmina, en los grupos pretérmino y término, respectivamente. En el patrón de aminoácidos neutros estudiados no se observó ningún cambio consistente en los dos grupos de desnutridos.

Otros aminoácidos aparentemente no relacionados con el papel precursor del Trp en la síntesis de serotonina cerebral, como tampoco los niveles plasmáticos ni sus curvas de desarrollo, presentaron diferencias importantes (Cuadro 10.4) en la relación (razón aritmética) entre el L-Trp plasmático libre y los AAN, lo que da una idea del predominio de una u otra fracción y su competencia por un posible transportador hacia el cerebro, a nivel de la *barrera hematoencefálica* (BHE). Se observa que esta relación es siempre mayor a las

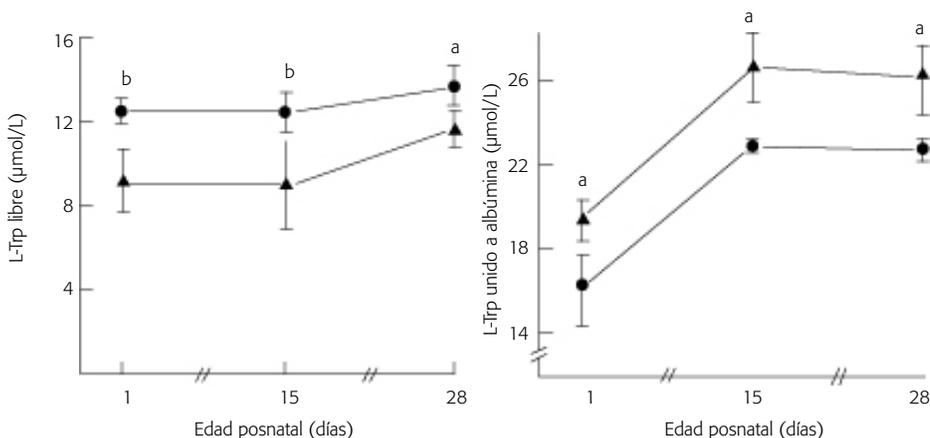


Figura 10.1.

Concentración de L-triptófano libre y unido a albúmina en recién nacidos pretérmino (33 a 37 semanas) con desnutrición intrauterina (●) y controles normales (▲). La diferencia entre grupos fue obtenida a través de la prueba t Student. ^a $p < 0.05$; ^b $p < 0.001$.^{10,11)}

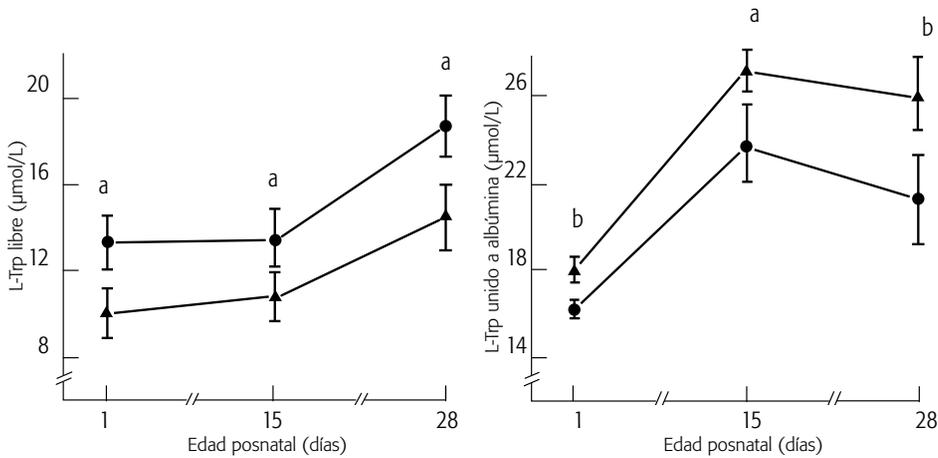


Figura 10.2.

Concentración de triptófano libre y unido a albúmina en recién nacidos a término (38 a 42 semanas) con desnutrición intrauterina (●) y controles normales (▲). La diferencia entre grupo fue determinada por la prueba t Student. (^b $p < 0.05$; ^a < 0.01 .^{10,11})

diferentes edades en el plasma de los neonatos desnutridos de término que en los normales.

Por último, la serotonina plasmática, como era de esperarse, no se correlacionó con el aumento observado del L-Trp plasmático en su fracción libre, ya que estuvo baja. En los niños desnutridos, el grupo de aminoácidos neutros, AAN (valina, isoleucina, leucina, tirosina y fenilalanina), plasmáticos presentó una correlación negativa con el Trp libre y no disminuyó en el periodo estudiado.

Es importante señalar que en un estudio subsiguiente (que no se detalla aquí) se analizaron los mismos parámetros recién descritos en lactantes humanos, hasta

Cuadro 10.4.

Concentración de otros aminoácidos en el plasma de recién nacidos a término con desnutrición intrauterina y del grupo control

Edad (días)	Desnutridos			Controles		
	1	15	28	1	15	28
Aminoácido	<i>n</i> = 20	<i>n</i> = 12	<i>n</i> = 6	<i>n</i> = 25	<i>n</i> = 10	<i>n</i> = 8
Metionina	27.85 ± 4.9 ^a	31.06 ± 10.7	25 ± 16.01	30.75 ± 5.13 ^a	26.95 ± 5.59	36.5 ± 13.67
Cistina	35.57 ± 9.24	36.16 ± 13.01	19.86 ± 9.79 ^b	38.32 ± 11.72	33.94 ± 8.56	38.12 ± 15.98 ^b
Lisina	62.65 ± 24.21 ^c	54.86 ± 30.92 ^a	42.03 ± 13.87 ^b	80.88 ± 27.94 ^b	79.56 ± 37.24 ^a	125.3 ± 82.3 ^b
Arginina	35 ± 11.7 ^a	54.74 ± 27.77	41.52 ± 6.03 ^a	44.93 ± 18.93 ^a	54.96 ± 28.83	75.65 ± 34.59 ^a

Término, de 38 a 42 semanas de gestación; ^a $p < 0.05$; ^b $p < 0.01$; ^c $p < 0.001$; *n*, dato estadístico que se refiere al número de casos estudiados. Todos los valores se expresan en µmol/L, promedio ± desviación estándar.

los 60 y 90 días de edad posnatal. Se encontró que los parámetros importantes relacionados con el metabolismo serotoninérgico mostraron las mismas alteraciones que las observadas aquí hasta los 28 días de edad. Pero lo importante es que se confirmó el aumento de la fracción libre del L-Trp en el plasma de niños con antecedente de RCIU; alteración que permaneció hasta los 3 meses de edad (Figura 10.3).^{12,13}

Las alteraciones metabólicas y neurometabólicas confirmadas en los estudios descritos, tanto en animales como en bebés humanos, refuerzan la hipótesis inicial de esta investigación. En un modelo animal de RCIU se encontró la actividad aumentada de la enzima principal en la vía biosintética de la serotonina cerebral, y los demás parámetros bioquímicos apoyan lo observado en los recién nacidos y lactantes con RCIU. Así pues, en los neonatos humanos con desnutrición intrauterina existe un aumento significativo de la fracción libre del L-Trp plasmático. Se sabe que el grado de unión del L-Trp libre a la albúmina aumenta o disminuye normalmente su nivel plasmático, regulando así la cantidad del aminoácido libre disponible para ser transportado a través de la BHE y regular su paso al tejido cerebral, en donde es captado por las neuronas serotoninérgicas para estimular la síntesis de la serotonina,¹³ como ya se comentó, por lo que todas estas observaciones sugieren un importante desequilibrio metabólico que redundaría en una aceleración de la síntesis de un neurotransmisor clave en el cerebro humano, desde la etapa fetal, con consecuencias no menos relevantes, como veremos más adelante.¹⁵

También se ha visto en los modelos animales que la concentración de L-Trp está aumentada no sólo en el plasma sino también en el tejido cerebral, de modo que satura a la enzima limitante en el proceso de síntesis, que normalmente se encuentra insaturada, la triptófano-5-hidroxilasa (T5-H). En efecto, la actividad de T5-H también se encontró aumentada en el cerebro de las ratas desnutridas. Por razones obvias, la actividad de la T5-H no se determinó en el cerebro de los pacientes con antecedentes de RCIU que se estudiaron, por lo que se emplearon los modelos animales con RCIU, ya mencionados.^{10,11} Si se toma en cuenta la secuencia de estos resultados, se verá que dados los principales elementos de esta vía metabólica cerebral, la actividad de la enzima iniciadora de la biosíntesis, la T5-H, el sustrato L-Trp y la concentración del producto, la serotonina, que es el neurotransmisor, en los experimentos animales, se puede plantear que existe un aumento y una alteración en la modulación de la actividad metabólica, de esta vía en particular, en las neuronas serotoninérgicas cerebrales, ocasionados muy probablemente por un aumento inicial en la fracción libre del L-Trp plasmático, secundario a un desequilibrio en el balance normal de esta fracción del aminoácido, con el grupo de AAN y con la fracción unida a la albúmina,^{10,11} como ya se comentó.¹⁵ La otra hipótesis de trabajo consiste en la probable modificación que estos cambios pudiesen inducir en la estructura de la proteína enzimática y, en este caso, se puede tratar de un cambio epigenético, aún no comprobado.

Los presentes resultados, y los obtenidos en animales, apoyan el planteamiento de que en los neonatos humanos con desnutrición intrauterina también

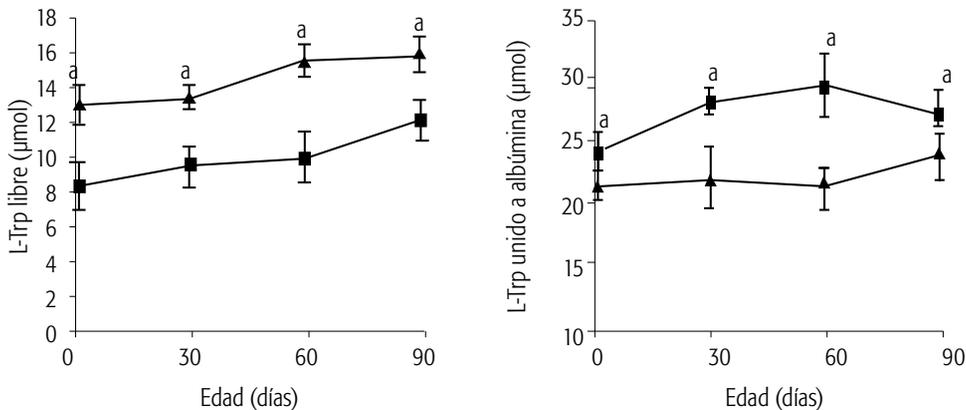


Figura 10.3.

Concentración de L-triptófano en el plasma de lactantes desnutridos *in utero* (▲) y del grupo control (■). Libre y unido a albúmina. Valores en µmol, promedio ± desviación estándar. ANOVA de dos vías (hasta 90 días de edad). ^a $p < 0.05$.

existe un aumento en la síntesis de serotonina cerebral, secundario al aumento de la fracción libre del L-Trp plasmático, que también podría estar asociado con un aumento permanente de la actividad de la T5-H en el cerebro.¹⁰⁻¹⁴

En el humano, los datos de los autores que aquí se presentan no parecen confirmar la hipótesis propuesta por Fernstrom y Wurtman,¹⁵ en el sentido de que para que exista un mayor paso de L-Trp a través de la BHE, el grupo de AAN en el plasma –los cuales supuestamente compiten con el L-Trp por un mismo transportador– debería estar disminuido,¹⁶ ya que en los niños desnutridos, el grupo de AAN plasmáticos presentó una correlación negativa con el L-Trp libre y no disminuyó en el periodo estudiado; además, se encontraron sólo modificaciones aisladas de algunos de ellos. Por otra parte, el resto del aminoácidoograma tampoco mostró un patrón definido de cambios en un sentido o en otro durante el mismo periodo de desarrollo. Todos los resultados apuntan hacia una alteración específica en el equilibrio metabólico del aminoácido L-Trp, parece ser que estamos ante una modificación congénita del metabolismo provocada por estrés nutricional durante la etapa fetal.

Asimismo, en un sujeto desnutrido pueden existir otros factores que contribuyen al aumento de la fracción libre del L-Trp plasmático. Entre ellos se pueden citar la disminución de la albúmina circulante y el aumento de la fracción libre (no esterificada) de los ácidos grasos, que pueden competir con el Trp para unirse a la albúmina. Otro factor por considerar sería un aumento del catabolismo proteínico (*ver* los Capítulos 5 y 7).

La serotonina plasmática que se determinó como un control más en los niños desnutridos disminuyó, a diferencia de la cerebral que aumenta en los animales experimentales también con RCIU. Este dato sugiere que esta serotonina perifé-

rica (no cerebral) de la 5-HT, como se esperaba, no correlaciona con el aumento observado del L-Trp plasmático, como sucede con la cerebral. Esto puede explicarse por el hecho de que la 5-HT del plasma represente fundamentalmente a la que se almacena en las plaquetas.¹⁷

La baja de serotonina sérica en los niños desnutridos también se podría explicar por un defecto en la enzima 5-hidroxitriptófano descarboxilasa (5-HTPD) periférica o en su cofactor, el piridoxal-5-fosfato; o bien, por trombocitopenia en el neonato desnutrido. Un defecto en esta enzima y en este cofactor de la síntesis periférica de 5-HT se ha descrito en el riñón de neonatos prematuros no desnutridos.¹⁸

Datos actuales muestran, sin embargo, que no hay una correlación entre la concentración de serotonina plasmática observada en los neonatos desnutridos con los niveles elevados del L-Trp libre, lo que da mayor apoyo a la relación de este último, en forma más específica, con la síntesis de la serotonina cerebral en dichos sujetos. Los datos presentados acerca del aumento de la síntesis de la 5-HT cerebral en los animales desnutridos, apoyan también este punto.

Toda esta información confirma y amplía resultados publicados en los que se observó un aumento de la 5-HT cerebral en animales sometidos a desnutrición exclusivamente proteínica,^{19,20} o proteínico-calórica, durante la gestación, durante la lactancia, o sometidos a periodos de ayuno relativamente cortos, de 24 a 48 h. Sin embargo, en dichos estudios no se había determinado la actividad de la enzima principal, la T5-H, junto con la concentración del L-Trp y de 5-HT en el cerebro del mismo organismo. Tampoco se intentó investigar el estado del aminoácido precursor, el L-Trp plasmático libre, en neonatos humanos con y sin desnutrición, ni su relación con el grupo de AAN, que se vincula con el posible mecanismo regulador en humanos del paso del L-Trp libre al cerebro, a través de la BHE, tal como se ha descrito en este trabajo.

En otros trabajos publicados, hay una serie de datos que muestra, en el cerebro de animales de laboratorio, la importancia de las alteraciones tempranas del sistema serotoninérgico cerebral. Haydon *et al.*, y Whitaker *et al.*, reportaron el efecto profundo de las alteraciones del sistema serotoninérgico cerebral en neuronas jóvenes en cultivo e *in situ*.^{21,22} A nivel de los conos de crecimiento neuronal, que son estructuras en pleno proceso de diferenciación, un exceso de 5-HT inhibe su desarrollo y el establecimiento de sinapsis. Por otra parte se ha visto que en el periodo prenatal se han demostrado autorreceptores específicos que parecen regular la diferenciación de las mismas neuronas serotoninérgicas. Estos datos refuerzan la posibilidad de que en los recién nacidos y lactantes que padecieron RCIU se hayan modificado también estos y otros parámetros serotoninérgicos en su cerebro en formación, con las secuelas funcionales que se describen más adelante.¹⁴

En fin, la inhibición de la T5-H por *para*-clorofenilalanina altera el patrón de maduración de neuronas inervadas por el sistema serotoninérgico, en diferentes regiones del cerebro fetal. Fillion *et al.*,²³ han encontrado que la lesión neonatal de las neuronas serotoninérgicas en el cerebro de la rata induce un aumento en el número final de sitios de unión (receptores) de la 5-HT, en neuronas blanco de la corteza cerebral de ratas en desarrollo

Otros autores han observado también el efecto deletéreo de un aumento de la serotonina cerebral durante el desarrollo posnatal. Se ha visto que la administración suplementaria de L-Trp durante la gestación induce un aumento de la actividad de la T5-H en el cerebro fetal y un incremento de la concentración de la 5-HT en el periodo posnatal.²⁴

Todos estos datos indican la importancia de las alteraciones tempranas del sistema serotoninérgico central. La determinación de parámetros accesibles en material humano, mediante métodos relativamente sencillos y de bajo costo, que proporcionen información acerca del metabolismo de un neurotransmisor cerebral deben ser de gran ayuda en el diagnóstico, pronóstico y manejo clínico de problemas neuro- y psicopatológicos en que puede estar involucrada la serotonina, como son el autismo infantil,²⁵ depresión,^{26,27} mioclonia,²⁸ estados convulsivos,^{29,30} hiperactividad en niños¹⁷ y algunos tipos de retraso mental,^{31,32} así como el desarrollo cognitivo.

Los autores de este libro consideran que ha sido estimulante intentar conocer los posibles mecanismos neurobioquímicos del daño que puede ocasionarse en periodos tempranos del desarrollo del cerebro humano, a causa de la desnutrición materna o de defectos en el transporte placentario de nutrimentos, en el metabolismo y en la función de un importante sistema de neurotransmisión cerebral, el serotoninérgico y muy probablemente su relación con otros sistemas no menos importantes, como el dopaminérgico, el noradrenérgico, el glutamatérgico, con lo que la serotonina cerebral tiene relaciones funcionales de regulación.³ Así como también toda esta información nos permite reflexionar en las posibles consecuencias en el desarrollo posterior de la función cerebral en estos individuos, por el papel que la 5-HT desempeña en los procesos tempranos de maduración cerebral, lo que puede alterar definitivamente el desarrollo normal de grupos y vías neuronales cerebrales corticales, así como su función regulatoria de este neurotransmisor en el cerebro del adulto.

Las alteraciones metabólicas y neurometabólicas en humanos con el antecedente de RCIU, descritas en su conjunto, por primera vez, semejan a los llamados “errores congénitos del metabolismo,”³³ sólo que, en este caso, todo parece indicar que las alteraciones en el metabolismo del neurotransmisor, serotonina, se originan a través de un mecanismo epigenético, sin descartar cambios en la expresión de sistemas de genes relacionados, lo que queda como hipótesis de trabajo.

Referencias

1. Takahashi H, Nakashima S, Ohama E, et al. Distribution of serotonin-containing cell bodies in the brainstem of the human fetus determined with immunohistochemistry using antiserotonin serum. *Brain Dev.* 1986;8(4):355-65.
2. Olson L, Boreus LO, Seiger A. Histochemical demonstration and mapping of 5-hydroxytryptamine and catecholamine containing neuron systems in the human fetal brain. *Z Anat Enwickl Gesch.* 1973;139(3):259-82.
3. Lavdas AA, Blue ME, Lincoln J, et al. Serotonin promotes the differentiation of glutamate neurons in organotypic slice cultures of the developing cerebral cortex. *J Neurosci.* 1997;17(20):7872-80.
4. Bar-Peled O, Gross-Isseroff R, Ben-Hur H, et al. Fetal human brain exhibits a prenatal peak in the density of serotonin 5-HT1A receptors. *Neurosci Lett.* 1991;127(2):173-6.
5. Del Olmo E, Díaz A, Guirao-Piñeyro M, et al. Transient localization of 5-HT1A receptors in human cerebellum during development. *Neurosci Lett.* 1994;166(2):149-52.
6. Hoyer D, Waeber C, Pazos A, et al. Identification of a 5-HT1 recognition site in human brain membranes different from 5-HT1A, 5-HT1B and 5-HT1C sites. *Neurosci Lett.* 1988;85(3):357-62.
7. Qian IH, Kusumi I, Ulpian C, et al. A human serotonin-7 receptor pseudogene. *Brain Res Mol Brain Res.* 1998;53(1-2):339-43.
8. Heils A, Mossner R, Lesch KP. The human serotonin transporter gene polymorphism: basic research and clinical implications. *J Neural Trans (Vienna).* 1997;104(10):1005-14.
9. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951;193(1):265-75.
10. Manjarrez GG, Chagoya G, Hernández RJ. Desnutrición intrauterina: I. L-triptófano, serotonina y aminoácidos plasmáticos en humanos. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1988;45(11):729-44.
11. Hernández RJ, Manjarrez GG, Chagoya G. Newborn humans and rats malnourished in utero: free plasma L-tryptophan, neutral amino acids and brain serotonin synthesis. *Brain Res.* 1989;488(1-2):1-13.
12. Manjarrez GG, Contreras LJ, Manuel MV, et al. Elevación de la fracción libre del L-triptófano plasmático en lactantes desnutridos *in utero* hasta el tercer mes de edad postnatal. *Bol Med Hosp Inf Mex.* 1997;54(1):12-9.
13. Hernández RJ, Meneses L, Herrera R, et al. Another abnormal trait in the serotonin metabolism path in intrauterine growth restricted infants. *Neonatology.* 2009;95(2):125-31.
14. Manjarrez GG, Cisneros I, Herrera MR, Vazquez F, Robles A, Hernandez J. Prenatal impairment of brain serotonergic transmission in infants. *J Pediatr.* 2005;147(5):592-6.
15. Fernstrom JD, Wurtman J. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science.* 1972;178(4059):414-6.
16. Fernstrom JD, Wurtman J. Nutrición y encefalo. *Scientific American.* 1974: p. 103-11.
17. Goldman JO, Thibet RJ, Rourke BJ. Platelet serotonin levels in hyperactive children. *J Pediatr Psychol.* 1979;4(3):285-96.
18. Berman JL, Justice P, Yi-Yung HD. The metabolism of 5-hydroxytryptamine (serotonin) in the newborn. *J Pediatr.* 1965;67(4):603-8.
19. Miller M, Leahy JP, Stern WC, et al. Tryptophan availability: relation to elevated brain serotonin in developmentally protein malnourished rats. *Exp Neurol.* 1977;57(1):142-57.
20. Morgane PJ, Mokler DJ, Galler JR. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. *Neurosci Biobehav Rev.* 2002;26(4):471-83.
21. Haydon PG, McCobb DP, Kater SB. Serotonin selectively inhibits growth cone motility and synaptogenesis of specific identified neurons. *Science.* 1984;226(4674):561-4.
22. Whitaker-Azmitia PM, Azmitia EC. Autoregulation of fetal serotonergic neuronal development: role of high affinity serotonin receptors. *Neurosci Lett.* 1986;67(3):307-12.
23. Fillion MP, Hernández RJ, Bauguén C, et al. Postnatal development of high affinity neuronal recognition sites for 3H-5HT in rat brain. *Dev Neurosci.* 1982;5:484-91.
24. Chagoya G, Hernández RJ. L-tryptophan during gestation induces and increase in brain tryptophan-5-hydroxylase activity and serotonin synthesis. *Proc West Pharmacol Soc.* 1983;26:369-72.
25. Hoshino Y, Yamamoto T, Kaneko M, et al. Plasma free tryptophan concentration in autistic children. *Brain Dev.* 1986;8(4):424-7.
26. Van Praag HM, De Haan S. Central serotonin metabolism and frequency of depression. *Psychiatry Res.* 1979;1(3):219-24.
27. Van Praag HM. Significance of biochemical parameters in the diagnosis, treatment and prevention of depressive disorders. *Biol Psychiatry.* 1977;12(1):101-31.
28. Cohen DJ, Shaywitz BA, Young JG, Carbonari CM, Nathanson JA, Lieberman D, et al. Central biogenic amine metabolism in children with the syndrome of chronic multiple tics of Gilles de la Tourette: norepinephrine, serotonin, and dopamine. *J Am Acad Child Psychiatry.* 1979;18(2):320-41.
29. Kilian M, Frey HH. Central monoamines and convulsive thresholds in mice and rats. *Neuropharmacology.* 1973;12(7):681-92.
30. Löscher JW, Pagliusi R, Muller F. L-5-hydroxytryptophan. Correlation between anticonvulsant effect and increases in levels of 5-hydroxyindoles in plasma and brain. *Neuropharmacology.* 1984;23(9):1041-8.
31. Ternaux JP, Mattei JF, Faudon M, et al. Peripheral and central 5-hydroxytryptamine in trisomy 21. *Life Sci.* 1979;25(23):2017-22.
32. Partington MW, Tu JB, Wong CY. Blood serotonin levels in severe mental retardation. *Dev Med Child Neurol.* 1973;15(5):616-27.
33. Frowde, Hodder & Stoughton. *Inborn errors of metabolism.* London; 1909.

11. Recuperación nutricional

■ En este capítulo se centra la atención en los cambios en la neurotransmisión cerebral. Existe evidencia de que a partir de la etapa fetal hay una aceleración en la síntesis de 5-hidroxitriptamina (5-HT) cerebral, precedida de una elevación en la concentración del L-triptófano (L-Trp) y de la actividad de triptófano-5-hidroxilasa (T5-H) en ratas desnutridas *in utero* (DIU).¹⁻⁶

Si se toma en cuenta la secuencia de la información ya descrita, se deduce que existe un aumento de la actividad de la vía biosintética serotoninérgica neuronal, ocasionado por un mayor paso de la fracción libre del L-Trp plasmático al cerebro desde la etapa fetal.⁷⁻¹² Este aumento crónico de la concentración de L-Trp y de la actividad de la T5-H en el cerebro desnutrido, y como consecuencia la aceleración en la síntesis del neurotransmisor, proporciona información acerca del mecanismo implícito en la activación de esta vía metabólica. Sin embargo, el hecho de que la desnutrición gestacional produce un cambio en el comportamiento cinético de la enzima limitante de esta vía serotoninérgica –que consiste en un cambio en la afinidad por su sustrato, el L-Trp, y en una mayor activación de la misma por mecanismos de fosforilación de la proteína enzimática, en donde intervienen sistemas de segundos mensajeros como el monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), el 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3), el diacilglicerol y la proteincinasa II calcio/calmodulina dependiente–^{13,14} permite plantear que también produce un cambio estructural en el complejo molecular de la enzima T5-H.

Se han hecho otros estudios para investigar los diferentes cambios somatométricos y bioquímicos que se producen a nivel corporal y en el cerebro de sujetos con activación de la vía serotoninérgica cerebral por desnutrición gestacional, sometidos a rehabilitación nutricional neonatal, con la finalidad de observar si el aumento en la actividad de la enzima y en la síntesis del neurotransmisor se mantienen o se normalizan.

Es interesante señalar que la actividad de la enzima T5-H en el cerebro se mantiene elevada hasta la edad adulta, a pesar de la recuperación nutricional y de la normalización de la composición corporal y bioquímica en el grupo de individuos recuperados, cuando fue evaluada en la corteza cerebral (Figuras 11.1 y 11.2).

La concentración del neurotransmisor serotonina y el nivel de L-Trp en el cerebro de los animales del grupo recuperado nutricionalmente tampoco se normalizaron y se mantuvieron elevados de manera significativa también hasta la etapa

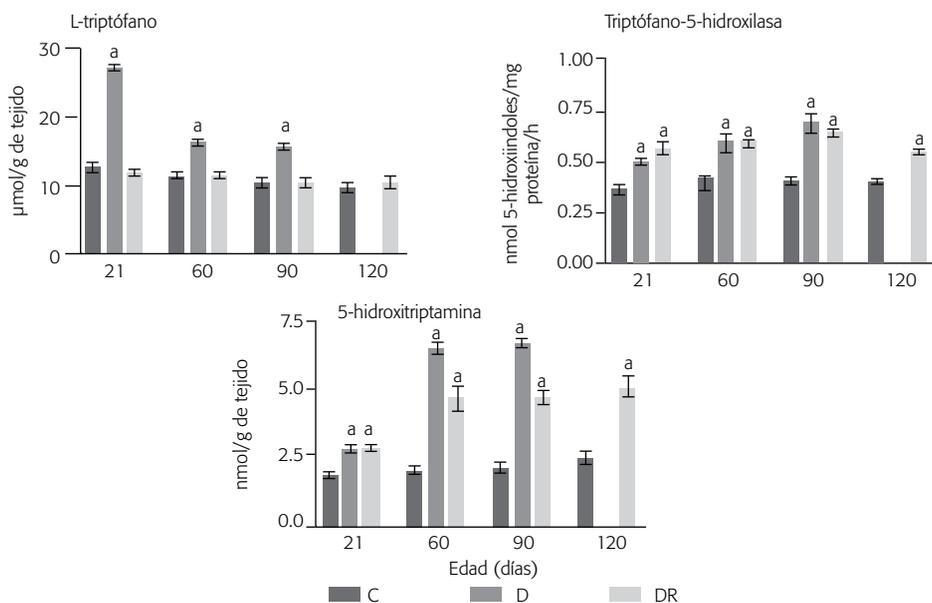


Figura 11.1.

Actividad de la vía serotoninérgica en la corteza cerebral de ratas del grupo control (C), con desnutrición *in utero* (D) y desnutridas recuperadas (DR). L-triptófano ($\mu\text{mol/g}$ de tejido), triptófano-5-hidroxilasa (nmol 5-hidoxiindoles/mg proteína/hora), 5-hidroxitriptamina (nmol/g de tejido). Promedio \pm desviación estándar de ocho experimentos por duplicado. Prueba *t* Student. (^a $p < 0.01$.^{15,16})

adulta, tanto en la corteza cerebral como en el tallo cerebral (ver la Figura 11.2). Lo que confirma los hallazgos de otros estudios precedentes.^{15,16}

El aumento crónico de la actividad de la enzima T5-H, observado desde la etapa fetal y que continúa en la vida posnatal hasta la adultez, secundario a un mayor paso de L-Trp plasmático al cerebro, es uno de los mecanismos que explica la activación de esta vía metabólica. Sin embargo, el hecho de que en experimentos en los que se han inyectado cargas de L-Trp a madres gestantes no desnutridas y que han activado esta enzima en el cerebro fetal hasta la etapa posnatal⁷ sugiere otros mecanismos implícitos en su activación, secundarios a desnutrición temprana. Por esta razón, además de la actividad de la enzima limitante, la T5-H, se examinó también la cinética y la capacidad de fosforilación, y se encontró que en efecto la desnutrición gestacional produce un cambio en la cinética de la enzima, con aumento de la afinidad (K_m) por el L-Trp, y una mayor capacidad de activación por diferentes mecanismos de fosforilación.^{13,14}

Estos hechos permiten también proponer que la desnutrición ontogénica, a través de posibles cambios epigenéticos, puede producir una *modificación estructural del complejo proteínico de la T5-H*, como mecanismo principal que explica su

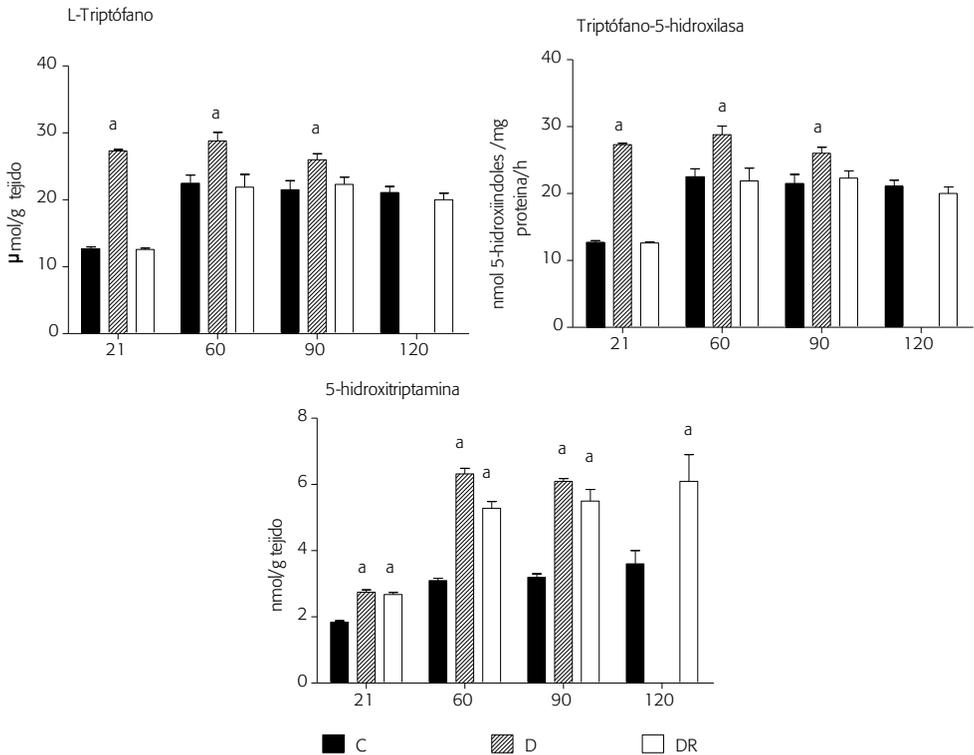


Figura 11.2.

Actividad de la vía serotoninérgica en el tallo cerebral de rata control (C), con desnutrición *in utero* (D) y desnutridas recuperadas (DR). L-triptófano ($\mu\text{mol/g}$ de tejido), triptófano-5-hidroxilasa (nmol 5-hidroxiindoles/mg proteína/hora, 5-hidroxitriptamina (nmol/g de tejido). Promedio \pm desviación estándar de ocho experimentos por duplicado. Prueba *t* Student ($^a p < 0.001$).^{15,16)}

activación permanente y la persistencia de la aceleración de la síntesis del neurotransmisor en el cerebro, a pesar de la normalización metabólica observada en los individuos recuperados nutricionalmente.

El hecho de que, a pesar de una recuperación física, bioquímica y cerebral, la actividad de la T5-H permaneciera elevada y se acompañara del aumento en la síntesis del neurotransmisor hasta la etapa adulta es muy interesante, ya que el mecanismo de activación en el sujeto rehabilitado no parece ya deberse a los cambios en el metabolismo de la síntesis de la 5-HT que lo originaron inicialmente en el animal desnutrido. Debido a que el L-Trp cerebral se normaliza en el individuo rehabilitado y deja de ser ya el factor predominante en la activación de la enzima, aunque ésta permanezca activada.

Lo anterior estaría a favor de que en el cerebro rehabilitado ya no son los cambios en el metabolismo del L-Trp que se observan al inicio en el animal desnutrido los que operan para mantener activada la enzima limitante. En efecto,

hay datos del laboratorio de los autores que señalan que en el animal rehabilitado nutricionalmente se normalizan los niveles de L-Trp plasmático libre, aunque las constantes de unión del L-Trp a la albúmina permanecen alteradas, como ya se mencionó.^{17,18} Por lo tanto, parece ser que en el animal recuperado nutricionalmente el mecanismo que mantiene activa la vía biosintética de este importante neurotransmisor cerebral es diferente al que la mantiene activada en el animal desnutrido, y podría explicarse, como ya se mencionó, por un cambio estructural en el complejo proteínico de la enzima, por los cambios observados en su cinética y en su activación por fosforilación.^{13,14}

Referencias

- Ghittoni NE, Faryna RI. Effects of malnutrition and subsequent rehabilitation on the lipid composition of cerebral cortex and cerebellum of the rat. *J Neurochem*. 1973;21(4):983-7.
- Hernández RJ. Developmental pattern of serotonin synthesizing enzyme in the brain of postnatally malnourished rats. *Experientia*. 1973;29(12):1487-8.
- Hernández RJ. Ontogenic malnutrition and interaction of monoamines and enzymes in the brain. En: Usdin E, Kopin JL, Barchasd J (ed). *Catecholamines basic and clinical frontiers*. Oxford: Pergamon Press; 1979;1:830.
- Manjarrez GG, Chagoya GG, Hernández RJ. Perinatal brain serotonin metabolism in rats malnourished in-utero. *Biol Neonate*. 1988;45:232-40.
- Manjarrez GG, Chagoya GG, Hernández RJ. Desnutrición intrauterina. II. L-triptófano, triptófano-5-hidroxilasa y serotonina en el cerebro de rata. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1988;45:808-16.
- Hernández RJ, Manjarrez GG, Chagoya GG. Newborn humans and rats malnourished in utero: free plasma L-tryptophan, neutral amino acids and brain serotonin synthesis. *Brain Res*. 1989;488:1-13.
- Chagoya GG, Hernández RJ. L-Tryptophan during gestation induced an increase in brain tryptophan-5-hydroxylase activity and serotonin synthesis. *Proc West Pharmacol Soc*. 1983;26:369-72.
- Tagliamonte A, Biggio G, Vargin L, et al. Free tryptophan in serum controls brain tryptophan level and serotonin synthesis. *Life Sci*. 1973;12(6):277-87.
- Gessa GL, Tagliamonte A. Serum free tryptophan: control of brain concentrations of tryptophan and of synthesis of 5-hydroxytryptamine. En: Wolstenholme GEW, Fitzsimons DW (ed). *Aromatic amino acids in brain*. Amsterdam: Elsevier; 1974: p. 207-16.
- Miller M, Leahy JP, McConville F, et al. Effects of developmental protein malnutrition on tryptophan utilization in brain and peripheral tissues. *Brain Res Bull*. 1977;2(5): 347-53.
- Miller M, Leahy JP, Stern WC, et al. Tryptophan availability: relation to elevated brain serotonin in developmentally protein malnourished rats. *Exp Neurol*. 1977;57(1):142-57.
- Curzon G, Knott PJ. Drugs influencing plasma and brain tryptophan. *Br J Pharmacol*. 1973;48(2):352P-3P.
- Manjarrez GG, Chagoya GG, Hernández RJ. Cambios epigenéticos en la expresión de una proteína funcional en el cerebro, inducidos por desnutrición gestacional. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1993;50(2):88-95.
- Manjarrez GG, Chagoya GG, Hernández RJ. Early nutritional changes modify the kinetics and phosphorylation capacity of tryptophan-5-hydroxylase. *Int J Devl Neurosci*. 1994;12:695-702.
- Manjarrez GG, Magdaleno VM, Hernández RJ. Cambios inducidos por rehabilitación nutricional temprana en la vía serotoninérgica cerebral activada por desnutrición gestacional. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1995;52(2):69-76.
- Manjarrez GG, Herrera MR, González RM, Hernández ZE, Manuel AL, Hernández-RJ. Long-term consequences of early undernourishment on the activation of brain serotonin synthesis in the rat: Effect of nutritional recovery during the period of nursing. *Nutritional Neuroscience*. 1999;2:57-67.
- Garber ZM. Las características de interacción y de unión del triptófano con albúmina plasmática en ratas normales y con desnutrición ontogénica. Tesis para obtener el título de Licenciado en Nutrición. Ciudad de México: Universidad Iberoamericana; 1993.
- Hernández RJ, Meneses L, Herrera R, et al. Another abnormal trait in the serotonin metabolism path in intrauterine growth restricted infants. *Neonatology*. 2009;95(2):125-31.

12. Neurotransmisión serotoninérgica, RCIU y conducta alimentaria anormal

Los cambios en la disponibilidad de un nutrimento pueden ocasionar alteraciones significativas de las vías metabólicas en las que participan. Esto es válido para algunos aminoácidos y vitaminas, como ya se comentó. En particular, los cambios en la disponibilidad del L-triptófano (L-Trp) plasmático son capaces de alterar la síntesis de la serotonina cerebral, con una subsecuente modificación en la función de las neuronas serotoninérgicas y de las regiones cerebrales que son inervadas por ellas. La desnutrición proteínico-calórica temprana ha demostrado ser una forma de alterar la disponibilidad de aminoácidos precursores de la síntesis de neurotransmisores cerebrales.

Es bien sabido que la tasa de proteínas disminuye de manera significativa en los individuos desnutridos y que, por ende, hay una baja en la disponibilidad de aminoácidos para el metabolismo general. Sin embargo, se induce también un desequilibrio en la relación que normalmente mantienen los aminoácidos neutros con el L-Trp en el plasma. Las consecuencias de esto se reflejan en una modificación del contenido de serotonina cerebral en regiones clave,¹ como la corteza cerebral, el hipotálamo y el tallo cerebral, con una disfunción de las respuestas de la corteza sensorial a estímulos específicos^{2,3} pero, además, se presentan alteraciones de la conducta alimentaria. Así pues, observaciones en animales sometidos a desnutrición pre- y perinatal, durante el desarrollo, en donde se ha confirmado un aumento de la síntesis del neurotransmisor, no sólo en la corteza cerebral sino también en el hipotálamo y en el tallo cerebral, lo que ha ampliado resultados descritos previamente.^{3,4,5}

La concentración de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) observada en el hipotálamo (Figura 12.1) en el grupo control presentó también un ascenso importante con la edad.^{4,5} No obstante, en los sujetos desnutridos en etapas tempranas los incrementos fueron significativamente mayores. Como se mencionó, también hay un aumento importante del neurotransmisor en esta región del cerebro, que se mantuvo hasta la edad adulta.

A estos individuos con desnutrición crónica desde antes de nacer, o durante la lactancia, se les practicó una prueba de conducta alimentaria (PCA) de selección de macronutrientes, a partir de los 35 días de edad (adulto joven). Esta prueba consiste en registrar la selección de macronutrientes (proteínas, carbohidratos y lípidos) por parte del animal experimental, cuando se le ofrecen en fuentes separadas y después de un periodo de adaptación a este tipo de dietas, se determinan los consumos

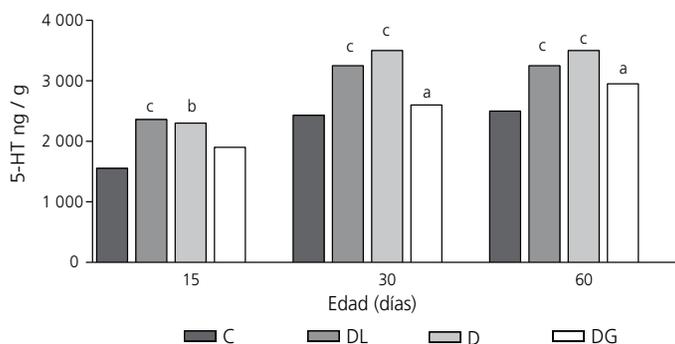


Figura 12.1.

Concentración de serotonina en el hipotálamo de ratas sometidas a diferentes tipos de desnutrición durante el desarrollo. (C, grupo control; DL, grupo con desnutrición proteínico-calórica durante la lactancia; D, grupo con desnutrición proteínico-calórica durante los dos periodos (gestación y lactancia); DG, grupo con desnutrición proteínico-calórica durante la gestación. Prueba de t Student. a $p < 0.05$; b $p < 0.01$; c $p < 0.001$.^{4,5}

de cada nutrimento en periodos de 24 h y se comparan, tanto entre individuos del mismo grupo como con los de los otros grupos experimentales. En los individuos que sufrieron estrés nutricional pre- y posnatal dicha conducta alimentaria se encontró significativamente alterada. Tales especímenes mostraron una clara disminución de la ingesta de carbohidratos, en relación con los normales (Figura 12.2).

Se hicieron además experimentos control en los que se confirmó también una elevación del neurotransmisor en la corteza cerebral y en el hipotálamo, en animales sometidos a ayuno o tratados con L-Trp o en ambas condiciones, y en éstos también cambió el consumo y la selección de nutrimentos. Un grupo sometido a ayuno de 48 h presentó una concentración de serotonina cerebral significativamente más elevada, y su consumo de nutrimentos se modificó. El consumo de proteínas fue mucho menor, pero es importante hacer notar que en el grupo tratado con L-Trp el consumo de proteínas fue nulo. La modificación más consistente fue también en el consumo de carbohidratos, que en ayuno o tratados con L-Trp fue también significativamente menor y el grupo tratado con L-Trp fue el más afectado, con un consumo de 58 % menos.

El aumento agudo de la 5-HT en la corteza cerebral y en el hipotálamo, administrando cargas del L-Trp, confirma los datos de la observación en animales con desnutrición crónica, teniendo en común el aumento de la 5-HT cerebral, en las mismas regiones, así como una alteración de la conducta alimentaria, con una disminución significativa en el consumo de carbohidratos. Aunque, en este caso, la señal serotoninérgica influyó también en el consumo de proteínas, lo que probablemente se debe a diferencias en el metabolismo del L-Trp en los sujetos del experimento agudo, en comparación con el crónico (desnutrición pre- y posnatal) durante el crecimiento y el desarrollo. Así pues, se ha confirmado que un aumento en la neurotransmisión serotoninérgica en regiones cerebrales clave relacionadas

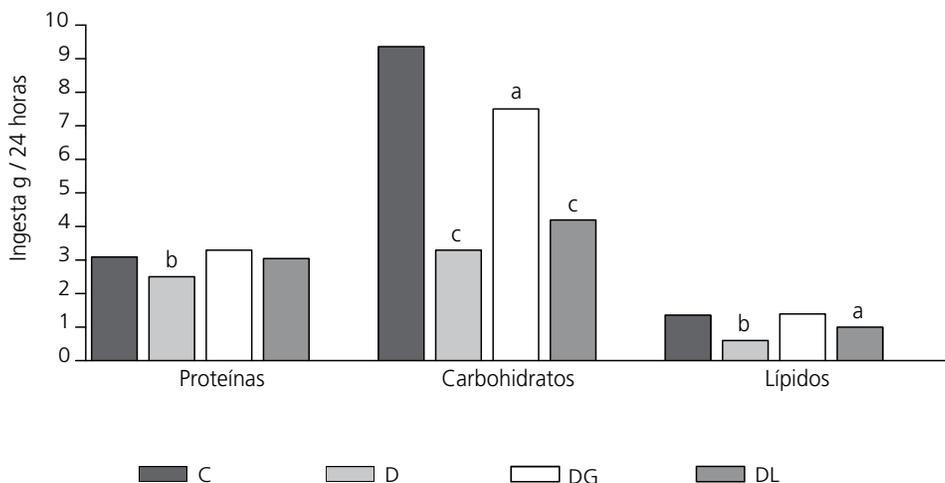


Figura 12.2.

Prueba de selección de macronutrientes. Promedio de ingesta en 24 h. C, grupo control; D, grupo con desnutrición proteínico-calórica durante los dos periodos (gestación y lactancia); DG, grupo con desnutrición proteínico-calórica durante la gestación; DL, grupo con desnutrición proteínico-calórica durante la lactancia. Prueba *t* Student. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.01$, ^c $p < 0.001$.^{4,5}

induce una modificación importante de la *conducta alimentaria de selección de macronutrientes*. Lo que indica fuertemente que los cambios provocados, tanto crónicos como agudos, inducen una alteración en el tono serotoninérgico cerebral, lo que altera una función importante de sobrevivencia, como es la conducta alimentaria.

En trabajos previos se ha planteado la relevancia de la nutrición temprana en relación con el metabolismo de neurotransmisores durante el desarrollo cerebral.^{3,6-8} Este planteamiento se ve reforzado con las observaciones hechas de que en el cerebro fetal existe ya toda la maquinaria biosintética de la 5-HT,^{3,9-11} así como células inmunopositivas en el tubo neural de animales de experimentación y de humanos.^{12,13} La presencia del neurotransmisor, en una etapa en que el número de sinapsis serotoninérgicas es muy pobre, planteó la posibilidad de que la 5-HT participe en otros fenómenos, como la neurogénesis.

Efectivamente, investigaciones recientes en nuestro laboratorio muestran que en axones en proceso de crecimiento, aislados del cerebro fetal (conos de crecimiento axonal, CCA) existe ya la infraestructura molecular necesaria para reconocer por medio de receptores específicos y capturar mediante sistemas transportadores la 5-HT.^{9,10,14,15} Esto, junto con otros resultados,^{16,17} ha apoyado con vehemencia el *papel neurotrófico de la serotonina* en etapas tempranas de la neurogénesis cerebral. Lo anterior confiere una gran importancia a las modificaciones causadas por la desnutrición temprana (RCIU) en el metabolismo de la serotonina, en etapas críticas de la diferenciación cerebral. Tales cambios podrían ser la causa de *alteraciones*

neurofuncionales permanentes, como la alteración en el comportamiento alimentario con conductas anormales, como la de selección de nutrimentos, aquí descrita, que podrían estar relacionadas con trastornos de estas conductas en el humano como la anorexia nerviosa o la bulimia. El hecho de que las alteraciones conductuales se prolongan hasta la edad adulta sugiere que su modificación es permanente y que a esta edad la alteración neurobioquímica se refleje en cambios de este tipo de conductas. Los experimentos de la estimulación aguda de la síntesis de la 5-HT cerebral con el L-Trp o con el ayuno apoya la interpretación de que también en el cambio por desnutrición crónica, existe una correlación entre la activación de la neurotransmisión serotoninérgica cerebral y con una conducta alimentaria anormal, la conducta de selección de macronutrimentos, en particular en el consumo de los carbohidratos.^{4,5}

Referencias

1. Curzon G, Green AR. Rapid method for the determination of 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindolacetic acid in small regions of rat brain. *Br J Pharmacol.* 1970;39(3):653-5.
2. Hernández RJ. Na⁺/K⁺-ATPase activity in the brain cortex of rats ontogenetically malnourished, and treated with serotonin precursors. *Brain Res.* 1979;162(2):348-52.
3. Manjarrez GG, Chagoya G, Hernández RJ. Perinatal brain serotonin metabolism in rats malnourished in utero. *Biol Neonate.* 1988;54:232-40.
4. Díaz VM, Chagoya G, Hernández RJ. Chronic elevation of brain serotonin during development and feeding behavior in rats. En: *The 8th Biennial Meeting of the International Society for Development Neuroscience.* Florida; 1990: p. 123.
5. Díaz MA, Chagoya GG, Hernández RJ. Modificación por desnutrición ontogénica de la neurotransmisión serotoninérgica cerebral y de una conducta relacionada. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1993;50(1):17-26.
6. Manjarrez GG, Contreras JL, Chagoya G, Hernández RJ. Free tryptophan as an indicator of brain serotonin synthesis in infants. *Pediatric Neurol.* 1998;18(1):57-62.
7. Hernández RJ. Effects of malnutrition and 6-hydroxydopamine on the early postnatal development of noradrenaline and serotonin content the rat brain. *Biol Neonate.* 1976;30(1-4):181-6.
8. Hernández RJ, Manjarrez GG, Chagoya G. Newborn humans and rats malnourished in utero: free plasma L-tryptophan, neutral amino acids and brain serotonin synthesis. *Brain Res.* 1989;488(1-2):1-13.
9. Mercado R, Hernández RJ. A molecular recognizing system of serotonin in rat fetal axonal growth cones: uptake and high affinity binding. *Brain Res Dev Brain Res.* 1992;69(1):133-7.
10. Mercado R, Floran B, Hernández RJ. Regulated release of serotonin from axonal growth cones isolated from the fetal rat brain. *Neurochem Int.* 1998;32(1):103-6.
11. Sobotka TJ, Cook MP, Brodie RF. Neonatal malnutrition neurochemical, hormonal and behavioural manifestations. *Brain Res.* 1974;65(3):443-57.
12. Fujimiya M, Hosada S, Kitahama K, et al. Early development of serotonin in the rat brain as studied by immunohistochemistry combined with tryptophan administration. *Brain Dev.* 1986;8(4):335-42.
13. Olson L, Seiger A. Early prenatal ontogeny of central monoamine neurons in the rat: fluorescence histochemical observations. *Z Anat Entwick Lungsqesch.* 1972;137(3):301-16.
14. Manjarrez GG, Manuel AL, Mercado R, et al. Serotonergic receptors in the brain of in utero undernourished rats. *Int J Dev Neurosci.* 2003;21(5):283-9.
15. Medina-Aguirre I, Gutiérrez-Ospina G, Hernández RJ, et al. Development of 5-HT1B, SERT and thalamo-cortical afferents in early nutritionally restricted rats: An emerging explanation for delayed barrel formation. *Int J Dev Neurosci.* 2008;26(2):225-31.
16. Takahashi H, Nakashima S, Ohama E, et al. Distribution of serotonin-containing cell bodies in the brainstem of the human fetus determined with immunohistochemistry using anti-serotonin serum. *Brain Dev.* 1986;8(4):355-65.
17. Lauder JM, Krebs H. Serotonin as a differentiation signal in early neurogenesis. *Dev Neurosci.* 1978;1(1):15-30.

13. Hidratos de carbono y conducta alimentaria

Se sabe que la administración de una carga de carbohidratos (CH) provoca un desequilibrio plasmático de la relación entre el L-triptófano (L-Trp) y los aminoácidos neutros (AAN) que compiten con él para su paso al cerebro; este desequilibrio es a favor del L-Trp lo que facilita su transporte a través de la barrera hematoencefálica (BHE), y por el mecanismo ya descrito activa la síntesis de la serotonina en las neuronas correspondientes del cerebro.¹⁻⁷

Para conocer si este tipo de cambio nutricional es también efectivo cuando se aplica crónicamente, durante el desarrollo cerebral, y si esto provoca cambios en la conducta alimentaria de selección de macronutrientes, se han probado en ratas blancas tipo Wistar unas dietas isocalóricas, con aumento de la proporción de CH (Cuadro 13.1).^{8,9}

Los sujetos sometidos a esta dieta rica en carbohidratos (RCH) por largo tiempo tuvieron una disminución marcada del peso corporal. Por otra parte, la concentración de 5-hidroxitriptamina (5-HT) en la corteza cerebral y en el hipotálamo presentó un incremento significativo (Figuras 13.1 y 13.2).

Cuadro 13.1.

Dieta isocalórica, rica en carbohidratos (RCH)^{8,9}

%	Ingrediente	kcal/g
19.4	Caseína	77.6
62.5	Almidón	250
13.5	Sacarosa	54
0.5	Manteca Inca ^{®a}	4.5
3.5	Aceite vegetal	31.5
0.3	Vitaminas	
0.3	Nutrientes inorgánicos	
		Total: 417.6

^a Se experimentó con este producto para efectos de investigación.

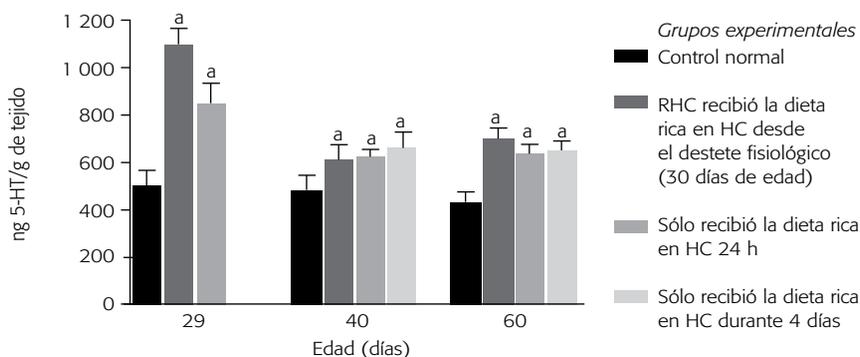


Figura 13.1.

Concentración de 5-hidroxitriptamina (5-HT) en la corteza cerebral, a los 29, 40 y 60 días de edad posnatal. El grupo control fue alimentado solamente con Purina[®].^{b,10} Los grupos alimentados con la dieta experimental I, a partir del destete, durante 24 h y durante 4 días. La diferencia entre grupos fue por ANOVA (dieta y tiempo). ^a $p < 0.05$; HC, hidratos de carbono. ^b Se experimentó con este producto para efectos de investigación.

La *prueba de conducta alimentaria* (PCA) de selección de macronutrientes consistió en la presentación de cada nutriente por separado: proteínas, lípidos o carbohidratos, para su consumo *ad libitum*. Cada 24 h se calculó por diferencia de peso del alimento consumido en cada fuente, durante 1 semana. La composición de estas dietas se muestra en el Cuadro 13.2. Al igual que la dieta anterior, éstas tuvieron una consistencia y tamaño adecuados para roedores. Se obtuvo la composición final de las dietas después de varias pruebas.⁸⁻¹⁰

El consumo de estos regímenes tuvo una aceptación positiva y fueron consumidas en la proporción adecuada de cada nutriente.

Los resultados de la prueba de la conducta alimentaria (Figura 13.3) mostraron que hubo disminución en el porcentaje de consumo de los hidratos de carbono (HC). La ingesta de grasa y proteínas se incrementó. Sin embargo, el consumo en relación con la masa corporal muestra que el de HC se incrementó relativamente, en particular con la dieta rica en hidratos de carbono.

Se corrobora así que el grupo sometido a la dieta isocalórica hiperglucídica presentó un marcado déficit en su crecimiento, secundario a una disminución en la ingesta de la dieta rica en hidratos de carbono (RCH).

Ha sido interesante observar que el aumento de HC en la dieta condiciona un aumento en la síntesis de 5-HT cerebral, tanto en la corteza cerebral como en el hipotálamo, y esto parece funcionar como una señal para disminuir la ingesta de hidratos de carbono, lo que podría explicar el rechazo de la dieta hiperglucídica observado.

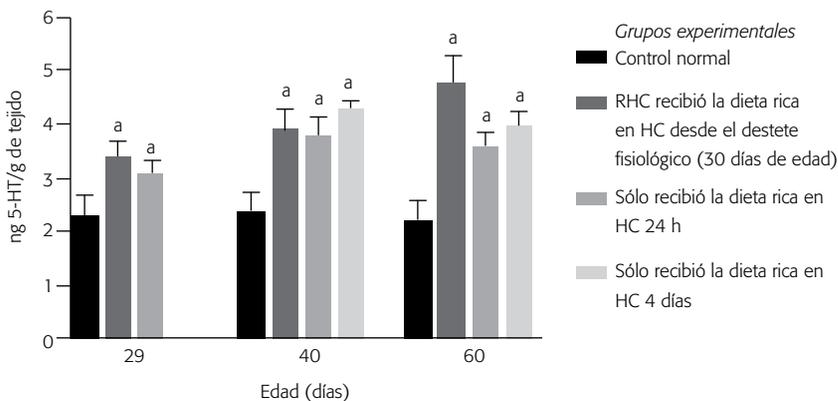


Figura 13.2.

Concentración de 5-hidroxitriptamina en el hipotálamo a los 29, 40 y 60 días de edad. El grupo control fue alimentado solamente con Purina[®].^{b,10} Los grupos alimentados con la dieta experimental I, a partir del destete, durante 24 h y durante 4 días. La diferencia entre grupos fue por ANOVA (dieta y tiempo). ^a $p < 0.05$; HC, hidratos de carbono. ^b Se experimentó con este producto para efectos de investigación.

Cuadro 13.2.

Composición de las dietas para la prueba de selección de macronutrientes¹⁰

%	Hidratos de carbono	%	Proteínas	%	Lípidos
20	Sacarosa	99.4	Caseína	85.0	Manteca
79.4	Almidón			14.4	Aceite vegetal
0.3	Vitaminas	0.3	Vitaminas	0.3	Vitaminas
0.3	Nutrientes inorgánicos	0.3	Nutrientes inorgánicos	0.3	Nutrientes inorgánicos

^a Manteca de la marca Inca[®]. Se experimentó con este producto para efectos de investigación.

Además, es interesante mencionar hubo una cierta aversión por esta dieta que llevó a los sujetos a un grado creciente de desnutrición que, como se sabe, también provoca un aumento en el contenido de 5-HT cerebral lo que, a su vez, refuerza la conducta de rechazo de la dieta rica en HC, estableciéndose así un círculo vicioso que explica, en este grupo, la relación entre la dieta rica en HC, el aumento de 5-HT cerebral, sobre todo en el hipotálamo, y la pérdida de peso que los llevó a un estado marcado de desnutrición.

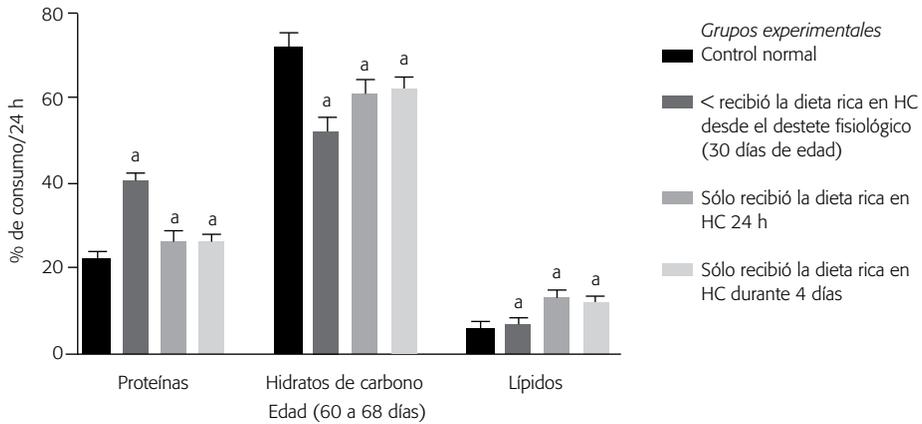


Figura 13.3.

Prueba de selección de nutrimentos. Porcentaje de consumo de cada nutrimento, de los 60 a 68 días de edad posnatal. El grupo control fue alimentado sólo con Purina®. ^{b,10} Los grupos alimentados con la dieta experimental I, a partir del destete, durante 24 h y durante 4 días. La diferencia entre grupos fue por ANOVA (dieta y tiempo). ^a $p < 0.05$. ^b Se experimentó con este producto para efectos de investigación.

Los datos sobre las concentraciones cerebrales de serotonina son muy interesantes, ya que confirman la hipótesis de que la administración de una dieta alta en HC durante el desarrollo aumenta la concentración de este neurotransmisor en la corteza cerebral y, principalmente, en el hipotálamo. El aumento de 5-HT con el consumo de altas cantidades de carbohidratos, a partir del destete pudo haberse debido, en parte, al estímulo metabólico sobre el balance de la relación entre L-Trp y AAN, provocado por el efecto insulínico de esta dieta y, en parte, a la desnutrición. ^{8,11,12}

El mecanismo por medio del cual la dieta alta en HC incrementa la 5-HT cerebral puede ser el siguiente: la ingestión de HC estimula la secreción de insulina, la cual incrementa el transporte de aminoácidos neutros del plasma a los tejidos, de modo que disminuye la competencia de éstos con el L-Trp para pasar al cerebro. Así, una mayor cantidad de L-Trp pasa la BHE y es captado por las neuronas serotoninérgicas, incrementándose así la síntesis de 5-HT. ^{1,3,4,6,7,13} La desnutrición secundaria también aumenta la fracción libre de L-Trp en relación con aquella unida a la albúmina, y de esta manera aumenta también la disponibilidad de este sustrato cerebral para la síntesis de 5-HT. ^{8,11,12} Los incrementos de las concentraciones de 5-HT en el hipotálamo fueron progresivos, lo que muestra que el efecto de la dieta hiperglucídica y la desnutrición concomitante sobre los niveles del neurotransmisor puede ser acumulativo.

El efecto semiagudo (4 días) y agudo (24 h) de consumo de la dieta rica en HC también fue de un incremento de 5-HT en la corteza cerebral y en el hipotálamo, muy probablemente secundario al estímulo de la misma dieta experimental ya que estos grupos no presentaban desnutrición. Sin embargo, en el experimento crónico, el aumento del neurotransmisor cerebral pudo deberse a ambos estímulos, la dieta rica en HC y la desnutrición secundaria. Es interesante observar que en estos dos casos también hubo una modificación de la conducta de selección de nutrimentos, reflejada en la disminución significativa del consumo de carbohidratos. Es importante señalar el mayor aumento del neurotransmisor observado en el hipotálamo, debido a que ahí se encuentra un número importante de terminales serotoninérgicas que inervan núcleos neuronales asociados con el control de la conducta alimentaria,^{8,14,15} lo que correlaciona muy bien con los cambios observados en dicha conducta.

En efecto, se observó una disminución del consumo de HC, lo cual indica que el efecto en el sistema neuronal serotoninérgico tiene una repercusión funcional y no se trata sólo de una elevación pasiva del neurotransmisor en el cerebro. La disminución en el consumo de HC fue mayor con la dieta rica en azúcares, que provocó la mayor activación en la neurotransmisión serotoninérgica en el hipotálamo y en la corteza cerebral, lo que puede estar relacionado directamente con el cambio observado en la conducta alimentaria.

Por otra parte, un incremento observado en el consumo de proteínas puede deberse a un fenómeno de compensación metabólica, ya que el anabolismo proteínico fue negativo durante el desarrollo, debido a la desnutrición secundaria, lo que concuerda con resultados previos.⁸ El grupo con dieta RHC consumió una cantidad significativamente mayor de HC, proteínas y lípidos, en gramos por masa corporal, debido a que estos sujetos tenían requerimientos aumentados y una masa metabólica menor por la desnutrición secundaria.

De los datos expuestos se desprende una conclusión importante relacionada con la nutrición en etapas tempranas y con la función cerebral, a saber: una dieta rica en carbohidratos es capaz de incrementar los niveles de un neurotransmisor cerebral, como un efecto indirecto de su consumo durante el desarrollo, en regiones cerebrales que son clave en el control de la conducta alimentaria, como el hipotálamo y la corteza cerebral. Este aumento del neurotransmisor cerebral tiene una repercusión funcional que refleja una activación de neuronas serotoninérgicas, ya que se modifica concomitantemente una conducta relacionada, y disminuye la preferencia del animal por los HC. La ingesta de los demás nutrimentos también se altera, como una forma de equilibrio, según las necesidades del estado metabólico.

Estas observaciones indican que puede existir una relación entre el tipo de dieta consumida a edades tempranas y la biosíntesis y función de un sistema de neurotransmisión cerebral como el serotoninérgico. Este cambio, a su vez, puede influir en el desarrollo de los patrones de la conducta del individuo.

Referencias

1. Fernstrom JD, Wurtman J. Nutrición y encéfalo. *Scientific American*. 1974; p. 103-11.
2. Lauder MJ, Wallace AJ, Krebs H, et al. Serotonin as a timing mechanism in neuroembryogenesis. En: Brambilla F, Racagni G, De Wied D (ed). *Progress in psychoneuroendocrinology*. Amsterdam: Elsevier; 1980: p. 539-56.
3. Goodhart A, Shils ME, Young VR. *Modern nutrition in health and disease* 7th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1988: p. 565.
4. Fernando JC, Knott PJ, Curzon G. The relevance of both plasma free tryptophan and insulin to rat brain tryptophan concentration. *J Neurochem*. 1976;27(1):343-5.
5. Madras BK, Cohen EL, Fernstrom JD, Larin F, Munro HN, Wurtman RJ. Letter: Dietary carbohydrate increases brain tryptophan and decreases free tryptophan. *Nature*. 1973;244(5410):34-5.
6. Mackenzie RG, Trulson ME. Does insulin act directly on the brain to tryptophan levels? *J Neurochem*. 1978;30(5):1205-8.
7. Teff KL, Young SN. Effects of carbohydrate and protein administration on rat tryptophan and 5-hydroxytryptamine: differential effects on the brain, intestine, pineal, and pancreas. *Can J Physiol Pharmacol*. 1988;66(6):683-8.
8. Díaz VM, Chagoya G, Hernández RJ. Chronic elevation of brain serotonin during development and feeding behavior in rats. En: *The 8th Biennial Meeting of the International Society for Development Neuroscience*. Florida; 1990: p. 123.
9. Díaz VMA, Chagöya GG, Hernández RJ. Modificación por desnutrición ontogénica de la neurotransmisión serotoninérgica cerebral y de una conducta relacionada. *Bol Med Hosp Inf Mex*. 1993;50(1):17-26.
10. Borja-Piedra MT. Efectos de la disminución de serotonina cerebral en edades tempranas del desarrollo neuronal y su relación con la selección de nutrimentos. Tesis para obtener el grado de Licenciatura en Nutrición y Ciencia de los Alimentos. México: Universidad Iberoamericana, 1992.
11. Hernández RJ. Los aminoácidos precursores en la nutrición temprana. *Ciencia y Desarrollo*. 1987;73: 69-82.
12. Hernández RJ, Manjarrez GG, Chagoya G. Newborn humans and rats malnourished in utero: free plasma L-tryptophan, neutral amino acids and brain serotonin synthesis. *Brain Res*. 1989;488(1-2):1-13.
13. Fernstrom JD, Wurtman RJ. Brain serotonin content: physiological regulation by plasma neutral amino acids. *Science*. 1972;178(4059):414-6.
14. Shor-Posner G, Grinker JA, Marinescu C, et al. Hypothalamic serotonin in the control of meal patterns and macronutrient selection. *Brain Res Bull*. 1986;17(5):663-71.
15. White PJ, Cybulski KA, Primus R, et al. Changes in macronutrient selection as a function of dietary tryptophan. *Physiol Behav*. 1988;43(1):73-7.

14. Vitamina B₆, síntesis de serotonina y conducta

■ Hasta ahora, las observaciones descritas tanto en modelos experimentales como en lactantes humanos, han implicado cambios nutricionales durante el desarrollo, que inducen un aumento del contenido cerebral del neurotransmisor serotonina. En esta parte se hace referencia a los resultados de estudios obtenidos con otro enfoque, que es el cambio temprano de otro nutrimento, que pudiese inducir una disminución de la síntesis del neurotransmisor cerebral.

Se sabe que el piridoxal fosfato (PLP) es una vitamina que interviene en diversas funciones bioquímicas. Una de ellas es su papel de cofactor de un sistema enzimático relacionado con la síntesis de la serotonina, se trata de la 5-hidroxitriptófano descarboxilasa (5-HTPD).¹ Esta enzima participa en el segundo paso metabólico para la formación de la serotonina, descarboxilando al 5-hidroxitriptófano (5-HTP) y convirtiéndolo en serotonina (*ver* el Capítulo 4, en especial la Figura 4.3).^{2,3}

A continuación se resume la información obtenida con cambios experimentales en la disponibilidad del PLP o vitamina B₆,⁴⁻⁹ lo que puede alterar la síntesis del neurotransmisor serotonina en el cerebro bloqueando su síntesis, así como provocar también una modificación de la conducta alimentaria de selección de macronutrientes.^{10,11} La isoniazida es un antimetabolito que bloquea efectivamente la fosforilación del piridoxal y con ello, su acción como cofactor de la descarboxilasa, razón por la que se ha empleado para los fines mencionados.^{1,12-16}

El bloqueo del neurotransmisor por la falta de acción de esta vitamina provocó una disminución significativa de alrededor de 25 % en la actividad de la 5-HTPD, tanto en la corteza cerebral como en el hipotálamo.

La enzima se mantuvo disminuida (23 %) hasta la edad adulta, a pesar de haber administrado tratamiento específico con la vitamina B₆. Esto sugiere que se provoca una *alteración permanente de la actividad* de esta enzima importante al bloquear la acción de este nutrimento. Los niveles de la serotonina cerebral también se redujeron, correlativamente a la actividad de la enzima en las dos regiones cerebrales. De igual manera, esta disminución se mantuvo a pesar del tratamiento específico sustitutivo con piridoxal fosfato (Figuras 14.1 y 14.2).

Es interesante hacer notar que la disminución en la síntesis del neurotransmisor cerebral se mantuvo aun después del tratamiento con dosis terapéuticas de piridoxal fosfato. Esto representa otro ejemplo claro de la influencia específica

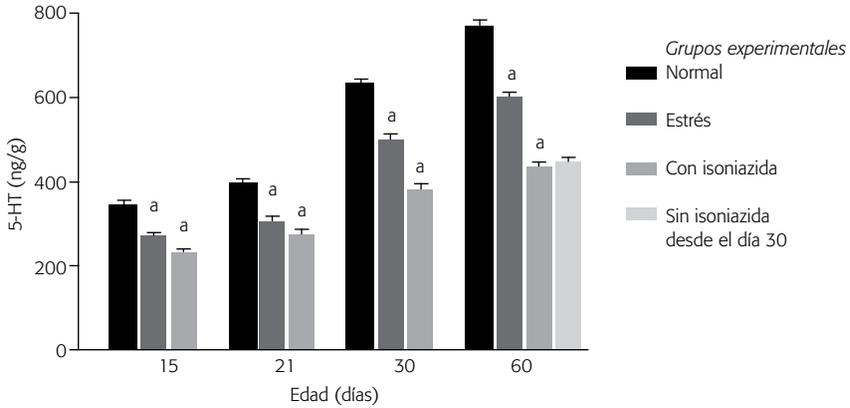


Figura 14.1.

Concentración de 5-hidroxitriptamina (5-HT) en la corteza cerebral. Observar cómo los niveles del neurotransmisor también disminuyen significativamente en los grupos con estrés, tratado con isoniazida y sin ésta, $n = 4$ ratas en cada uno de los grupos. Se mantienen bajos hasta la edad adulta. La diferencia entre grupos fue por ANOVA (tiempo y tratamiento). ^a $p < 0.05$.¹⁷

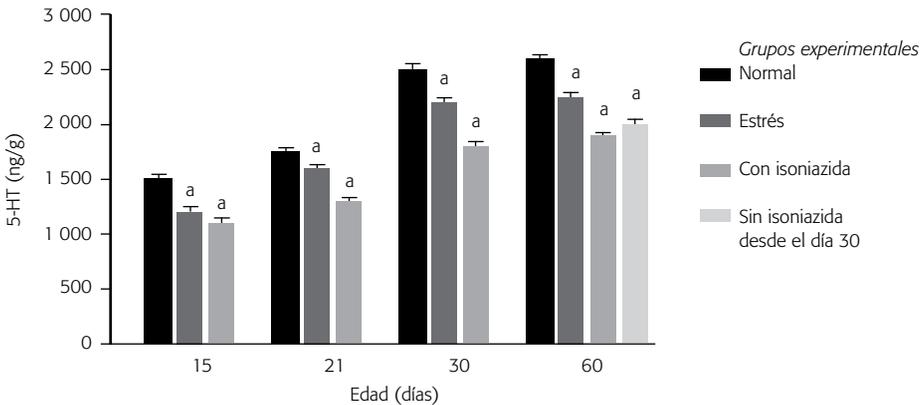


Figura 14.2.

Concentración de 5-hidroxitriptamina (5-HT) en el hipotálamo. Grupo control basal que no recibió ningún tratamiento y grupo control de estrés. Grupo que recibió tratamiento con isoniazida (100 mg/kg); grupo al que se le suspendió el tratamiento a los 30 días, $n = 5$ ratas en cada uno de los grupos. La diferencia entre grupos fue por ANOVA (tratamiento y tiempo). ^a $p < 0.05$.¹⁷

de un nutrimento, en este caso una vitamina, modificado tempranamente en el desarrollo, sobre un sistema de neurotransmisión cerebral, con las repercusiones correspondientes de la función cerebral. En las pruebas de la conducta alimentaria (PCA) de selección de nutrimentos se observó que hubo un aumento porcentual en el consumo de hidratos de carbono (HC), aunque éste, relacionado con el peso corporal, fue menor. También se observó una disminución en el consumo de proteínas.

La disminución de la actividad de la 5-HTPD, de mayor significación con el tratamiento con isoniazida, ha confirmado que esta avitaminosis causa una disminución consecuentemente en la concentración del neurotransmisor serotonina, en las regiones cerebrales estudiadas. Otra consecuencia de esta alteración temprana en la utilización de una vitamina, fue un cambio en la conducta alimentaria, que se alteró sobre todo en el grupo tratado con el antimetabolito isoniazida. A pesar de que los sujetos fueron capaces de lograr un equilibrio energético a partir de los macronutrimentos separados, es importante hacer notar que seleccionan su dieta en forma diferente a los normales. También esta carencia vitamínica provoca que el consumo de proteínas disminuya de manera considerable, y para equilibrar su requerimiento energético aumenta la ingesta en HC y en lípidos. No se observó una recuperación de la conducta alimentaria normal después de suspender el tratamiento con isoniazida.

La información anterior demuestra que la alteración causada por los efectos de la isoniazida en edades tempranas del neurodesarrollo provoca una alteración neuroquímica crónica en la enzima y en la producción del neurotransmisor cerebral serotonina, que tiene un correlato funcional en la modificación de la conducta alimentaria alterada que permanece hasta la edad adulta, a pesar del tratamiento sustitutivo con piridoxal fosfato.

En los estudios, ya comentados,^{18,19} el aumento de la serotonina cerebral, tanto agudo como crónico, induce una disminución en el consumo de HC ya que la señal serotoninérgica cerebral fue en sentido inverso, es decir, se encontraba aumentada. En conclusión, lo anterior representa un ejemplo más de la importancia que tiene un nutrimento, en este caso la vitamina B₆, en relación con el desarrollo de aspectos que tienen que ver con la neurotransmisión cerebral reflejada en alteraciones conductuales.

Ausencia del sistema serotoninérgico cerebral y conducta

La información que se presenta ahora se refiere a un tratamiento farmacológico al nacimiento de animales experimentales, que elimina la producción de serotonina cerebral casi en su totalidad, durante el desarrollo posterior.

Con dicho tratamiento se observa también la disminución significativa de la serotonina en las dos regiones consideradas (Figuras 14.3 y 14.4), la corteza cerebral y el hipotálamo, lo que indica la eficacia del tratamiento con el fármaco

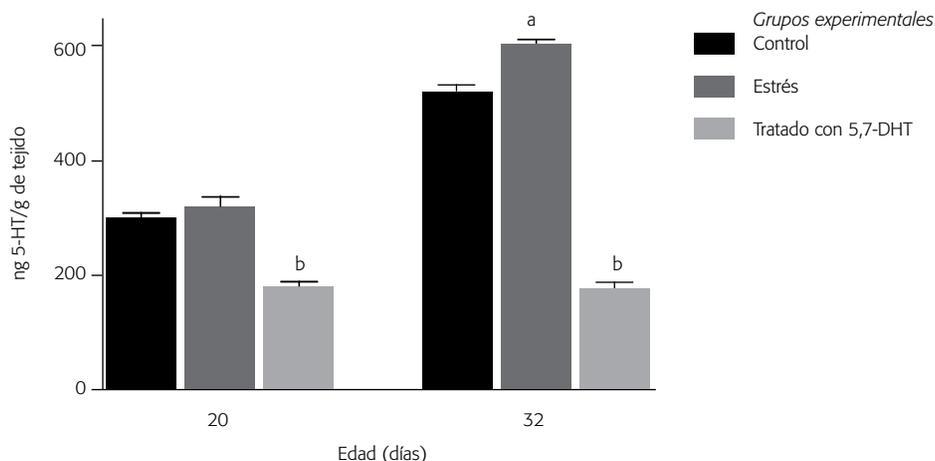


Figura 14.3.

Concentración de 5-hidroxitriptamina (5-HT) en la corteza cerebral. Grupo control de estrés y grupo no tratado o basal. Grupo tratado con 100 mg de 5,7-dihidroxitriptamina (5-DHT) por vía intracerebroventricular al nacimiento. La diferencia entre grupo fue mediante la prueba *t* Student. ^a $p < 0.01$; ^b $p < 0.001$.⁶

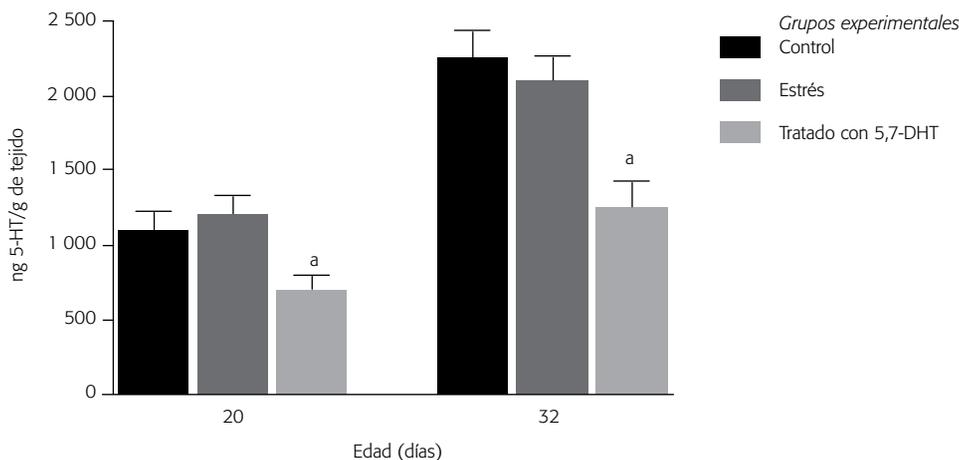


Figura 14.4.

Concentración de 5-HT en el hipotálamo, expresada en ng de 5-HT/g de tejido. Grupo tratado con 100 mg de 5,7-dihidroxitriptamina por vía intracerebroventricular al nacimiento, grupo control de estrés y grupo no tratado o basal. La diferencia entre grupos fue mediante la prueba *t* Student. ^a $p < 0.01$.⁶

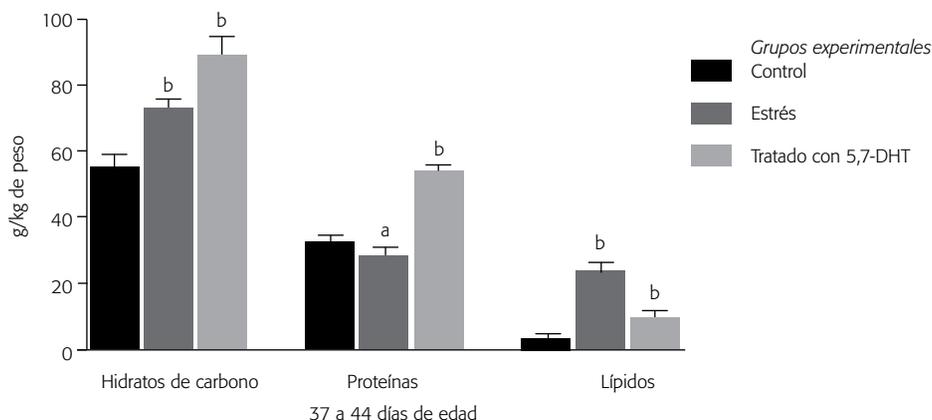


Figura 14.5.

Prueba de selección de nutrimentos. Consumo expresado en gramos/kg de peso corporal. Grupo control, de estrés y grupo no tratado o basal. (El grupo estrés fue manipulado igual que el grupo tratado, pero sin recibir el fármaco.) Grupo tratado con 100 mg de 5,7-dihidroxitriptamina al nacimiento. La diferencia entre grupos fue mediante la prueba *t* Student. ^a $p < 0.05$, ^b $p < 0.01$.⁶

5,7-dihidroxitriptamina (5,7-DHT). Se observa también un déficit de peso corporal significativo en el desarrollo posnatal, siendo mayor durante la lactancia.

En cuanto a los resultados sobre el peso corporal, la conducta alimentaria de selección de nutrimentos mostró un incremento en la ingesta de proteínas y de hidratos de carbono; además, presentó una disminución significativa en los lípidos (Figura 14.5). No se observaron diferencias en el consumo de hidratos de carbono (HC), pero sí aumentó la ingesta de proteínas y disminuyó la de lípidos ($p < 0.01$).

Estos datos sobre la conducta alimentaria son interesantes, ya que el tratamiento con 5,7-DHT al nacimiento, provoca un aumento en el porcentaje de gramos de proteínas consumidas durante 24 h, así como en gramos consumidos por kilogramo de peso corporal. Este aumento pudo deberse al déficit nutricional que se observa. Sin embargo, en ausencia de desnutrición, el consumo de proteínas también aumenta, lo que sugiere que el cambio es ocasionado por la disminución de la serotonina cerebral. Es interesante hacer notar que cuando, por el contrario, se provoca un aumento agudo de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) cerebral, administrando cargas del precursor L-triptófano (L-Trp), se induce una disminución selectiva e importante en la ingesta de proteínas,^{18,19} exactamente al contrario de lo que se observa en los sujetos con serotonina cerebral baja.

Cuando se induce una disminución de la 5-HT cerebral en forma aguda, se observa también un aumento en el consumo de proteínas, sin un déficit ponderal a lo largo del experimento, la conducta es consistente con el aumento del consumo

proteínico observado en el del experimento crónico. (Experimento crónico: tratamiento y disminución de la serotonina desde el nacimiento; experimento agudo: tratamiento con *para*-cloro-fenilalanina (*p*-CPA) por 48 h antes de las pruebas conductuales.) Con respecto al consumo de HC, sólo se observó una tendencia a estar aumentado. Estos datos confirman y amplían la relación del sistema serotoninérgico cerebral y sus alteraciones durante el desarrollo con los patrones de la conducta alimentaria. Con respecto al consumo de las grasas, hubo una tendencia general a aumentarlo.^{18,19}

Esta información vista globalmente sugiere una importante alteración de la conducta alimentaria, tanto en la selección de proteínas como de los HC. Esto es interesante, ya que de acuerdo con Blundell y Lat el patrón de consumo de proteínas en mamíferos es el más difícil de modificar.²⁰

Referencias

1. Goth A. Medical pharmacology. 8th ed. Saint Louis: Mosby; 1976: p. 605-11.
2. Garattini S, Valzelli L. Serotonin. Amsterdam: Elsevier; 1965: p. 27-52.
3. Hamon M, Glowinsky J. Regulation of serotonin synthesis. *Life Sci.* 1974;15(9):1533-48.
4. Williams MA. Vitamin B6 and amino acids-recent research in animals. *Vitam Horm.* 1964;22:561-79.
5. Coursin DB. Present status of vitamin B6 metabolism. *Am J Clin Nutr.* 1961;9:304-14.
6. Linkswiler H. Biochemical and physiological changes in vitamin B6 deficiency. *Am J Clin Nutr.* 1967;20(6):547-61.
7. McLaren DS. La nutrición y sus trastornos. 3a ed. México: Manual Moderno; 1983: p. 139-43.
8. McCormick DB. Vitamin B6. En: Shills ME, Young VR (ed). *Modern nutrition in health and disease.* 7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988: p. 376-82.
9. Mehansho H, Henderson LM. Transport and accumulation of pyridoxine and pyridoxal by erythrocytes. *J Biol Chem.* 1980;255(24):11901-7.
10. Li ETS, Anderson GH. 5-hydroxytryptamine: a modulator of food composition but not quantity? *Life Sci.* 1984;34(25):2453-60.
11. Blundell JE, Hill AJ. Nutrition, serotonin and appetite: case study in the evolution of a scientific idea. *Appetite.* 1987;8(3):168-94.
12. Biehl JP, Vilter RW. Effect of isoniazid on vitamin B6 metabolism; its possible significance in producing isoniazid neuritis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1954;85(3):369-92.
13. Levy L. Mechanism of drug-induced vitamin B6 deficiency. *Ann NY Acad Sci.* 1969;166(1):184-90.
14. Hernández RJ, Manjarrez GG, Chagoya G. Newborn humans and rats malnourished in utero: free plasma L-tryptophan, neutral amino acids and brain serotonin synthesis. *Brain Res.* 1989;488(1-2):1-13.
15. Hernández RJ. Developmental pattern of the serotonin synthesizing enzyme in the brain of postnatally malnourished rats. *Experientia.* 1973;29(12):1487-8.
16. Hernández RJ. Effect of malnutrition and 6-hydroxydopamine on the early postnatal development of noradrenaline and serotonin content in the rat brain. *Biol Neonate.* 1979;30:181-6.
17. Kreimerman-Himmelfarb RS. Efecto de la deficiencia condicionada de la vitamina B6 en la síntesis de serotonina durante el desarrollo cerebral de la rata y la selección de nutrimentos. Tesis para obtener el grado de Licenciatura en Nutrición y Ciencia de los Alimentos. México: Universidad Iberoamericana; 1992.
18. Diaz VM, Chagoya G, Hernández RJ. Chronic elevation of brain serotonin during development and feeding behavior in rats. En: 8th Biennial Meeting of the International Society for Development for Developmental Neuroscience. Florida; 1990; p. 123.
19. Diaz VMA, Chagoya GG, Hernández RJ. Modificación por desnutrición ontogénica de la neurotransmisión serotoninérgica cerebral y de una conducta relacionada. *Bol Med Hosp Inf Mex.* 1993;50(1):17-26.
20. Lat J. Selection of dietary components. *Handbook of Physiology.* Alimentary Chanel. 1967;1:367.

15. SM, DM, desnutrición y neurotransmisión cerebral

■ Es importante hacer notar que tanto el *síndrome metabólico* (SM) como la *diabetes mellitus* (DM) son entidades que parecen compartir una serie de rasgos, como que ambas enfermedades pueden deber su origen a un desarreglo metabólico temprano prenatal en el desarrollo del individuo, con un manejo inadecuado de su gasto energético y, en particular, de los hidratos de carbono y grasas, con la aparición, en ambas entidades, de grados variables de obesidad y resistencia a la insulina.

Debido a su origen temprano y a su estrecha relación con la nutrición, se decidió incluirlos en la presente temática, ya que tanto el SM como la DM comparten otra alteración metabólica común con la desnutrición prenatal, que está vinculada al metabolismo de aminoácidos y que altera la vía sintética de un neurotransmisor cerebral, así como su función en la corteza cerebral sensorial.¹⁻⁴

Síndrome metabólico

El SM es un problema de salud pública en el mundo. A nivel nacional tiene una prevalencia de 7.3 % en adolescentes, 6.9 % en hombres y 7.6 % en mujeres. Sus signos clínicos cardinales son: resistencia a la insulina, obesidad abdominal, hipertensión arterial y alteraciones en el metabolismo de los lípidos.⁵⁻⁸ La sobrealimentación y la vida sedentaria contribuyen a su desarrollo. El cerebro parece desempeñar un papel muy importante en su etiopatogenia.^{9,10} Por ejemplo, el sistema serotoninérgico cerebral modula una serie de funciones autónomas que son relevantes en la regulación del metabolismo y de la presión arterial,¹¹ y también parece regular, junto con otros sistemas aminérgicos cerebrales, la conducta alimentaria, sobre todo la relacionada con la ingesta de carbohidratos.¹² Hay grupos neuronales serotoninérgicos que conectan, desde el tallo cerebral a la corteza cerebral, al hipotálamo y núcleos autonómicos mayores, sobre los que ejercen un amplio control regulatorio.¹³

Existe evidencia preliminar que sugiere una asociación entre el SM y una función serotoninérgica cerebral reducida. Asimismo, la resistencia a la insulina parece variar en forma inversa con el nivel de actividad serotoninérgica cerebral.^{4,14}

Cuadro 15.1.

Datos clínicos de adolescentes con síndrome metabólico y controles normales

	Controles <i>n</i> = 13	CV	Síndrome metabólico <i>n</i> = 18	CV
Edad (años)	13.1 ± 2.0	0.15	12.2 ± 2.2	0.18
Sexo				
Hombres	9		11	
Mujeres	4		7	
Peso (kg)	49.1 ± 9.8	0.19	77.9 ± 22.8 ^b	0.29
Longitud (m)	1.5 ± 0.1	0.06	1.5 ± 0.1	0.06
Índice de masa corporal	19.6 ± 2.3	0.11	31.1 ± 5.3 ^b	0.17
Circunferencia de cintura (cm)	71.5 ± 8.5	0.11	100.7 ± 14.0 ^b	0.13
Presión sanguínea				
Sistólica (mm Hg)	101.5 ± 8.0	0.07	115.0 ± 12.1 ^b	0.10
Diastólica (mm Hg)	62.6 ± 6.6	0.10	71.6 ± 10.8 ^a	0.15

Cada valor representa el valor medio ± desviación estándar. Las diferencias se determinaron mediante la prueba U de Mann-Whitney.
^a*p* < 0.05; ^b *p* < 0.01; CV, coeficiente de variación.¹

Por otra parte, la variación genética de dos receptores serotoninérgicos (5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}) se ha asociado con obesidad abdominal y diabetes.^{15,16} En efecto, en un grupo de pacientes adolescentes con diagnóstico de SM, en comparación con controles normales de la misma edad, se corroboró que la obesidad (IMC 31.1 ± 5.3), así como la hipertensión arterial, glucemia, triglicéridos y HDL-colesterol están significativamente elevados (Cuadros 15.1 y 15.2).¹

Otra alteración bioquímica importante es que la fracción plasmática libre del L-triptófano (L-Trp) está disminuida de manera significativa, lo que es un indicador de una baja biosíntesis cerebral de serotonina, como ya se ha indicado. Como se analizó en páginas anteriores, hay estudios clínicos y básicos que han propuesto el componente N1/P2, dependiente de la intensidad del estímulo acústico de los PAE, como un indicador de la actividad neuronal serotoninérgica en la corteza primaria auditiva.^{2,3,17-20} La amplitud del componente N1/P2 de los potenciales auditivos evocados (PAE) es inversamente proporcional a la actividad regulatoria serotoninérgica en la corteza cerebral auditiva. Los resultados mostraron que la amplitud de este componente es mucho mayor que en los sujetos normales, lo que va en línea con un tono neuronal serotoninérgico disminuido en la corteza auditiva primaria y con la baja en el plasma de la fracción libre del L-Trp, precursor de la síntesis de la 5-hidroxitriptamina (5-HT) cerebral (Figura 15.1). El efecto descrito sobre este componente N1/P2 de los potenciales auditivos evocados, indica una

Cuadro 15.2.

Datos bioquímicos en plasma de adolescentes con síndrome metabólico y controles normales

Datos bioquímicos	Controles <i>n</i> = 13	CV	Síndrome metabólico <i>n</i> = 18	CV
Glucosa (mg/dL)	84.9 ± 8.6	0.10	97.3 ± 16.6 ^a	0.17
Colesterol (mg/dL)	154.6 ± 24.7	0.15	171.1 ± 35.9	0.20
Triglicéridos (mg/dL)	65.8 ± 10.6	0.16	217.3 ± 12.8 ^b	0.06
HDL-colesterol (mg/dL)	54.3 ± 6.9	0.12	34.4 ± 5.5 ^b	0.15
Albúmina (g/dL)	4.0 ± 0.3	0.07	4.1 ± 0.2	0.05

Cada valor representa el valor medio ± desviación estándar. Todas las determinaciones se hicieron por duplicado. Las diferencias se determinaron mediante la prueba U de Mann-Whitney.
^a*p* < 0.05; ^b *p* < 0.01; CV, coeficiente de variación.¹

actividad serotoninérgica cerebral baja en los pacientes adolescentes con síndrome metabólico. Se ha observado un efecto opuesto en ratas con estrés nutricional prenatal,¹⁸ así como en lactantes humanos con RCIU,¹⁹ como ya se expuso de forma amplia en capítulos anteriores.

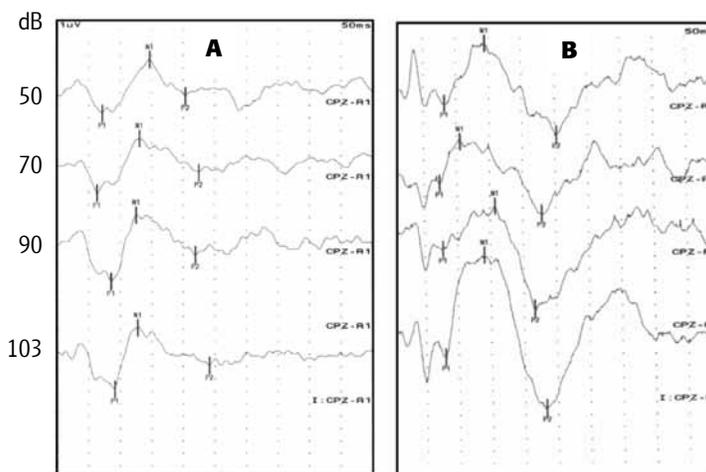


Figura 15.1.

Ejemplo de potenciales auditivos evocados (promedio de 200 respuestas) obtenido por estímulos sonoros separados de 50, 70, 90 y 103 dB, en un adolescente control (A) y en un paciente con síndrome metabólico (B). En este estudio se determinó la amplitud de pico a pico del componente N1/P2. Prueba de reproducibilidad de Levene y coeficiente de variación, CV.¹ (Por razones de espacio no se muestra un registro de pacientes con diabetes mellitus 1 o 2, ya que es muy similar, ver en la bibliografía.)

En conjunto, estos datos indican que, en pacientes con SM, existe una baja actividad de las conexiones neuronales serotoninérgicas rafe-corteza que puede ser la responsable de las anomalías eléctricas observadas. La participación de anomalías electrofisiológicas y bioquímicas que involucran al cerebro es una nueva manera de interpretar los mecanismos fisiopatológicos del SM.

Diabetes mellitus

Las investigaciones recientes realizadas en adolescentes con DM tipo I (DM1), así como en mujeres adultas con DM tipo 2 (DM2), han mostrado que ambos tipos de pacientes comparten alteraciones metabólicas ya conocidas, como son el aumento de la hemoglobina glucosilada y de los ácidos grasos libres, así como de la glucemia. Sin embargo, se han descrito otros hallazgos interesantes, como es el caso de un desequilibrio en el manejo de algunos aminoácidos esenciales: el L-Trp precursor, entre otras cosas, de la síntesis de la serotonina cerebral; así como de otros aminoácidos neutros (AAN) que normalmente guardan un equilibrio con el L-Trp plasmático, como son la fenilalanina, valina, leucina, tirosina e isoleucina.

Como ya se ha mencionado en capítulos anteriores, la fracción libre del L-Trp (FLT) plasmático, queda disponible para pasar al cerebro y activar la vía de biosíntesis del neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT); esta fracción se encuentra significativamente disminuida en estos pacientes adolescentes y mujeres adultas con DM.^{3,20} Este dato bioquímico es importante ya que, como se ha descrito de manera amplia en capítulos anteriores, la FLT es un indicador periférico de la actividad sintética de la serotonina cerebral (Cuadro 15.3).²

Las respuestas de la corteza cerebral auditiva a estímulos específicos de diferentes intensidades, en estos pacientes, fueron registradas a través de electrodos situados en el área auditiva (temporal) con referencia a la superficie del cráneo (Cz). Esta onda registrada se conoce como P1, N1, P2 y es de latencia tardía, entre 60 y 200 milisegundos, y corresponde a la función integrativa de la corteza auditiva, cuya regulación está asociada con una intensa inervación cortical serotoninérgica; en otras palabras, esta respuesta cortical auditiva está íntimamente regulada por neuronas serotoninérgicas cuyas terminales inervan con abundancia no sólo la corteza auditiva primaria, sino también la visual y la somatosensorial.^{21,22}

Es interesante señalar que el componente N1/P2 de esta onda aparece en los pacientes diabéticos (tanto con DM1 como con DM2) con un aumento significativo de su amplitud, en el mismo sentido que en los pacientes con SM (ver la Figura 15.1). Además, al comparar pacientes con DM1 que cursaban con un cuadro de depresión con pacientes sólo deprimidos, sin diabetes o sólo diabéticos sin depresión, se observó que en aquellos con DM1 y depresión, la amplitud del componente N1/P2 es significativamente mayor, comparado con sólo diabéticos o sólo deprimidos, es decir, la amplitud del segmento N1/P2 fue mayor. También la FLT es significativamente menor.³

Cuadro 15.3.

Concentración en plasma de L-triptófano en adolescentes con diabetes mellitus y controles normales

	Controles	CV n = 13	Diabetes mellitus	CV n = 18
Fracción libre	7.7 ± 1.2	0.13	6.5 ± 0.9 ^a	0.15
Unido a albúmina	56.0 ± 8.6	0.19	53.1 ± 10.6	0.15
Total	62.8 ± 9.0	0.18	60.3 ± 11.1	0.14
Relación: fracción libre/total	0.122 ± 0.02	0.09	0.107 ± 0.01 ^a	0.16

Cada valor representa el valor medio (μmol/L) ± desviación estándar. Todas las determinaciones se hicieron por duplicado. Las diferencias se determinaron mediante la prueba U de Mann-Whitney.

^ap < 0.05; CV, coeficiente de variación.¹

Lo que se deduce de la información antes resumida es que la diabetes provoca un cambio importante en el metabolismo de aminoácidos, secundario a la disfunción insulínica, con una alteración del paso de AAN a los tejidos y su correspondiente aumento en el plasma. Lo anterior altera la relación plasmática de FLT/AAN, en favor de estos últimos, con una disminución relativa del L-Trp disponible a nivel de la barrera hematoencefálica para pasar al cerebro, debido a la competencia de los AAN por el mismo transportador.²³ Esto explica el mecanismo de lentificación de la vía sintética de la serotonina cerebral, con disminución de la actividad de la enzima limitante, la triptófano-5-hidroxilasa, como se ha comprobado en el cerebro y en la corteza auditiva de animales diabéticos.²³⁻²⁵

Por otra parte, se sabe que en pacientes deprimidos existe un aumento en el catabolismo del L-Trp debido a una estimulación de la triptófano oxigenasa hepática,²⁶ y la participación del aminoácido en otras vías metabólicas. Es interesante anotar que los pacientes sólo diabéticos muestran cambios bioquímicos similares a los que únicamente tienen depresión, lo que sugiere que pueden, debido a dichos cambios, manifestar en fases tempranas una propensión a la depresión, lo que puede también tener un valor diagnóstico y pronóstico.

La alteración electrofisiológica del componente N1/P2 de la respuesta cortical auditiva está asociada con las anomalías de la neurotransmisión serotoninérgica y de la regulación de las respuestas de la corteza sensorial auditiva a estímulos de diferente intensidad. Dicho fenómeno fue mucho más marcado en los pacientes con DM más depresión, sugiriendo su valor diagnóstico clínico junto con las pruebas bioquímicas. Así pues, la reactividad cortical es más intensa en los pacientes diabéticos, y aún más en los diabéticos con depresión, debido a un bajo tono serotoninérgico cerebral lo que predispone a una relación cognoscitiva anormal con el medio ambiente.

Los autores de este libro consideran que lo descrito con anterioridad tiene una importante relevancia clínica, ya que representa un mecanismo metabólico-fisiológico que puede desempeñar un papel clave en la fisiopatología de la depresión en pacientes con diabetes y como un elemento de diagnóstico temprano, ya que no existen marcadores clínicos de la depresión mayor que estén disponibles en la actualidad, como es el caso de la FLT, los AAN y el componente N1/P2 de los potenciales auditivos de larga latencia, como pruebas no invasivas indicadoras del tono serotoninérgico cerebral en los pacientes con diabetes y depresión.

Referencias

1. Herrera-Márquez R, Hernández-Rodríguez J, Medina-Serrano J, Boyzo-Montes de Oca A, Manjarrez-Gutiérrez G. Association of metabolic syndrome with reduced central serotonergic activity. *Metab Brain Dis*. 2011;26(1):29-35.
2. Manjarrez GG, Herrera R, León M, Hernández RJ. A low brain serotonergic neurotransmission in children with type 1 diabetes detected through the intensity dependence of auditory evoked potentials. *Diabetes Care*. 2006;29(1):73-7.
3. Manjarrez GG, Herrera MR, Mejenes SA, et al. Functional change of auditory cortex related to brain serotonergic neurotransmission in type 1 diabetes adolescents with and without depression. *World J Biol Psychiatry*. 2009;10:877-83.
4. Muldoon MF, Mackey RH, Korytkowski MT, Flory JD, Pollock B, Manuck SB. The metabolic syndrome is associated with reduced central serotonergic responsivity in healthy community volunteers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):718-21.
5. Grundy SM. What is the contribution of obesity to the metabolic syndrome? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(2):267-82.
6. Natali A, Ferrannini E. Hypertension, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(2):417-29.
7. George MK, Alberti M, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
8. Lann DMD, LeRoith D. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2007;91(6):1063-77.
9. Bjorntorp P, Rosmond R. Hypothalamic origin of the metabolic syndrome X. *Ann NY Acad Sci*. 1999;892:297-307.
10. Pasquali R, Gagliardi L, Vicennati V, et al. ACTH and cortisol response to combined corticotropin releasing hormone-arginine vasopressin stimulation in obese males and its relationship to body weight, fat distribution and parameters of the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(4):419-24.
11. Sanders-Bush E, Mayer SE. 5-hydroxytryptamine (serotonin): Receptor agonists and antagonists. En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman-Gilman A (ed). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 2001;10:5269-90.
12. Shor-Posner G, Grinker JA, Marinescu C, et al. Hypothalamic serotonin in the control of meal patterns and macronutrients selection. *Brain Res Bull*. 1986;17(5):663-71.
13. Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev*. 1992;72(1):165-229.
14. Muldoon MF, Mackey RH, Williams KV, et al. Low central nervous system serotonergic responsivity is associated with the metabolic syndrome and physical inactivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):266-71.
15. Yuan X, Yamada K, Ishiyama-Shigemoto S, Koyama W, Nonaka K. Identification of polymorphic loci in the promoter region of the serotonin 5-HT_{2C} receptor gene and their association with obesity and type II diabetes. *Diabetologia*. 2000;43(3):373-6.
16. Rosmond R, Bouchard C, Bjorntorp P. Increased abdominal obesity in subjects with a mutation in the 5-HT(2A) receptor gene promoter. *Ann NY Acad Sci*. 2002;967:571-5.
17. Hegerl U, Juckel G. Intensity dependence of auditory evoked potentials as an indicator of central serotonergic neurotransmission: a new hypothesis. *Biol Psychiatry*. 1993;33(3):173-87.
18. Manjarrez GG, Hernández ZE, Robles OA, et al. Development impairment of auditory evoked N1/P2 component in rats undernourished in utero: its relation to brain serotonin activity. *Brain Res Dev Brain Res*. 2001;127(2):149-55.
19. Manjarrez GG, Cisneros I, Herrera R, et al. Prenatal impairment of brain serotonergic transmission in infants. *J Pediatr*. 2005;147(5):592-6.
20. Manjarrez GG, Vázquez F, Delgado M, et al. A functional disturbance in the auditory cortex related to a low serotonergic neurotransmission in woman with type 2 diabetes. *Neuroendocrinology*. 2007;86(4):289-94.
21. Gutiérrez-Ospina G, Manjarrez GG, González C, et al. Neither increased nor decreased availability of cortical serotonin (5-HT) disturbs barrel field formation in isocaloric undernourished rat pups. *Int J Dev Neurosci*. 2002;20(6):497-501.
22. Medina-Aguirre I, Gutiérrez-Ospina G, Hernández-R J, et al. Development of 5-HT(1B), SERT and thalamo-cortical afferents in early nutritionally restricted rats: An emerging explanation for delayed barrel formation. *Int J Dev Neurosci*. 2008;26(2):225-31.
23. Herrera MR, Manjarrez GG, Hernández RJ. Inhibition and kinetic changes of brain tryptophan-5-hydroxylase during insulin-dependent diabetes mellitus in the rat. *Nutr Neurosci*. 2005;8(1):57-62.
24. Manjarrez GG, Herrera MR, Molina HA, et al. Alteraciones en la síntesis de serotonina cerebral inducidas por diabetes mellitus insulina-dependiente. *Rev Invest Clin*. 1999;51(5):293-302.
25. Manjarrez GG, Herrera-MR, Bueno-SS, et al. Cambios en la biosíntesis de serotonina cerebral en ratas con diabetes mellitus inducida por estreptozotocina: efecto del tratamiento con insulina. *Rev Invest Clin*. 2000;52(5):509-16.
26. Sadler E, Weiner M, Buterbaugh GG. Effect of streptozotocin-induced diabetes on tryptophan oxygenase activity and brain tryptophan levels in rats. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol*. 1983;42(1):37-50.

16. Conclusiones generales

■ Los planteamientos derivados de las investigaciones aquí resumidas apoyan una integración de factores y mecanismos reguladores, entre la nutrición en periodos tempranos del desarrollo y la instalación de sistemas específicos de neurotransmisión y su efecto en la conformación del cerebro.

Esta relación funcional entre nutrición y neurotransmisión se confirma ampliamente con los datos aquí expuestos, y proporciona información nueva sobre los cambios que alteraciones nutricionales tempranas pueden inducir en la neurotransmisión serotoninérgica cerebral durante periodos críticos del desarrollo del sistema nervioso. Las alteraciones en este sistema de neurotransmisión adquieren mayor relevancia a la luz de nuevas investigaciones que indican que aun en etapas muy tempranas (prenatales), cuando la neurotransmisión propiamente dicha no está desarrollada, la serotonina en el cerebro fetal parece tener ya un importante papel en la neurogénesis, llevando mensajes para la regulación de la conformación correcta del cerebro. Por lo tanto, con seguridad las alteraciones en su síntesis en estas etapas tempranas inciden y alteran los patrones normales del desarrollo neuronal y cerebral.

Los estudios que aquí se presentan, publicados en revistas científicas relacionadas, representan un ejemplo claro de la alteración específica de un sistema neuronal en el cerebro durante el desarrollo precoz, provocada por cambios nutricionales. Esto también ha sido estudiado por primera vez por el grupo de los autores, en humanos recién nacidos y lactantes con antecedentes de estrés nutricional intrauterino, que les induce bajo peso al nacer.¹ Los marcadores del metabolismo de la serotonina cerebral, cuantificados en el plasma, indican que también en el humano con desnutrición intrauterina puede estar alterada la síntesis del neurotransmisor cerebral, con una importante alteración en la integración funcional y morfológica de la corteza cerebral sensorial y en las respuestas corticales a estímulos específicos.

La correlación de estas alteraciones con modificaciones de algunos tipos de conducta, como la conducta alimentaria o, posiblemente, también del desarrollo cognoscitivo, indican que los cambios inducidos en la neurotransmisión serotoninérgica cerebral, por alteraciones tempranas en la disponibilidad de nutrientes, no son pasivos; es decir, que se reflejan en cambios en conductas reguladas por el sistema serotoninérgico cerebral debido a una modificación en la actividad de estos grupos neuronales del cerebro.

En la neurotransmisión serotoninérgica cerebral, una alteración de este tipo en los individuos portadores de estas anomalías tal vez no sea evidente clínicamente en forma inmediata. Con el tiempo, será su respuesta a los retos del medio ambiente la que se modifique y, quizá, sean más susceptibles a sufrir cuadros neuropatológicos relacionados con los sistemas aminérgicos cerebrales, como la depresión, el síndrome de ansiedad, el síndrome obsesivo-compulsivo, la migraña, alteraciones de la conducta motora, trastornos de los ciclos del sueño o algunos tipos de epilepsia. Sin olvidar que la información aquí descrita, sugiere fuertemente una correlación de las alteraciones serotoninérgicas ontogénicas y las alteraciones en la conducta alimentaria con los mecanismos fisiopatológicos que pueden intervenir en el desarrollo de problemas como la anorexia nerviosa, la bulimia y la obesidad, diabetes y otros en humanos. Dada la disfunción en las respuestas corticales a estímulos sensoriales, es posible que estos pacientes que hayan sufrido desnutrición intrauterina presenten también problemas en su desarrollo neurocognoscitivo.

Por otra parte, los resultados de estas investigaciones también han permitido conocer y describir los mecanismos bioquímicos que regulan la actividad del metabolismo serotoninérgico en el cerebro fetal normal, a partir de la disponibilidad en el plasma de la molécula precursora para su síntesis en las neuronas serotoninérgicas. Además de que se conoce ya parte del mecanismo por el que se altera la función de la enzima principal de este sistema, en el cerebro del individuo normal u ontogénicamente desnutrido, con cambios en su cinética y en su capacidad de fosforilación.^{2,3}

Esto permite plantear también la hipótesis interesante del efecto de estímulos epigenéticos sobre la expresión, durante el desarrollo, de la actividad de una proteína funcional, en este caso la triptófano-5-hidroxilasa, enzima reguladora de la síntesis de la serotonina. Ya que, como se vio antes, aun en el individuo que fue ontogénicamente desnutrido y que se recuperó nutricionalmente, persisten los cambios en la actividad de esta enzima, lo que sugiere que se trata de un cambio permanente en este sistema de neurotransmisión cerebral. Ello se refleja en la permanencia de concentraciones aumentadas del neurotransmisor en el cerebro de individuos nutricionalmente recuperados, hasta la edad adulta,⁴⁻⁶ y en los cambios de conducta señalados, así como de la función cerebral.

También es relevante e interesante el desglose del mecanismo regulador de la disponibilidad del precursor de la biosíntesis del neurotransmisor serotonina, que es el aminoácido L-triptófano (L-Trp). Este mecanismo fue estudiado por el grupo de los autores, tanto en animales de experimentación como en recién nacidos y lactantes humanos normales, y en aquellos que sufrieron desnutrición intrauterina por insuficiencia fetoplacentaria y que tuvieron bajo peso al nacer.^{1,7} La cinética de unión del L-Trp a la albúmina plasmática representa un mecanismo, que hasta ahora no había sido descrito en humanos, que regula con eficiencia la disponibilidad del precursor para su paso al cerebro, para así iniciar la síntesis del neurotransmisor. Más interesante aún es el hallazgo de que este mecanismo se ve alterado en recién nacidos y lactantes humanos con antecedentes de desnutrición intrauterina (RCIU) y bajo peso al nacer.

Efectivamente, hay una alteración significativa de la cinética de unión L-Trp-albúmina, que favorece el aumento de la fracción plasmática libre del L-Trp. Esto, junto con la disminución de aminoácidos neutros, parece ser el mecanismo regulador indirecto de la síntesis de la serotonina cerebral, ya que modula la disposición del aminoácido esencial básico, por las neuronas serotoninérgicas cerebrales, y representa un ejemplo interesante de cómo el metabolismo de un neurotransmisor cerebral depende de la disponibilidad de un nutrimento. Esto implica también la función de los núcleos neuronales serotoninérgicos ya que, como aquí se estudia, la administración del aminoácido, del nutrimento, provoca no sólo la activación de la síntesis del neurotransmisor en el cerebro, tanto de la madre como del feto,⁸ sino la modificación de las respuestas corticales a estímulos sensoriales por aumento de la síntesis y actividad del neurotransmisor.^{9,10}

Esto mismo se presenta, como se describe ampliamente en este trabajo, en animales experimentales y en recién nacidos humanos con antecedentes de RCIU, que tienen un aumento crónico en el tono serotoninérgico cerebral, con respuestas anormales de la corteza sensorial debido a la alteración en el metabolismo y en la biosíntesis de la serotonina desde la etapa fetal, con alteración de la corticogénesis.^{11,12}

Lo anterior apoya la presencia, en estos recién nacidos y lactantes durante el desarrollo pre- y posnatal, de una neuropatía serotoninérgica hasta ahora no descrita y que representa una importante relevancia clínica, ya que puede afectar no sólo la relación del niño con el medio ambiente, con una alteración de la adquisición de información ambiental y con respuestas anormales, sino que, en esencia, afectaría también su desarrollo cognoscitivo. Dado que este tipo de neuropatía se puede catalogar como metabólica ya que involucra al metabolismo de toda una vía biosintética y en particular de un aminoácido y de una enzima, recuerda a los llamados *trastornos congénitos del metabolismo*, aunque en este caso sea secundario a un mecanismo epigenético y, al parecer, no directamente genético, cuyos mecanismos moleculares merecen ser estudiados con más amplitud.¹³

Es importante hacer notar que también la modificación en la disponibilidad de otros nutrimentos puede afectar al sistema serotoninérgico de neurotransmisión en el cerebro. En efecto, los cambios en una vitamina como el piridoxal fosfato, cofactor de la descarboxilasa que completa la síntesis de la serotonina, modifican también la actividad del sistema cerebral serotoninérgico y se asocian con cambios en la conducta alimentaria del individuo. Otro caso es la ingesta de una dieta hiperglucémica isocalórica, que se refleja en un mecanismo de desequilibrio del patrón de aminoácidos plasmáticos que favorece el aumento relativo del L-Trp a los otros aminoácidos neutros, lo que induce también un cambio en la vía de síntesis de la serotonina cerebral con una disminución drástica de la ingesta de alimentos y reducción significativa del peso corporal, lo que podría representar un mecanismo relacionado con la anorexia nerviosa o con la bulimia.

Durante la exposición de este trabajo, los autores se han referido a tres entidades metabólicas descritas y conocidas como entidades clinicopatológicas diferentes: la desnutrición temprana, prenatal y posnatal, el síndrome metabólico (SM) y la

diabetes mellitus (DM). Si bien estas tres entidades nosológicas tienen características definitorias específicas, algunas de ellas parecen entrelazarse y compartir rasgos tanto de origen como de evolución. Por ejemplo, la desnutrición temprana puede inducir a un mal manejo de los carbohidratos, al grado de generar un estado anormal con hiperglucemia que lleva al individuo a un cuadro diabético. Asimismo, conlleva una alteración en el manejo de lípidos, con obesidad, triglicéridos y colesterol alterados.

Resulta interesante que, como es del conocimiento general, el SM también pueda tener un origen prenatal en individuos que sufrieron de estrés nutricional y también puede cursar con obesidad y mal manejo de carbohidratos, lípidos y colesterol. Llama la atención que la DM tipo 2 cursa con obesidad y alteraciones cardiovasculares que pueden acompañar a pacientes con SM.¹⁴

Siguiendo esta línea de pensamiento es importante notar que los tres problemas metabólicos (desnutrición, DM y SM) tienen algo no menos importante en común: una alteración de la función cerebral, que hasta donde hemos podido entender se debe a un manejo diferente de algunos grupos de aminoácidos. Los aminoácidos neutros: valina, leucina, isoleucina, tirosina, fenilalanina, cambian su nivel en el plasma en las tres entidades mencionadas. En la desnutrición disminuyen, con

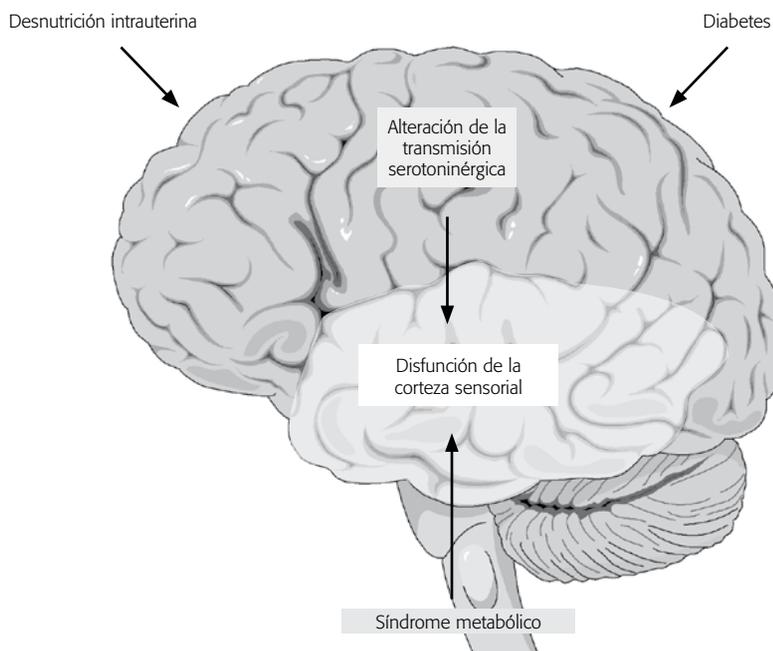


Figura 16.1.

Alteraciones de la homeostasis serotoninérgica en las tres entidades que repercuten en las respuestas de la corteza sensorial auditiva: RCIU, disminución de la amplitud, y DM y SM, aumento en la amplitud del segmento N1/P2, respectivamente.

aumento relativo del L-Trp; en cambio, en la DM y en el SM este aminoácido disminuye, muy probablemente por problemas de transporte al interior de los tejidos.^{14,16}

Esta alteración común en el metabolismo de algunos aminoácidos clave ha merecido especial atención por parte de los autores de este trabajo. Primero, como ya lo han comunicado en diversas presentaciones y publicaciones,^{9,14} la relevancia de estos aminoácidos, en particular el L-Trp, consiste en ser la molécula precursora de la síntesis de un neurotransmisor cerebral, la serotonina (5-HT). Estas coincidencias pueden tener relevancia biomédica porque, como ya se deja entrever, en los tres casos hay otra alteración común, que es la falla en la biosíntesis del neurotransmisor cerebral 5-HT, que puede ser en exceso, desnutrición o en déficit, en la DM y en el SM.

Existe otra similitud agregada en los tres padecimientos: un cambio en la actividad neuronal serotoninérgica cerebral, que lleva a una disfunción electrofisiológica de la corteza sensorial cerebral, cuyas respuestas son normalmente reguladas por el sistema serotoninérgico;^{9,10,14} es decir, presentan una neuropatía debida al mismo mecanismo bioquímico-metabólico que altera la homeostasis del sistema serotoninérgico cerebral. Disfunción cortical corroborada no sólo en animales de experimentación sino también en humanos con desnutrición prenatal, DM y SM.^{14,15,17,18}

Parece haber, pues, un denominador común en las tres entidades: las mismas alteraciones neuroquímicas-metabólicas y la anormalidad neurofuncional cerebral que, junto con otras semejanzas ya mencionadas, aumentó nuestro interés en proponer un esquema diferente en donde aparecen estos tres padecimientos como variaciones del mismo tema metabólico; quizá con máscaras diferentes, pero con la misma facies, ya que parece ser que se trata de tres entidades que comparten un mismo mecanismo fisiopatológico (Figura 16.1).

Referencias

1. Hernández RJ, Manjarrez GG, Chagoya G. Newborn humans and rats malnourished in utero: free plasma L-tryptophan, neutral amino acids and brain serotonin synthesis. *Brain Res.* 1989;488(1-2):1-13.
2. Manjarrez GG, Chagoya GG, Hernández RJ. Cambios epigenéticos en la expresión de una proteína funcional en el cerebro, inducidos por desnutrición gestacional. *Bol Med Hosp Infan Mex.* 1993;50:88-95.
3. Manjarrez GG, Chagoya GG, Hernández RJ. Early nutritional changes modify the kinetics and phosphorylation capacity of tryptophan-5-hydroxylase. *Int J Devl Neurosci.* 1994;12:695-702.
4. Manjarrez GG, Magdaleno VM, Hernández RJ. Cambios inducidos por rehabilitación nutricional temprana en la vía serotoninérgica cerebral activada por desnutrición gestacional. *Bol Med Hosp Infan Mex.* 1995;52(2):69-76.
5. Manjarrez GG, Magdaleno VM, Chagoya G, Hernández RJ. Nutritional recovery does not reverse the activation of brain serotonin synthesis in the ontogenetically malnourished rat. *Int Dev Neurosci.* 1996;14(5):641-8.
6. Manjarrez GG, Herrera MR, Hernández ZE, et al. Elevación crónica de la síntesis de serotonina cerebral en rata adulta desnutrida in utero y recuperada nutricionalmente durante el amamantamiento. *Bol Med Hosp Infan Mex.* 1998;54(11):651-702.
7. Hernández RJ, Meneses L, Herrera R, Manjarrez GG. Another abnormal trait in the serotonin metabolism path in intrauterine growth restricted infants. *Neonatology.* 2009;95(2):125-31.
8. Chagoya G, Hernández RJ. L-tryptophan during gestation induces an increase in brain tryptophan-5-hydroxylase activity and serotonin synthesis. *Proc West Pharmacol Soc.* 1983;26:369-72.
9. Manjarrez GG, Hernández E, Robles A, Hernández RJ. N1/P2 component of auditory evoked potential reflect changes of the brain serotonin biosynthesis in rats. *Nutr Neurosci.* 2005;8(4):213-8.
10. Manjarrez GG, Cisneros I, Herrera MR, et al. Prenatal impairment of brain serotonergic transmission in infants. *J Pediatr.* 2005;147(5):592-6.
11. Gutiérrez-Ospina G, Manjarrez GG, González C, et al. Neither increased nor decreased availability of cortical serotonin (5-HT) disturbs barrel field formation in isocaloric undernourished rat pups. *Int J Dev Neurosci.* 2002;20(6):497-501.
12. Medina-Aguirre I, Gutiérrez-Ospina G, Hernández RJ, et al. Development of 5-HT1B, SERT and thalamo-cortical afferents in early nutritionally restricted rats: An emerging explanation for delayed barrel formation. *Int J Dev Neurosci.* 2008;26(2):225-31.
13. Frowde, Hodder & Stoughton. *Inborn errors metabolism.* London; 1909.
14. Herrera-Márquez R, Hernández-Rodríguez J, Medina-Serrano J, et al. Association of metabolic syndrome with reduced central serotonergic activity. *Metab Brain Dis.* 2011;26(1):29-35.
15. Manjarrez-Gutiérrez G, Herrera-Marquez R, Mejenes-Álvarez SA, et al. Functional change of the auditory cortex related to the brain serotonergic neurotransmission in type 1 diabetic adolescents with and without depression. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10(4P3):877-83.
16. Herrera MR, Manjarrez GG, Hernández RJ. Inhibition and kinetic changes of brain tryptophan-5-hydroxylase during insulin-dependent diabetes mellitus in the rat. *Nutr Neurosci.* 2005;8(1):57-62.
17. Manjarrez GG, Herrera R, León-VM, Hernández RJ. A low brain serotonergic neurotransmission in children with type 1 diabetes detected through the intensity dependence of auditory evoked potentials. *Diabetes Care.* 2006;29(1):73-7.
18. Manjarrez G, Vázquez F, Delgado M, et al. A functional disturbance in the auditory cortex related to a low serotonergic neurotransmission in women with type 2 diabetes. *Neuroendocrinology.* 2007;86(4):289-94.

Acrónimos/siglarío

Acrónimo o sigla

5-HIAA

5-HT

5-HT_{1A}

5-HT_{1B}

5-HT_{1D}

5-HT_{2A}

5-HT_{2C}

5-HTP

5-HTPD

5,7-DHT

AG

AGL

AAN

ANOVA

BHE

B_{máx}

BMI

cAMP

CCA

CV

Cz

D

DA

DG

DIU

DL

Significado

ácido 5-hidroindolacético

serotonina; 5-hidroxitriptamina

receptor serotoninérgico subtipo 1A

receptor serotoninérgico subtipo 1B

receptor serotoninérgico subtipo 1D

receptor serotoninérgico subtipo 2A

receptor serotoninérgico subtipo 2C

5-hidroxitriptófano

5-hidroxitriptófano descarboxilasa

5,7-dihidroxitriptamina

ácidos grasos

ácidos grasos libres

aminoácidos neutros

análisis de varianza

barrera hematoencefálica

Unión máxima

body mass index (índice de masa corporal, IMC)

monofosfato cíclico de adenosina

conos de crecimiento axonal fetal

coeficiente de variación

superficie del cráneo

desnutrición prenatal y posnatal

dopamina

desnutrición durante la gestación

desnutrición intrauterina; estrés nutricional intrauterino

desnutrición durante la lactancia

DM	diabetes mellitus
DM1	diabetes mellitus tipo I
DM2	diabetes mellitus tipo 2
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> (ácido desoxirribonucleico)
DR	desnutrido recuperado
EIM	error innato del metabolismo
fast DiA	4-(4-(dilinoletilamino) estiril)-N-metilpiridinio 4-clorobenceno-sulfonato
FGR	<i>fetal growth ratio</i> (relación de crecimiento fetal)
FLT	fracción libre del triptófano
(³ H)-L-Trp	unión de tritio a L-Trp
HC	hidratos de carbono
HDL	lipoproteínas de alta densidad (colesterol)
His	histidina
Ile	isoleucina
IMC	índice de masa corporal (<i>body mass index</i> , BMI)
IP3	1,4,5-trifosfato de inositol
kcal	kilocalorías
K _d	constante de disociación
Leu	leucina
L-Trp	L-triptófano
MAOA	monoaminoxidasa A
MFB	<i>medial forebrain bundle</i> (haz medio del cerebro anterior)
MP	membrana postsináptica
N1/P2	amplitud del segmento N1/P2 de los potenciales auditivos evocados
Na ⁺ /K ⁺ -ATPasa	bomba de Na ⁺ y K ⁺ ; adenosintrifosfatasa de sodio y potasio
NE	norepinefrina
NH ₄ ⁺	ion amonio
NR	nutricionalmente recuperado
NS	no significativo
P día	edad posnatal
PAE	potencial auditivo evocado
PCA	prueba de conducta alimentaria
p-CPA	<i>para</i> -cloro-fenilalanina
Phe	fenilalanina
pK	constante de equilibrio

PLP	piridoxal fosfato; vitamina B ₆
RCF	razón de crecimiento fetal (<i>fetal growth ratio</i> , FGR)
RCH	rica en carbohidratos (dieta)
RCIU	restricción del crecimiento intrauterino
RHC	rica en hidratos de carbono (dieta)
S1	corteza somatosensorial
SD	desviación estándar
SERT	transportador serotoninérgico
SM	síndrome metabólico
SNC	sistema nervioso central
T5-H	triptófano-5-hidroxilasa
Tyr	tirosina
TP	terminal presináptica
Val	valina
VS	vesícula sináptica
V _{máx}	velocidad máxima

Glosario

■ **adipofilina.** Proteína marcadora de la acumulación adiposa en diferentes tipos celulares y en diferentes procesos patógenicos relacionados con la acumulación lipídica intracelular.

albuminemia. Cantidad de albúmina en la sangre.

anabolismo. Son los procesos del metabolismo que tienen como resultado la síntesis de componentes celulares a partir de precursores de baja masa molecular.

anencefalia. Es un defecto en la fusión de varios sitios de cierre del tubo neural que da como resultado una malformación cerebral congénita, caracterizada por la ausencia parcial o total del cerebro, cráneo y cuero cabelludo.

antimetabolito. Sustancia que reemplaza, inhibe o compite con un compuesto químico en una vía metabólica.

autorreceptor. Aquel que está situado en membranas presinápticas de las neuronas.

barrera hematoencefálica. Funcional y anatómica, es la que se encuentra entre los vasos sanguíneos y el sistema nervioso central, que impide el paso de sustancias tóxicas y permite el paso de nutrimentos y oxígeno al cerebro.

barriles de la corteza somatosensorial. Estructuras receptoras de la información táctil en la corteza cerebral somatosensorial, formadas por componentes neuronales, axones, dendritas y sinapsis.

catabólico. Parte del metabolismo en que se transforman las biomoléculas complejas en moléculas sencillas, así como el almacenamiento de la energía química desprendida en forma de enlaces de alta energía en moléculas de ATP.

catabolitos. Productos de desecho del organismo.

células enterocromafines. Células del epitelio intestinal.

células posmitóticas. Aquellas que son el resultado de la división asimétrica que se apartan de la zona germinal del cerebro en formación y que pueden transformarse en neuronas.

conducta operante. Aquella que emite un sujeto y opera sobre el medio ambiente y lo modifica.

conos de crecimiento axonal. Son la extensión de un axón en desarrollo, que permite establecer una sinapsis.

corticogénesis. Proceso de formación de la corteza cerebral.

- cuerpo estriado.** Componente bilateral de los ganglios basales. Ubicado bajo los ventrículos cerebrales; controla el movimiento, las emociones y la cognición.
- cultivos organotípicos.** Cocultivos de partes de un organismo.
- dendritas.** Prolongaciones protoplásmicas ramificadas de la neurona.
- desaminación.** Degradación de un aminoácido por la pérdida del radical amino (NH_2).
- desarrollo cognoscitivo.** Es el relativo a los mecanismos de adquisición de conocimiento.
- desnutrición proteínico-calórica.** Carencia o disminución de la disponibilidad de nutrimentos que aportan proteínas o calorías.
- dieta isocalórica hiperglucídica.** Aquella con mayor porcentaje de carbohidratos, pero con igual valor calórico que la normal.
- epigenético.** Todos aquellos factores no genéticos (ambientales) que interactúan con los genes y que determinan el desarrollo y crecimiento.
- espina bífida.** Es una malformación congénita del tubo neural, que se caracteriza porque uno o varios arcos vertebrales posteriores no se fusionan correctamente durante la gestación y la médula espinal queda sin protección ósea. Su significado literal es "columna hendida".
- etiopatogenia.** Origen y mecanismos de una enfermedad.
- factor neurotrófico.** Conjunto de moléculas que estimulan y regulan el desarrollo y crecimiento del sistema nervioso.
- factores reguladores de la transcripción.** Proteínas que activan o desactivan secuencias reguladoras de la transcripción de genes y permiten la transcripción del DNA.
- fetoproteína.** (α -fetoproteína, AFP) es una proteína que normalmente sólo se produce en el feto durante su desarrollo. Si aparecen niveles elevados de AFP en el líquido amniótico puede ser una indicación de un defecto en el desarrollo del feto.
- fosforilación.** Adición de un grupo fosfato inorgánico (PO_4^{3-}) a cualquier otra molécula.
- gasterópodos.** Moluscos univalvos que presentan cabeza, un pie musculoso ventral y una concha dorsal.
- glioblastos.** Células precursoras de la neuroglía.
- gluconeogénesis.** Ruta metabólica anabólica que permite la biosíntesis de glucosa a partir de precursores no glucídicos (varios aminoácidos, lactato, piruvato, glicerol y cualquiera de los intermediarios del ciclo de Krebs).
- gonadotropina coriónica.** Hormona glicoproteica producida durante el embarazo por el embrión en desarrollo después de la concepción y posteriormente por el sincitiotrofoblasto (parte de la placenta).
- grupo metilo.** En química es una ramificación de una cadena hidrogenada en un compuesto orgánico. Es un grupo funcional, hidrófobo alqueno que deriva del metano (CH_4). Su fórmula es: CH_3
- hidroxilación.** Reacción química en la que se introduce un grupo hidroxilo (OH) en un compuesto.

hiperfagia. Es una situación caracterizada por un aumento excesivo de la sensación de apetito e ingestas descontroladas de alimentos, sin razón aparente. El deseo de "tener hambre" en las personas que lo padecen es persistente y fluctuante (puede haber episodios), pueden llegar a ingerir grandes cantidades de comida a cualquier hora e incluso después de haber comido de manera adecuada.

hipoglucemia. Concentración de glucosa en la sangre anormalmente baja, inferior a 50 a 60 mg por 100 mL. Se suele denominar choque insulínico.

hiperglicinemia. Error innato del metabolismo (EIM) que afecta la recaptación y degradación del aminoácido glicina.

hipoalbuminemia. Concentración baja de albúmina en la sangre.

hipocampo. Estructura cerebral localizada en la parte medial del lóbulo temporal que desempeña funciones importantes en la memoria y en el manejo del espacio.

hipoinsulinemia. Concentración de insulina en la sangre por debajo de lo normal o necesaria fisiológicamente.

hipoxia. Falta de oxígeno.

homeostasia. Mecanismos de autorregulación del ambiente interno para mantener condiciones estables en el organismo.

implantación. Adhesión del embrión a la pared del útero para su nutrición y crecimiento.

impulsos nociceptivos. Actividad nerviosa que conduce estímulos dolorosos.

inmunoglobulinas. Son glicoproteínas que actúan como anticuerpos. Pueden encontrarse circulando en sangre y secreciones o unidas a la superficie de las membranas de los linfocitos B. Se producen como respuesta a la detección de moléculas extrañas en el organismo (antígenos).

islotos de Langerhans. También llamados islotos pancreáticos, son grupos de células que producen hormonas como la insulina y el glucagón, cuya función es endocrina. También secretan inmunoglobulinas.

lipogénesis. Reacción bioquímica por la cual son sintetizados los ácidos grasos y esterificados o unidos con el glicerol para formar triglicéridos o grasas de reserva.

lipólisis. Transformación de los lípidos en ácidos grasos y glicerol.

lipoproteínas (VLDL). Las lipoproteínas de muy baja densidad, VLDL (*very low-density lipoprotein*), son complejos macromoleculares sintetizados por el hígado que transportan triglicéridos, ésteres de colesterol y fosfolípidos, principalmente hacia los tejidos extrahepáticos.

longitud cefalosacra. Medida que equivale a la talla en fetos de roedores.

macronutrientes. Aquellos nutrientes que suministran la mayor parte de la energía metabólica del organismo (carbohidratos, proteínas y grasas).

MAPK. Proteincinasa activada por mitógeno.

metabolismo energético. El metabolismo energético es el conjunto de reacciones que hay en un organismo determinado. Estas pueden ser anabólicas (crecimiento) o catabólicas (se consume energía para regular el metabolismo y la temperatura corporal).

- metaloenzimas.** Proteínas que contienen un ion metálico como cofactor (metalo-proteínas). Pueden actuar como enzimas (metaloenzimas), proteínas de transporte y almacenamiento, y también en la transducción de señales.
- microvellosidades.** Son prolongaciones de la membrana plasmática en forma de dedo, que sirven para aumentar el contacto de la membrana plasmática con una superficie interna. Las microvellosidades son muy abundantes en epitelios de absorción, como el epitelio intestinal y el de la córnea.
- mielina.** Capa lipídica gruesa que rodea a los axones de algunas neuronas.
- mielinización.** Recubrimiento de los axones de las neuronas con una membrana de mielina.
- mioclonía.** Sacudidas repentinas e involuntarias de un músculo o grupo de músculos.
- neuroblasto.** Células precursoras de las neuronas.
- neurogénesis.** Producción de las células del sistema nervioso.
- neuroglía.** Conjunto de células no excitables que funcionan con las neuronas (astrocitos, oligodendrocitos).
- neurópilo.** Todo tejido que comprende axones, dendritas, células gliales y conexiones sinápticas en el sistema nervioso central.
- notocorda.** En el embrión, columna celular que da lugar a la placa neural.
- núcleos del rafe.** Grupos de células del tallo cerebral que son las principales productoras de serotonina.
- oligohidramnios.** Disminución del contenido del líquido amniótico.
- ontogénico.** Proceso temporal en el desarrollo de un organismo.
- organogénesis.** Es un proceso complejo que permite que las capas embrionarias (ectodermo, mesodermo y endodermo) se transformen, primero en órganos rudimentarios y, posteriormente, en los diferentes órganos que conforman un organismo.
- percentil 90.** Los percentiles representan los valores de la variable que están por debajo de un porcentaje, el cual puede ser un valor de 1 % hasta 100 % (en otras palabras, el total de los datos es dividido en 100 partes iguales).
- potencial auditivo evocado.** Conjunto de técnicas neurofisiológicas que registran respuestas cerebrales provocadas por la estimulación repetida con estímulos sonoros.
- prostaglandinas.** Sustancias de carácter lipídico derivadas de los ácidos grasos de 20 carbonos que contienen un anillo ciclopentano y constituyen una familia de mediadores celulares, con efectos diversos, a menudo contrapuestos.
- sinapsis.** Es una unión intercelular especializada entre neuronas o entre una neurona y una célula efectora (casi siempre glandular o muscular). En estos contactos se lleva a cabo la transmisión del impulso nervioso.
- síndrome metabólico.** Enfermedad de origen perinatal, caracterizada por resistencia a la insulina, obesidad abdominal, hipertensión arterial y alteraciones en el metabolismo de los lípidos.
- somatotopia.** Fibras nerviosas y neuronas del cerebro cuya distribución ordenada refleja la topografía de las partes del cuerpo.

sustancia blanca (o materia blanca). Es una parte del sistema nervioso central compuesta de fibras nerviosas mielinizadas (cubiertas de mielina).

tejido adiposo (o tejido graso). Es un tipo de tejido conjuntivo, conformado por la asociación de células que acumulan lípidos en su citoplasma: los adipocitos.

termorregulación. Capacidad del organismo para regular su temperatura.

tono serotoninérgico. Actividad del sistema de neuronas serotoninérgicas cerebrales.

transferrina (o siderofilina). Proteína transportadora específica del hierro en el plasma.

transporte activo. Es un mecanismo celular por el cual algunas moléculas atraviesan la membrana celular contra un gradiente de concentración, es decir, desde una zona de baja a otra de alta concentración con el consecuente gasto de energía.

trofoblasto. Es un grupo de células que forman la capa externa del blastocisto, que provee nutrientes al embrión y se desarrolla como parte importante de la placenta. Se forma durante la primera etapa del embarazo. Se trata de las primeras células que se diferencian del huevo fertilizado.

trombocitopenia. Disminución de la cantidad de plaquetas circulantes en la sangre.

tubo neural. Estructura embrionaria que se deriva de la placa neural donde se forma el sistema nervioso central.

vías serotoninérgicas. Aquellas que se originan de los núcleos de neuronas del rafe en la parte media del tallo cerebral, se proyectan ampliamente (ganglios basales, hipotálamo, tálamo, hipocampo, sistema límbico, corteza cerebral, cerebelo y médula espinal) y regulan funciones cognitivas, afectivas, vegetativas y motoras.

velocidad máxima ($V_{\text{máx}}$). Velocidad constante de una reacción enzimática.

Índice

La letra *c* refiere a cuadros; la letra *f*, a figuras.

A

- acrónimos y siglario, 125
- aminoácidos (AA) y nutrición cerebral, 25-31
 - alteraciones del transporte de AA y algunas secuelas neurológicas, 28*c*
 - desnutrición y serotonina cerebral, 28
 - neurotransmisores, 25
- aspectos generales de la nutrición prenatal, 9-23
 - estado de salud materno y desarrollo prenatal, 10
 - ácido fólico, 21
 - agua, requerimiento de, 21
 - aminoácidos esenciales y no esenciales, 14*c*
 - circulación placentaria, esquema de, 11*f*
 - colina, 20
 - hierro, 19
 - metabolismo lipídico, algunos aspectos del, 17
 - metabolismo proteínico energético y función placentaria, 14
 - nutrientes y déficits nutrimentales, 10
 - obesidad y diabetes maternas, 18
 - oligoelementos, 22, 22*c*
 - recomendaciones dietéticas diarias de vitaminas y minerales en gestación y lactancia, 13*c*
 - vulnerabilidad del cerebro en la gestación, 9

C

- cambios funcionales cerebrales en lactantes con RCIU, 71-75
- cambios morfológicos cerebrales por RCIU, 61-70
- conclusiones generales, 119-124

E

- estrés nutricional: mecanismos bioquímicos, 47-52
 - desnutrición intrauterina y actividad serotoninérgica cerebral, 47

G

- glosario, 129

H

- hidratos de carbono y conducta alimentaria, 97-102

I

- introducción, 1-7
 - desarrollo cerebral y neuronas productoras de serotonina, 5
 - distribución de nutrimentos entre organismo y cerebro, 2
- estado de salud ontogénico y desarrollo del cerebro, 1
- estrés nutricional, 3
- neurotransmisión cerebral, 3

L

- L-triptófano (L-Trp) en lactantes con RCIU, 53-60
- L-Trp plasmático y biosíntesis de la 5-HT cerebral en sujetos normales y en desnutridos prenatalmente, 41-46
 - metabolismo del L-triptófano, 41
 - relación de L-Trp plasmático libre y unido a albúmina con biosíntesis de 5-HT cerebral en sujetos normales y desnutridos, esquema, 42*f*

M

- metabolismo anormal de la serotonina en lactantes con RCIU, 77-87

N

- neurotransmisión serotoninérgica, RCIU y conducta alimentaria anormal, 93-96

P

- piridoxal fosfato, 103

R

- recuperación nutricional, 89-92

actividad de la T-5H en el cerebro de ratas, 90f
actividad de la vía serotoninérgica en la corteza cerebral de ratas, 91f
RCIU, *ver* restricción del crecimiento intrauterino

S

sistema serotoninérgico cerebral y nutrición, 33-39
biosíntesis de la serotonina, fórmula estructural, 35f
biotransformación de la serotonina, fórmula estructural, 37f
sinapsis serotoninérgica, esquema, 35f
vías serotoninérgicas en un corte sagital del cerebro humano, esquema, 34f

SM, DM, desnutrición y neurotransmisión cerebral, 111-117
diabetes mellitus, 114
ejemplo de potenciales auditivos evocados, 113f
síndrome metabólico, 111

V

vitamina B6, síntesis de serotonina y conducta, 103-109
ausencia del sistema serotoninérgico cerebral y conducta, 105
concentración de 5-HT en el hipotálamo, 104f, 106f
concentración de 5-HT en la corteza cerebral, 104f, 106f
prueba de selección de nutrimentos, 107

Esta edición consta de 1 000 ejemplares y terminó de imprimirse en noviembre de 2018 en Surtidora Gráfica, Calle Oriente 233 No. 297, Col. Agrícola Oriental, Ciudad de México.
Hecho en México.



**BENEFICENCIA
PÚBLICA**

ADMINISTRACIÓN DEL PATRIMONIO
DE LA BENEFICENCIA PÚBLICA

