

CATEDRA DE BIOQUIMICA  
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS  
UNIVERSIDAD DE ORIENTE

## Madurez fetal y constituyentes nitrogenados del líquido amniótico

Por los Dres.:

P. I. TSAPOK,\* DAVID URQUIZA HERNÁNDEZ,\*\* MIGUEL MIYARES CALÁS\*\*

Tsapok, P. I. et al. *Madurez fetal y constituyentes nitrogenados del líquido amniótico*. Rev Cub Ped 47: 1, 1974.

Se determina fotocolorimétricamente la concentración de proteínas totales, mucoproteínas, creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico de un grupo de gestantes, en diferentes períodos del embarazo; se comparan los resultados obtenidos, con respecto a la edad gestacional y el peso del feto. Se encontró un aumento significativo de la creatinina y el ácido úrico en el transcurso del embarazo, así como una disminución en la concentración de las mucoproteínas y proteínas totales; estas últimas, sin embargo, aumentan nuevamente al término. Al comparar los parámetros estudiados con respecto al peso del feto, se refleja igualmente el aumento de la creatinina con el aumento del peso fetal, y la disminución de la concentración de proteínas y mucoproteínas; sin embargo, no se observa modificación significativa del ácido úrico.

### INTRODUCCION

Uno de los problemas clínicos comunes, que un obstetra se encuentra frecuentemente, es la estimación de la madurez fetal. Especialmente cuando se halla frente al dilema de escoger entre la prematuridad y el alto riesgo que puede correr el feto si continúa en vida intrauterina.

Muchos investigadores han tratado de hallar medios diagnósticos confiables, tales como: los niveles urinarios de estriol, la determinación por Rx de la edad ósea fetal, citología vaginal; pero no han resuelto aún todo el problema.

A partir de 1953, en que *Bevis*<sup>1</sup> llama la atención sobre la composición del líquido amniótico en la enfermedad hemolítica del recién nacido, muchos autores han profundizado en el estudio de este fluido, y encontrado numerosas aplicaciones a las variaciones en la composición del mismo.

Actualmente, el estudio del líquido amniótico se emplea, en primer lugar, para calcular la madurez fetal en casos en los cuales la duración del embarazo es incierta. Además, esto es imprescindible en aquellos casos en que se valora la inducción del parto, como la toxemia gravídica, la incompatibilidad Rh y un embarazo supuesto prolongado.<sup>2</sup> Con este fin se han empleado el estudio citológico del líquido amniótico, el estudio espectrofotométrico directo, la determinación de la concentración de proteínas, creatinina, ácido úrico,

\* Candidato en ciencias médicas. Instituto de Medicina de Chernovtsi, URSS. Asesor de la cátedra de bioquímica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Oriente.

\*\* Instructor graduado de la cátedra de bioquímica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de Oriente.

bilirrubina, estriol, fosfolípidos, cociente lecitina/esfingomielina y otros constituyentes.

De todos los componentes químicos conocidos, las proteínas son las más características de la materia viva. Aunque las del líquido amniótico han sido estudiadas durante muchos años, los datos resultan contradictorios.<sup>3,4</sup>

Por otra parte, a medida que avanza el embarazo, la determinación de nitrógeno no proteico en el líquido amniótico muestra concentraciones crecientes.<sup>7</sup> Como se sabe, los constituyentes fundamentales, medidos a través de esta determinación, son: la creatinina, la urea y el ácido úrico.

Por ser la prematuridad el primer factor asociado a la mortalidad y morbilidad perinatales, así como al subsiguiente retardo mental, es nuestro propósito, en este trabajo, estudiar el comportamiento en nuestra región de las concentraciones de proteínas totales y mucoproteínas en el líquido amniótico y, paralelamente, el contenido de creatinina y el ácido úrico, como expresión del incremento en el metabolismo de proteínas y ácidos nucleicos en el feto; parámetros que han sido informados como útiles en la estimación de la madurez fetal.

#### MATERIAL Y METODO

En este trabajo se estudió la concentración de proteínas totales, mucoproteínas, ácido úrico y creatinina en un grupo de 400 gestantes normales en distintos estadios del embarazo, de las maternidades norte y sur de Santiago de Cuba.

Las muestras se recolectaron por medio de amniocentesis transabdominal, durante cesárea y al momento de la ruptura de la bolsa de las aguas; luego fueron centrifugadas a 5 000 r/min en una centrífuga Janetski T-23 y, posteriormente, filtradas.

Las proteínas totales se determinaron según el método del *Biuret de Henry*;<sup>8</sup> la

creatinina, según el del ácido pícrico de *Jaffe*;<sup>5</sup> el ácido úrico, mediante de *Henry y col.*;<sup>6</sup> y las mucoproteínas, por el de *Natelson*.<sup>9</sup> Las determinaciones se hicieron en un espectrocolorímetro Spekol de la Karl Zeiss.

El peso del feto sólo fue considerado en aquellos casos en que el parto se produjo en el transcurso de la semana posterior a la amniocentesis. Los resultados se analizaron estadísticamente de acuerdo al método de la "t" de *Student*.

#### RESULTADOS

El cuadro I muestra la distribución de la concentración de proteínas totales, mucoproteínas, creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico de gestantes de nuestro grupo de investigaciones. Estas fueron agrupadas de acuerdo a las edades gestacionales en semanas, que van desde menos de 36 hasta 43 semanas.

Puede observarse una disminución en la concentración de proteínas en los 3 primeros grupos estudiados —que muestran diferencias significativas entre sí—, comparándolos con pares. Sin embargo, el grupo de 40,1-43 semanas, mostró un aumento en la concentración proteica, que lo hace diferir del grupo de estudio que le precede, pero no así de los grupos de menos de 36 semanas y de 36-38 semanas.

En cuanto a las mucoproteínas se refiere, encontramos en los 2 primeros grupos una tendencia a disminuir que, sin embargo, no resultó significativa estadísticamente. En los 2 últimos grupos, esta disminución se hizo manifiesta al arrojar valores altamente significativos con los grupos que le preceden.

En los otros parámetros estudiados existe, por el contrario, un incremento significativo, tanto de la concentración de creatinina como del ácido úrico, a medida que transcurre el embarazo.

En el gráfico 1 se muestra objetivamente la relación porcentual de proteínas to-

tales, mucoproteínas, creatinina y ácido úrico con la edad gestacional.

NIVEL DE PROTEÍNAS, MUCOPROTEÍNAS, CREATININA Y ACIDO URICO EN EL LIQUIDO AMNIOTICO EN RELACION CON LA EDAD GESTACIONAL

CUADRO 1

Edad gestacional (Semanas)	— 36	36 — 38	38,1 — 40	40,1 — 43
Indice				
Proteínas (g %)	0,33±0,03 (0,14 — 0,66) n = 13	0,24±0,02 (0,11 — 0,40) n = 12 P <sub>1</sub> < 0,025	0,22±0,02 (0,08 — 0,40) n = 18 P <sub>1</sub> < 0,002 P <sub>2</sub> > 0,1	0,27±0,01 (0,15 — 0,44) n = 29 P <sub>1</sub> < 0,1 P <sub>2</sub> > 0,1 P <sub>3</sub> < 0,05
Mucoproteínas (mg %)	24,2±1,7 (12,2 — 50) n = 15	22,0±0,7 (18,5 — 26) n = 12 P <sub>1</sub> < 0,1	16,6±1,0 (12 — 22) n = 21 P <sub>1</sub> < 0,001 P <sub>2</sub> < 0,001	14,7±0,8 (8 — 26) n = 34 P <sub>1</sub> < 0,001 P <sub>2</sub> > 0,001 P <sub>3</sub> < 0,1
Creatinina (mg %)	1,18±0,16 (0,56 — 1,76) n = 25	1,88±0,05 (1,0 — 2,66) n = 49 P <sub>1</sub> < 0,001	2,08±0,04 (1,22 — 3,5) n = 62 P <sub>1</sub> < 0,001 P <sub>2</sub> < 0,01	2,30±0,05 (1,31 — 3,57) n = 84 P <sub>1</sub> < 0,001 P <sub>2</sub> < 0,001 P <sub>3</sub> < 0,01
Acido úrico (mg %)	6,0±0,3 (4 — 9,4) n = 25	7,8±0,3 (4,6 — 15,7) n = 44 P <sub>1</sub> < 0,001	8,4±0,3 (4,5 — 14,4) n = 50 P <sub>1</sub> < 0,001 P <sub>2</sub> < 0,001	8,0±0,3 (5,4 — 13,7) n = 50 P <sub>1</sub> < 0,001 P <sub>2</sub> > 0,1 P <sub>3</sub> < 0,01

Gráfico 1.—Variación porcentual de la creatinina, ácido úrico, proteínas y mucoproteínas durante el transcurso del embarazo.

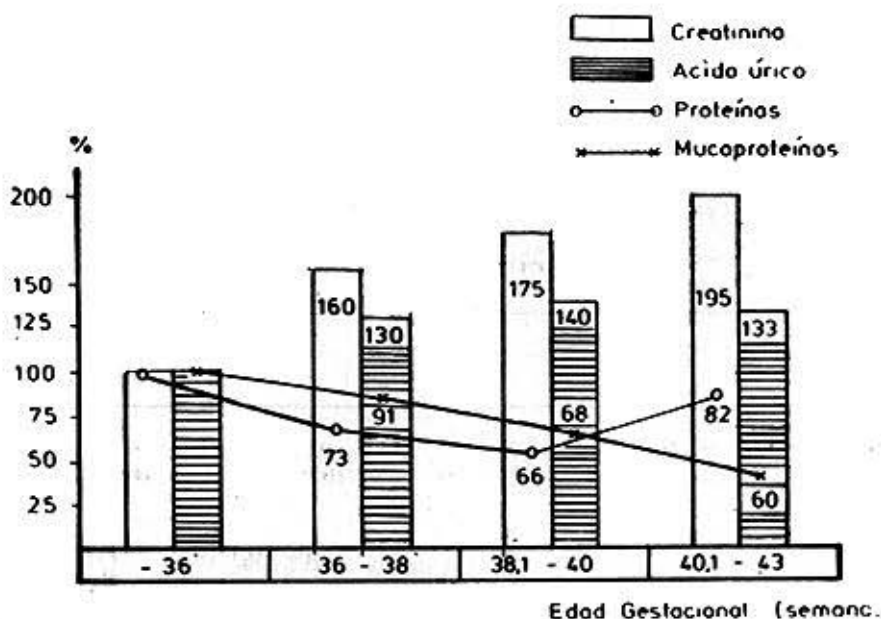


Gráfico 1

El cuadro II nos indica la concentración de los parámetros estudiados en relación con el peso del neonato.

El análisis estadístico de estos resultados mostró valores similares de proteínas en el líquido amniótico cuando el feto pesaba más de 2 500 g; sin embargo, cada uno de los valores correspondientes a estos grupos era significativamente menor que el valor hallado para el grupo de fetos de menos de 2 500 g de peso.

Con referencia a las mucoproteínas, encontramos una situación similar: no existió diferencia estadística entre los 3 grupos de más de 2 500 g, pero sí entre éstos y el grupo de menos de 2 500 g, que era significativamente mayor.

La concentración de creatinina en el líquido amniótico aumenta gradualmente con el peso del neonato. En cambio, al estudiar los datos que correlacionaban el ácido úrico y el peso fetal, hallamos que

entre los grupos estudiados no había diferencia significativa en la media de los mismos.

En el gráfico 2 se muestra objetivamente la relación porcentual de proteínas, mucoproteínas, creatinina y ácido úrico con el peso del neonato.

#### DISCUSION

Nuestros hallazgos concuerdan perfectamente con los reportados por *Jonasson*<sup>4</sup> y *Wolf*,<sup>6</sup> y muestran una mayor concentración de proteínas totales en los estadios medios del embarazo, y una disminución a medida que transcurre el mismo.

Nuestros resultados con las proteínas totales son superiores a los señalados por *Jonasson*<sup>4</sup> y *De la Fuente y col.*<sup>10</sup> (0,138-0,162 g%) a término, y casi iguales a los referidos por *Wolf*<sup>6</sup> y *Sozanski*<sup>11</sup> (0,3-0,31 g%).

El aumento de la concentración de proteínas y mucoproteínas durante el emba-

NIVEL DE PROTEINAS, MUCOPROTEINAS, CREATININA Y ACIDO URICO EN EL LIQUIDO AMNIOTICO EN RELACION CON EL PESO DEL NEONATO

CUADRO II

Indice	Peso del neonato (g)			
	- 2500	2501 — 3000	3001 — 3500	3501 y más
Proteínas (g%)	0,40±0,02 (0,25 — 0,60) n=9	0,25±0,02 (0,11 — 0,44) n=15 P <sub>1</sub> <0,001	0,26±0,01 (0,10 — 0,40) n=21 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,1	0,25±0,01 (0,17 — 0,37) n=9 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> P <sub>3</sub> >0,1
Mucoproteínas (mg %)	31,1±4,3 (18 — 64) n=10	15,1±0,8 (8 — 26) n=19 P <sub>1</sub> <0,002	14,8±0,9 (8 — 36) n=25 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,1	16,4±0,7 (10 — 22,5) n=11 P <sub>1</sub> <0,01 P <sub>2</sub> P <sub>3</sub> >0,1
Creatinina (mg %)	1,54±0,11 (0,61 — 2,45) n=22	2,02±0,09 (0,70 — 3,16) n=32 P <sub>1</sub> <0,001	2,15±0,06 (1,22 — 3,10) n=48 P <sub>1</sub> <0,001 P <sub>2</sub> >0,1	2,45±0,08 (1,6 — 3,5) n=33 P <sub>1</sub> P <sub>2</sub> P <sub>3</sub> <0,001
Acido úrico (mg %)	7,7±0,6 (5,8 — 10,5) n=7	7,0±0,4 (3,9 — 10,9) n=23 P>0,1	7,0±0,4 (5,2 — 11,1) n=20 P>0,1	7,8±0,7 (4,6 — 15,3) n=18 P>0,1

Gráfico 2.—Variación porcentual de la creatinina, ácido úrico, proteínas y mucoproteínas respecto al peso del neonato.

razo temprano, puede deberse a alteraciones de las membranas fetales, que facilitan la penetración de proteínas y mucoproteínas, o su acumulación.

El descenso posterior en la concentración de proteínas totales y mucoproteínas, puede deberse a un aumento de la deglución fetal, que extrae las proteínas.<sup>4</sup> Los datos de *Queenan y col.*<sup>12</sup> parecen apoyar esta hipótesis, pues observaron que mientras más grande era el peso fetal, menor había sido la concentración de proteínas en el líquido amniótico.

Los resultados obtenidos al comparar estos dos parámetros con el peso fetal, resultaron muy interesantes. Así, podemos

confirmar que existe una relación entre el peso del neonato y la concentración de proteínas totales y mucoproteínas en el líquido amniótico.

*De la Fuente y col.*<sup>10</sup> han informado altas concentraciones de proteínas en el líquido amniótico en casos de insuficiencia placentaria, por lo que pudiéramos atribuir el aumento de la concentración de proteínas totales en el líquido amniótico, después de 40 semanas, a la insuficiencia placentaria relativa que se establecería al final del embarazo, lo cual traería como consecuencia una alteración en la competencia de las membranas amnióticas y coriales, que permitiría un mayor paso de

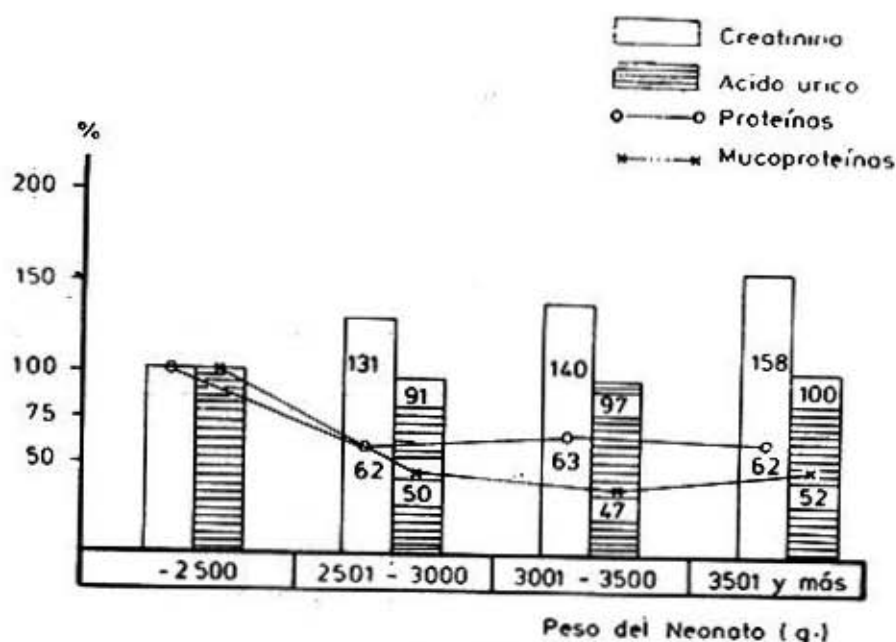


Gráfico 2

proteínas maternas al líquido amniótico. Por otro lado, es posible la síntesis más activa de proteínas en el feto al término del embarazo.

Los resultados obtenidos mediante el estudio del contenido de creatinina en el líquido amniótico, concuerdan perfectamente con los informados por otros autores,<sup>6,13,14</sup> mostrando una mayor concentración de este índice en los estadios finales del embarazo, y con las cifras que éstos señalan para el líquido amniótico en embarazos cercanos al término, aproximadamente 2 mg%.

Nuestros resultados con el ácido úrico son ligeramente inferiores a los señalados por Wolf<sup>6</sup> (9,9 mg %) a término, y superiores a los referidos por Marks<sup>15</sup> (5,75 mg %) en el tercer trimestre.

En cuanto al comportamiento del ácido úrico a través de la gestación, hemos con-

firmado su mayor concentración en los estadios finales del embarazo, según lo informado por Doran y col.;<sup>16</sup> al igual que ellos, sin embargo, encontramos una mayor dispersión de los datos que en el caso de la creatinina.

Este resultado está en contradicción con el trabajo de Marks y col.,<sup>15</sup> que no encuentra relación entre el nivel de concentración de ácido úrico en el líquido amniótico y el fin del embarazo.

Al comparar estos dos parámetros con el peso fetal, podemos confirmar que existe una relación entre el peso del neonato y la concentración de creatinina en el líquido amniótico.

Por otra parte el hecho de que esta relación no aparezca al comparar el peso con el ácido úrico, nos brinda la oportunidad de especular respecto a las posibles causas del comportamiento de los parámetros estudiados.

Cuatro teorías fundamentales han sido esgrimidas para explicar el aumento de la concentración de creatinina en el líquido amniótico, a medida que transcurre el embarazo.

Algunos autores plantean que el aumento en la concentración de creatinina, con el desarrollo del embarazo, refleja un aumento de la excreción urinaria del feto en maduración; otros señalan que esto se debe a un incremento en la masa muscular fetal, con el concomitante aumento de creatina y la subsiguiente formación de creatinina. La tercera teoría a considerar invoca la maduración del sistema enzimático del hígado fetal, responsable de la síntesis de creatina. También es posible que esté relacionado con la disminución del volumen del líquido amniótico en las últimas semanas del embarazo.

El hecho de que la concentración de creatinina en el líquido amniótico se encuentra relacionada con el peso fetal y no así el ácido úrico, nos hace pensar que independientemente de los factores de maduración renal que pueden influir en el aumento de ambos parámetros, el aumento de la misma se encuentra relacionado

con el incremento de la masa muscular fetal.

Sin embargo, no podemos descartar la influencia de los mecanismos de maduración de los sistemas enzimáticos, por lo que esto debe ser objeto de un estudio posterior.

#### CONCLUSIONES

1. La concentración de creatinina y ácido úrico en el líquido amniótico, aumenta; mientras que la concentración de mucoproteínas disminuye hacia el fin del embarazo. El contenido de proteínas totales disminuye hasta las 40 semanas, y aumenta después de esta edad gestacional.
2. Las concentraciones de proteínas totales, mucoproteínas y creatinina en el líquido amniótico, están relacionadas con el peso fetal. El ácido úrico no se relaciona, al menos de un modo directo, con el mismo.
3. De los parámetros estudiados, la concentración de creatinina y mucoproteínas resultan los más útiles en la valoración de la madurez fetal.

#### SUMMARY

Tsapok P. I. et al. *Fetal maturity and nitrogen constituents of amniotic fluid*. Rev Cub Ped 47: 1, 1975.

The concentration of total proteins, mucoproteins, creatinine and uric acid in the amniotic fluid of a group of pregnant women in different periods of pregnancy is photolorimetrically determined and the results obtained with respect to the gestational age and weight of newborns are compared. A significant increase of creatinine and uric acid, as well in the mucoprotein concentration and total proteins were found during pregnancy, although the last ones were observed to increase at term. In comparing the already studied parameters with respect to the new-born weight, an increase of the creatinine concentration occurs at the same time that an increase of the new-born weight is observed. Simultaneously to that process, a decrease of mucoproteins and total proteins takes place, although no significant change in uric acid is observed.

#### RESUME

Tsapok, P. I. et al. *Maturation du foetus et les constituants nitrogénés du liquide amniotique*. Rev Cub Ped 47: 1, 1975.

On détermine de façon photolorimétrique la concentration des protéines totales, mucoprotéines, créatinine et acide urique dans le liquide amniotique d'un group de femmes en état de gestation dans les différentes périodes de grossesse; on compare les résultats obtenus par rap-

port à l'âge gestationale et le poids du fœtus. On a trouvé une croissance significative de la créatinine et de l'acide urique au cours de la grossesse; et une diminution de la concentration des mucoprotéines totaux quoique les dernières augmentent à la fin de la gestation. En faisant la comparaison des paramètres étudiés par rapport au poids du fœtus, la croissance de la créatinine et du poids fœtal et la diminution de la concentration des protéines et des mucoprotéines sont également évidents mais on n'observe pas une modification significative de l'acide urique.

## РЕЗЮМЕ

Цапок П.И. Зрелость плода и азотосодержащие компоненты околоплодных вод. Rev Cub Ped 47: 1, 1975.

Фотоколориметрически определяли концентрацию белков, мукопротеинов, креатинина мочевой кислоты околоплодных вод в различные периоды беременности, сравнивая полученные результаты со сроком беременности и весом плода. Установлено достоверное повышение содержания креатинина и мочевой кислоты и понижение концентрации мукопротеинов и белков по мере прогрессирования беременности. К концу беременности уровень белков повышался. При сравнении полученных данных с весом плода обнаружено повышение уровня креатинина параллельно увеличению веса и понижение концентрации белков и мукопротеинов, в то же время, не отмечалось достоверных различий в изменениях мочевой кислоты.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.—Bevis, D. C. A. The composition of liquor amnii in haemolytic disease of the newborn. J Obstet Gynecol Brit Emp, 60: 244, 1953.
- 2.—Tsapok, P. I. et al. Importancia clinica del estudio del liquido amniótico. Informaciones de Ciencias Médicas. Oriente Sur, Santiago de Cuba, 1974.
- 3.—Cherry, S. H. et al. Bilirubin protein ratio in amniotic fluid as an index of the severity of erythroblastosis fetalis. Obstet Gynecol, 26: 826, 1965.
- 4.—Jonasson, L. E. Total protein content in amniotic fluid from normal pregnancies and from pregnancies complicated by Rh isoimmunization. Acta Obstet Gynecol Scand 51: 187-193. 2. 1972.
- 5.—Makepeace, A. W. et al. Nature of amniotic fluids. A comparative study of human amniotic and maternal serum. Surg Gynecol Obstet, 53: 635, 1931.
- 6.—Wolf, P. L. et al. Biochemical profile of amniotic fluid to assess fetal maturity. Clin Chem, 16: 843-844, 10, 1970.
- 7.—Moore, W. M. et al. Creatinine content of amniotic fluid in cases of retarded fetal growth. Amer J Obstet Gynecol, 110: 908-910, 7, 1971.
- 8.—Henry, R. J. Clinical Chemistry. p. 183, 278, 293-294. A Hoeber Harper International Reprint, New York, Tokyo, 1966.
- 9.—Nafelson, S. Microtécnicas de química clínica. p. 258-259. Barcelona, 1964.
- 10.—De la Fuente, P. et al. Estudio del liquido amniótico en la insuficiencia placentaria. Rev Esp Ginecol Obstet, 24: 300-313, 155, 1967.
- 11.—Sozanskii, A. M. The biochemical composition of amniotic fluid and of maternal and fetal blood at various periods of pregnancy. Bull Exper Biol Med, 51: 323, 1961.
- 12.—Queenan, J. T. et al. Amniotic fluid proteins in normal and Rh-sensitized pregnancies. Amer J Obstet Gynecol, 108: 406-414, 3, 1970.
- 13.—Pitkin, R. M., S. J. Zwirek. Amniotic fluid creatinine. Amer J Obstet Gynecol, 98: 1135-1140, 8, 1967.
- 14.—Roopnarinesingh, S. et al. Amniotic fluid urea and creatinine in normal pregnancy and in preeclampsia. J Obstet Gynecol Brit Comm, 78: 29, 1, 1971.
- 15.—Marks, J. F. et al. Amniotic fluid concentration of uric acid. Pediatrics, 42: 359-361, 2, 1968.
- 16.—Doran, T. A. et al. Creatinine, uric acid and electrolytes in amniotic fluid. Amer J Obstet Gynecol, 106: 325-332, 3, 1970.

Recibido el trabajo: septiembre 17, 1974.