CREATININA, GLUCOSA, Y PROTEINAS EN EL LIQUIDO AMNIOTICO. SU RELACION CON LA EDAD GESTACIONAL.

Dr. Arturo Rodríguez Soto*
Dr. Alvaro Velasco Chiriboga**
Dr. Armando Guzmán Niño***

Introducción

En pacientes embarazadas y clasificadas como de alto riesgo, es necesario interrumpir en algunas ocasiones el embarazo antes del término ya que una posible disfunción placentaria traerá como consecuencia un aumento de la morbi-mortalidad perinatal (34).

En muchas de estas pacientes no es fácil determinar la edad gestacional ya sea por duda en la fecha de la última regla, por ciclos irregulares, hemorragias de implantación o embarazos iniciados en la lactancia. Es imperativo entonces determinar aproximadamente la edad gestacional y la madurez fetal antes de decidir su interrupción.

Los métodos clásicos para esta determinación no son siempre eficaces. La altura uterina, la palpación del feto, los métodos radiológicos, dan una información relativa con muchos factores de error (6, 17, 23).

Por estas razones en la última década se investigan nuevas formas de calcular la posible edad gestacional y la madurez fetal, surgidas la mayoría del estudio del líquido amniótico en sus componentes bioquímicos, ya que se han descrito variaciones significativas en sus concentraciones a medida que el embarazo progresa.

En la presente comunicación se presentan los resultados obtenidos en la investigación de creatinina, glucosa y proteínas en líquido amniótico en pacientes normales, elementos que mostraron valores de correlación simple elevados entre las variables semanas de gestación y su concentración en líquido amniótico.

Material

El material de estudio estuvo constituído por 104 muestras de líquido amniótico, obtenido por amniocentesis abdominal, y correspondiente a 104 mujeres embarazadas normales que concurrieron a la consulta externa prenatal del Instituto Materno Infantil de Bogotá y cuyas edades de gestación fluctuaron entre 20 y 43 semanas.

* Profesor Asistente del Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional.

** Profesor Asociado del Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional.

*** Jefe de la Sección Química Laboratorio Central. Hospital San Juan de Dios.

CUADRO Nº 1

DISTRIBUCION DE PACIENTES POR EDAD GESTACIONAL

Edad de Gestación	Nº de pacientes
26 semanas y menos	10
26—27 semanas	10
28—29 semanas	12
30—31 semanas	11
32—33 semanas	10
32—35 semanas	10
36—37 semanas	10
38—39 semanas	11
40—41 semanas	11
42 y más semanas	9

Las pacientes estudiadas se dividieron en 10 grupos de acuerdo a la edad de gestación (Cuadro Nº 1), calculada por la fecha de la última regla, y se seleccionaron entre aquellas que tenían una historia menstrual regular y cuyo dato de la última menstruación coincidiera con los datos clínicos de edad de embarazo. Se investigó la concomitancia de patología general o propia del embarazo para seleccionar únicamente embarazadas aparentemente normales.

Consideramos que la división de las pacientes investigadas en grupos por semanas de gestación es la más adecuada para obtener resultados valederos y comparables en razón de las fluctuaciones de los elemntos investigados a lo largo del embarazo.

Metodología

Todos los líquidos investigados se obtuvieron por punción transabdominal. Para determinar la creatinina se utilizó el método de Folin y W. (15); para la glucosa se utilizó el método de Somogyi (32); y para proteínas el método turbidimétrico de Looney (22).

El análisis estadístico determinó los promedios de cada elemento para la variable semanas de gestación; las desviaciones standard correspondientes; los coeficientes de correlación simple entre elementos investigados y semanas de gestación y la correlación de los tres elementos investigados entre sí a través del embarazo.

Para la determinación de la función matemática se hicieron dos tipos de ajustes: rectilíneo y parabólico con el cálculo de los respectivos errores de estimación.

Resultados

1. **Creatinina.**

Los promedios y las desviaciones standard se ilustran en la Figura 1. El promedio para 25 semanas y menos fue de 1.06 mg%; en las siguientes semanas se observa un ascenso progresivo que alcanza a 1.64 mg% en la semana 34-35, para un incremento porcentual en relación con las cifras iniciales de 34.4%. En las semanas 36-37 encontramos cifras de 1.83 mg% y en las semanas 42-43 cifras de 2.07 mg% para un incremento porcentual de 42.2%.

El coeficiente de correlación simple encontrado fue de 0.740; el error de estimación de 2.77. El ajuste de la línea de regresión fué parabólico como se ilustra en la Figura 2; esta línea muestra la tendencia ascendente del fenómeno con la dispersión correspondiente de valores.

2. **Glucosa.**

Los promedios y las desviaciones standard se muestran en la Figura 3. El promedio para embarazos de 25 semanas y menos fue de 46.40 mg%; hasta la semana 31 se observan variaciones ligeras y a partir de entonces hay descenso progresivo y marcado hasta alcanzar las cifras de 35

FIG. Nº 1

Creatinina
Líquido Amniotico
$\bar{x} \pm D.S.$

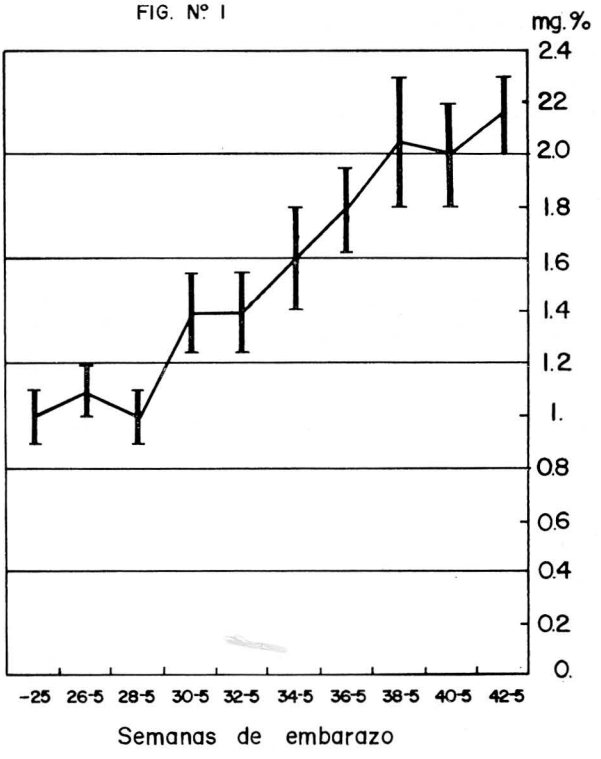


FIG. Nº 2

Creatinina L.A.

Coeficiente de correlación 0.740

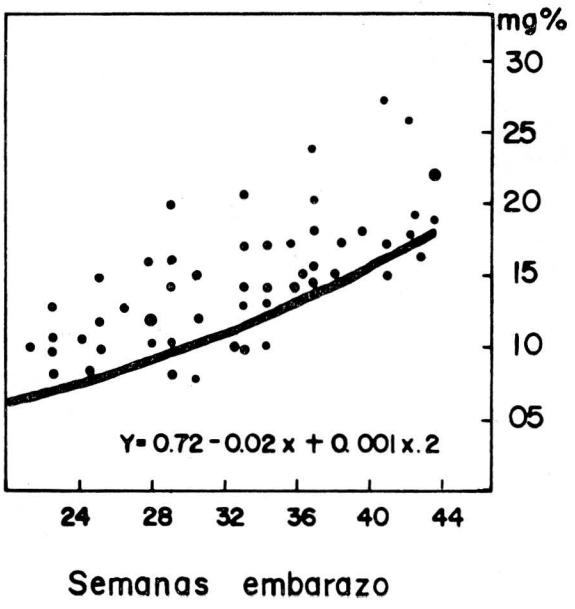


FIG. Nº 3

Glucosa
Líquido Amniotico
$\bar{X}$ D.S.

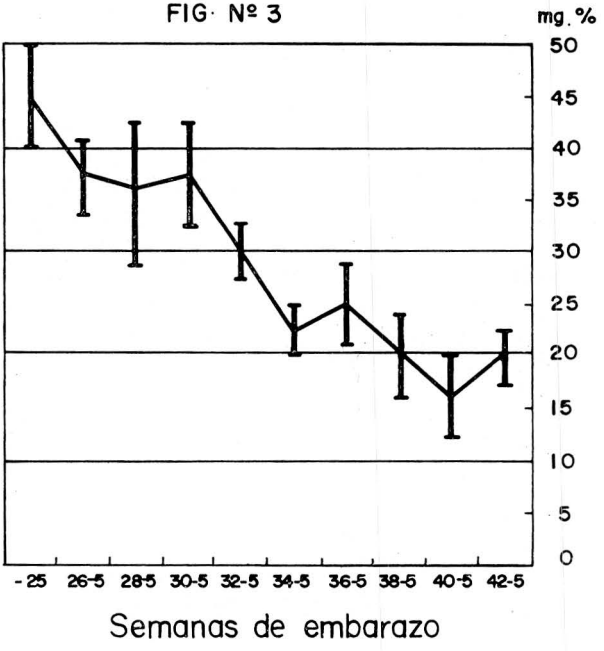
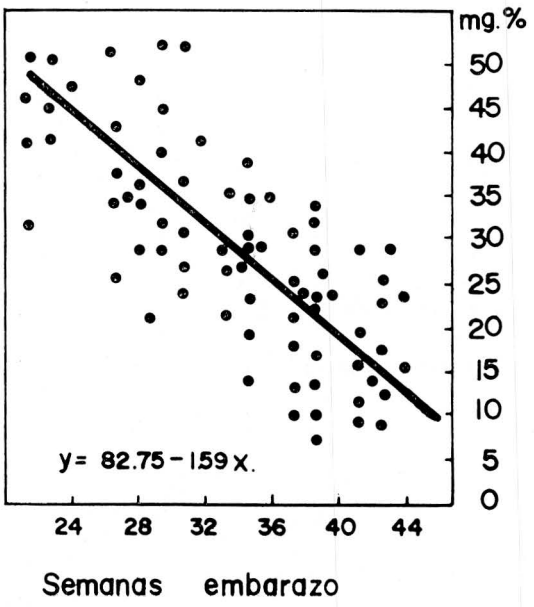


FIG. Nº 4

Glucosa
Líquido Amniotico

Coeficiente de
correlación - 0.736



mg. para la semana 36-37 y de 17.73 mg% para la semana 40-41, con un descenso porcentual de 61.8% en relación con las cifras iniciales.

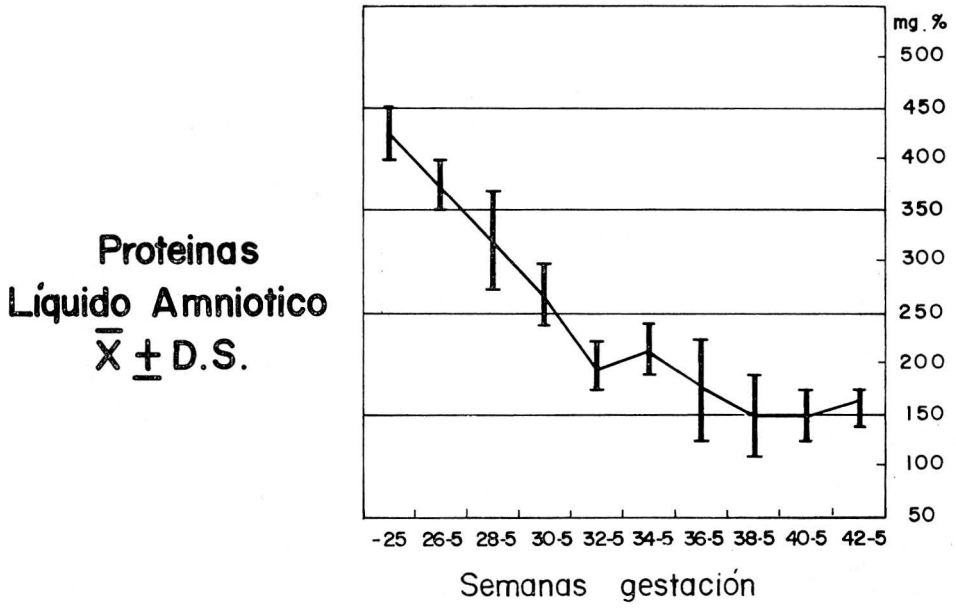
El coeficiente de correlación simple fue de -0.736 y el error de estimación de 8.92.

En la Figura 4 se aprecia la línea de regresión con la tendencia descendente del fenómeno y la dispersión de valores.

3. **Proteínas.**

El promedio para embarazos de 25 semanas fue de 422 mg%; a partir de la semana 26 se aprecia un descenso progresivo hasta la semana 32 donde se obtienen cifras de 201.50 mg%; en la semana 34-35 hay un ligero ascenso y a partir de esta semana hay descenso marcado alcanzando en la semana 40-41 la cifra de 150 mg%, para un descenso porcentual en relación con los valores de la semana 25 de 64.5% (Figura 5).

FIG · Nº 5

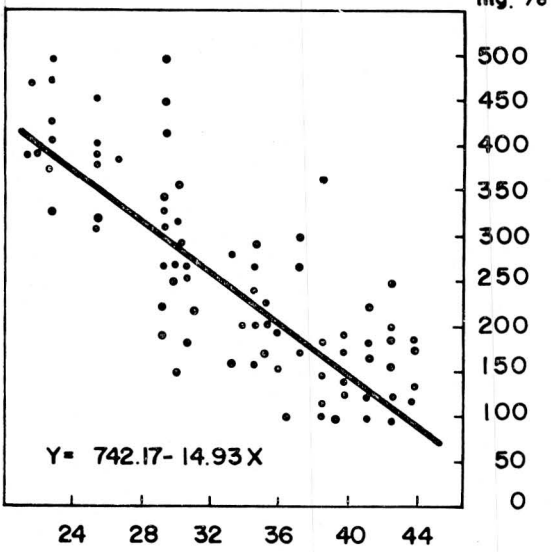


El coeficiente de correlación simple fue de -0.765 y el error de estimación se calculó en 76.91. En la Figura 6 se muestra la línea de regresión con la tendencia del fenómeno y la dispersión de valores.

En el Cuadro Nº 2 se aprecian los promedios y las desviaciones standard de los tres elementos investigados.

La correlación de los tres elementos entre sí a través del embarazo mostró los siguientes valores: creatinina y glucosa -0.602. Creatinina y proteínas -0.625. Glucosa y proteínas -0.607. Todas las líneas de regresión fueron significativas al 95%.

FIG · Nº 6



Proteinas Líquido Amniotico

Coeficiente de correlación-0.765

CUADRO Nº 2

Creatinina Glucosa y Proteinas en Liquido Amniotico.

I. M. I. Bogotá

104 casos.

$\bar{X}$ D. S.

MG. %

SEMANAS EMBARAZO	CREATININA		GLUCOSA		PROTEINAS	
	X	D. S.	X	D. S.	X	D. S.
- 25	1.06	0.21	46.60	9.98	442	88.39
26 - 27	1.13	0.25	38.90	7.17	381.67	43.88
28 - 29	1.06	0.22	37.23	13.55	331	123.02
30 - 31	1.40	0.33	38.27	11.42	243.64	64.97
32 - 33	1.40	0.32	31.80	5.67	201.50	44.60
34 - 35	1.64	0.45	23.60	6.61	218.00	66.99
36 - 37	1.83	0.30	25.00	7.77	188.50	94.78
38 - 39	1.97	0.54	19.00	8.04	159.64	56.36
40 - 41	1.89	0.40	17.73	8.40	150.00	45.72
42 - 43	2.07	0.39	21.00	5.17	168.89	41.59
TOTAL	1.53	0.50	30.09	12.79	246.39	115.94

Discusión

Creatinina en líquido amniótico.

Woyton (42) en 1963 demostró incremento de los valores de creatinina a medida que el embarazo progresaba; Pitkin y Zwirek (24) en 1967 presentaron datos similares y correlacionaron la cifra de 2 mg% con embarazos de por lo menos 37 semanas de gestación, e indicaron que estos valores son la expresión de la funcionalidad de los glomérulos renales en el feto y de la maduración de sistemas enzimáticos a nivel hepático y muscular. Actualmente se admite que los valores de creatinina en líquido amniótico guardan estrecha relación con el grado de madurez fetal, existiendo sobre el tema una extensa bibliografía. (2, 3, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 18, 21, 24, 26, 27, 42, 43). En general se admite que cifras de 1.8 a 2 mg% corresponden a embarazos de más de 36 semanas y a pesos fetales no inferiores a 2.000.000.

En el grupo de pacientes investigadas por nosotros, cifras de 1.83 mg% corresponden a embarazos de 36 semanas de gestación; estos valores son ligeramente inferiores a los informados por otros autores quienes reportan cifras promedio de 2 mg% (3, 12, 24, 26, 27, 43). La línea de regresión con los datos de nuestras pacientes evidencia la tendencia ascendente del fenómeno a través del embarazo.

Glucosa en líquido amniótico.

La glucosa de líquido amniótico se encuentra en la iniciación de la gestación en niveles elevados y desciende paulatinamente a medida que ésta se acerca al término.

Schreiner (30) indica que la disminución de glucosa en líquido amniótico corre paralelamente a la disminución del glucógeno placentario y el glucógeno cardíaco fetal, considerando que ante un estado de hipoxia los niveles bajos de glucosa en líquido amniótico podrían indicar riesgo para el feto.

Sin embargo la experiencia muestra que en los casos de hipoxia fetal grave tanto el ácido pirúvico como la glucosa en líquido amniótico no difieren significativamente con los observados en casos normales.

Los valores obtenidos por nosotros coinciden con los de otros autores (5, 30, 31, 41). Bonsnes (5) dá como cifras normales las comprendidas entre 23 y 40 mg%; Sánchez Torres (29) investigando pacientes divididas en grupos de 7 en 7 semanas a partir de la semana 15, encuentra cifras promedios de 52.71, 42.1, 37.6 y 31.7 mg%.

En nuestra investigación se aprecia una correlación elevada entre semanas de gestación y concentración de glucosa en líquido amniótico y un descenso significativo de este elemento en el curso del embarazo. Villee (45) afirma que estos cambios de concentración de la glucosa en líquido amniótico pueden ser ocasionados por las funciones metabólicas de la placenta que se hacen menos activas a medida que se presenta la senescencia del órgano.

Proteínas en líquido amniótico.

A partir de 1960 aparecieron una serie de trabajos que relacionan el contenido de proteínas en líquido amniótico en embarazadas normales con la edad gestacional y con los índices de maduración fetal (8, 9, 10, 14, 20, 28, 35, 36, 38, 39, 40).

Su estudio se ha hecho por electroforesis en papel (8, 19, 33, 37,

44), por inmuno-electroforesis (11) y por métodos químicos (16).

Los conocimientos actuales referentes a la concentración fetal en proteínas indica que durante los 6 primeros meses de gestación los valores varían entre 600 y 1.800 mg% y que a partir de la semana 24 hay un progresivo descenso, alcanzando en la semana 38 cifras inferiores a 180 mg%. La determinación de proteínas en líquido amniótico de acuerdo a numerosos estudios, puede ser de valor para determinar la edad de la gestación y la madurez fetal (1, 8, 9, 11, 14, 20, 25, 33, 39).

Los valores de proteínas en líquido amniótico encontrados en nuestro trabajo son menores a los reportados por otros autores. Creemos que esta diferencia sea el resultado de la deficiencia crónica en proteínas de nuestras clases de baja condición económica. Estos resultados muestran un descenso del contenido de proteínas a través de la gestación y valores de correlación elevado con la semana de gestación.

Resumen y Conclusiones

Se informa sobre la investigación de creatinina, glucosa y proteínas en líquido amniótico en 104 embarazadas normales.

Se determinaron los valores promedio y las desviaciones standard de cada elemento en las diferentes semanas de gestación. Se buscaron las correlaciones de estos tres elementos entre sí en el curso del embarazo y la correlación de cada uno de ellos con las semanas de gestación.

Los valores promedios obtenidos son con pequeñas variaciones similares a los reportados en la literatura, con excepción de las cifras de proteínas que son sensiblemente inferiores en las primeras semanas de gestación.

En el grupo de 104 pacientes estudiadas en nuestra Institución observamos los siguientes fenómenos:

1. Se evidenció un incremento de los valores medios de creatinina a medida que el embarazo progresaba (coeficiente de correlación r = a 0.740. Línea de regresión significativa 95%).

2. Se evidenció un descenso de los valores de glucosa de acuerdo a las semanas de gestación (r = a 0.736. Línea de regresión significativa 95%.

3. Se evidenció un descenso de los valores de proteínas totales de acuerdo a las semanas de gestación (r = -0.765. Curva de regresión significativa 95%).

4. Los coeficientes de correlación entre los tres elementos bioquímicos investigados fueron elevados, lo cual dá asociación estadística (creatinina y glucosa r = -0.602; creatinina y proteínas r = -0.625; glucosa y proteínas r = -0.607).

5. Los valores promedios encontrados en las semanas 36-37 para los tres elementos fueron; creatinina 7.83 mg% glucosa 25 mg% y proteínas 186 mg%.

Consideramos que utilizando estos parámetros (creatinina, glucosa y proteínas) ninguno de los cuales es totalmente seguro aisladamente, podemos determinar con bastante exactitud la edad gestacional y por ende la maduración fetal.

Summary and Conclusions

Report on the investigation of creatinine, glucose and proteins in the amniotic liquid in 104 normal pregnant women.

Average values and standard desviations were determined for each element in the different weeks of pregnancy. Co-relation of these three elemnts amongst themselves during the pregnancy were searched, as well as the co-relation of each with the weeks of pregnancy.

The average values obtained show small variations similar to those reported in the literature, with the exception of the figures for proteins which are possibly lower during the first weeks of pregnancy.

The following phenomeni was noted in the group of 104 patients studied in our Institution:

1. There was evidence of an increase in the medium values of creatinine as the pregnancy progressed (a co-relation quotient of r = a 0.740. Significant regressive line 95%).

2. These was evidence of a decrease in the values of glucose in agreement with weeks of pregnancy (r = a 0.736. Significant regressive line 95%).

3. There was evidence of a decrease in the value of total proteins in agreement with the weeks of pregnancy (r = -0.765. Significant regressive curve 95%).

4. The co-relation quotients between the three biochemical elements investigated were high, thus showing a statistical association (creatinine and glucose r = -0.602; creatinine and proteins r = -0.625; glucose and proteins r = -0.607).

5. The average values encountered in the 35th to 37th week for the three elements were: creatinine 1.83 mg%, glucose 25 mg% and proteins 186 mg%.

We consider that using these parameters (creatinine, glucose and proteins) none of which is totally safe individually, we can determine with great precision the gestational age and also the fetal maturity.

BIBLIOGRAFIA

1 ABBAS, T. M. and TOVEY, J. E.: Proteins of the liquor amnii. Brit. Med. J. 1: 476, 1960.

2 ANDREWS, B. F.: Amniotic Fluid Studies to Determine Maturity. Ped. Clin. N. Amer. 17: 49, 1970.

3 BEGNEAUD, W.; HAWES, T.; MICKAL, A. and SAMUELS, M.: Amniotic Fluid creatinine for prediction of fetal Maturity. Obstet. Gynec. 34: 7, 1969.

4 BENTREM, G. C.: PERKINS, P., and WAXMAN, B.: Newer methods of evaluation fetal maturity. Amer. J. Obstet. Gynec. 106: 917, 1970.

5 BONSNES, R. W.: Composición del líquido amniótico. Clin. Obst. y Gin. Pág. 440. Junio 1966.

6 BROSENS, I., GORDON, H. and BAERT, A.: Prediction of fetal maturity with combined cytological and radiological methods. J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. 76: 20, 1969.

7 CANTAROW, A., STUCKERT, H., and DAVIS, R. C.: The Chemical Composition of Amniotic Fluid. A comparative study of human Amniotic Fluid and Maternal blood. Surg. Gynec. Obstet. 57: 63, 1933.

8 CASTELAZO-AYALA, L. and KARCHMER, K., S.: Electrophoresis of proteins in the amniotic fluid in normal and pathological pregnancies. Correlation with maternal and foetal blood. Jour. Inter. Fed. Gynec. Obst. 6: 67, 1968.

9 CROSIGNANI, P. G., and POLVANI, F.: Protein and human chorionic Gonadotrophin in Amniotic Fluid in the third trimester of normal Pregnancy. J. Obst. Gynaec. Brit. Comm. 76: 424, 1969.

10 CHERRY, S. H., KOCHWA, S., and ROSENFIELD, R. E.: Bilirubin Protein Ratio in Amniotic Fluid as an index of the Severity of Erithroblastosis Fetal. Obstet. Gynec. 26: 826, 1965.

11 DERRINGTON, M. M., and SOOTHILL, J. F.: An Inmunochemical Study of Proteins

of Amniotic Fluid and Maternal and Foetal Serum. J. Obst. Gynaec. Brit. Comm. 68: 755, 1961.

12 DORAN, T. A., BJERRE, S., and PORTER, C. J.: Creatinine, uric. acid, and electrolytes in amniotic fluid. Amer. J. Obstet. Gynec. 106: 325, 1970.

13 DROEGEMULLER, W., JACKSON C., MAKOWSKI, E. L., and BATTAGLIA, F. C.: Amniotic fluid examination as an aid in the assesment of gestational age. Amer. J. Obstet. Gynec. 104: 424, 1969.

14 FISCHBACHER, P. H. and QUINLAVAN, W. L. G.: Qualitative and Quantitative Analysis of the proteins in human Amniotic Fluid. Am. J. Obst. Gynec. 108: 1051, 1970.

15 FOLIN, O., and WU, H.: A Sistem of blood analysis. J. Biol. Chem. 38: 81, 1919.

16 GORNALL, A. G., BARDAWILL, C. J., and DAVID, M. M.: Determination of Serum Proteins by Biuret Reaction. J. Biol. Chem. 177: 751, 1949.

17 GRUENWAL, P.: Growth of the human fetus. Am. J. Obst. Gynec. 94: 1112, 1966.

18 HENNEMAN, C. E., ANDERSON, G. V., TEJANEJ, A., GROSS, H. A., HEIMAN, M., L.: Fetal Maturation and Amniotic Fluid. Amer. J. Obstet. Gynec. 108: 302, 1970.

19 HAERON, H., J.: The Electrophorosis of Proteins of Amniotic Fluid. J. Obst. Gynec. Brit. Cwlth. 73: 91, 1966.

20 JONASSON, L.: Total Protein in Amniotic Fluid From Normal Pregnancies and From Pregnancies Complicated by RH Isoinmunization. Acta Obst. Gynec. Scandinav. 51: 187, 1972.

21 LIND, T., BILLEWICZ, W. Z., and CHEYNE, G. A.: Composition of Amniotic Fluid and Maternal Blood Through Pregnancy. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth 78: 505, 1971.

22 LOONEY, J. M. and WALSH, A. I.: Determination of spinal fluid protein with the photoelectric colorimeter. J. Biol. Chem. 117, 1939.

23 MURDOCH, D. and COPE, I.: Ossification Centers as evidence of foetal Maturity. J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm. 64: 382, 1957.

24 PITKIN, R. M., and ZWIREK, S. J.: Amniotic Fluid Creatinine. Am. J. Obstet. Gynec. 98: 1135, 1967.

25 QUEENAN, J. T., GADOW, E. C., BACHNER, P., and KUBARYCHS, S. F.: Amniotic Fluid Proteins in Normal and Rh Sensitized Pregnancies. Amer. J. Obstet. Gynec. 108: 406, 1970.

26 ROOPNARINEESINGH, S., and MORRIS, D.: Amniotic Fluid urea and Creatinine in formal pregnancy and in Preeclampsia. J. Obstet. Gyn. Brit. Cwlth. 78, 29, 1971.

27 ROOPNARINEESINGH, S.: Amniotic Fluid Creatinine in normal and abnormal pregnancies. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 77, 785. 1970.

28 RUOSLAHTI, E., TALLBERG, T., and SEPPALA, M.: Origyn of Proteins in Amniotic Fluid. Mature. 212: 841, 1966.

29 SANCHEZ, F. y ONATRA, W.: Contenido de glucosa en el líquido amniótico de embarazos normales. Rev. Col. Obst. Ginec. 24: 135, 1973.

30 SCHEINER, W. E.: The composition of amniotic fluid in its relation to fetal health. Excerpta Médica Found. Pág. 379. 1957.

31 SINHA, R. and CARLTON, M.: The Volumen and Composition of Amniotic Fluid in early Pregnancy. J. Obst. Gynaec. Brit. Comm. 77: 211, 1970.

32 SOMOGYI, M.: A new reagent for determination of sugar. J. Biol. Chem. 160: 61, 1945.

33 STANDER, R. W., MCNUT, C. C., BARTON, D. W., and WERTS, C. E.: Characterization of proteins of human Amniotic Fluid by Means of paper Electrophoresis. Am. J. Clin. Path. 42: 125, 1964.

34 STRAND, A.: The function of the placenta and "Placenthal Insufficiency" with special reference to the development of prolongued foetal. Distress. Acta Obstet. Gynec. Scand. 45 Suplı. 1: 125, 1966.

35 SHAFRIR, E.: Protein Composition of Early Amniotic Fluid and Fetal Serum with a case of bis Albuminemia. Amer. J. Obstet. Gynec. 89: 494, 1961.

36 USCATEGUI GOMEZ, M., HOPKINS, M. S., and DE CASTRO, A. F.: Serum Proteins in Amniotic Fluids in Erythroblastosis Fetalis. Obstet. Gynec. 36: 865, 1970.

37 USCATEGUI - GOMEZ. M., MORGAN, D. F. and TOOLAN, H. W.: A comparative Study of Amniotic Fluid, Maternal Sera and Cord Sera by disc Electrophoresis. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 123: 547, 1966.

38 WATSON, D., MACKAY, E. V. and TREVELLA, W.: Amniotic Fluid Analysis and Foetal erythroblastosis. Clin. Chim. Acta. 12: 500, 1965.

39 WILD, A. E.: The Association Between Protein and Bilirrubin in Liquor Amnii. Sci. 21: 221, 1961.

40 WIRTSCHAFTER, Z. T., and WILLIAMS, D. W.: Dynamics of the Amniotic Fluid as Measured by Changes in Protein Paterns. Am. J. Obstet. Gynec. 74: 309, 1957.

41 WOOD, C., ACHARYA, T., CORNEWELL, E. and PINKERTON, J. H. M. The significance of glucose and lactic acid concentration in the amniotic fluid. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 70: 274, 1963.

42 WOYTON, J.: Evaluation of the degree of maturity of fetus on basis of examination of creatinine an fat content and turbiodity of amniotic fluid. Zbl. Gynaek. 85: 552, 1963.

43 WIAT, T. H., HALBERT, D. R., and GRENSHOW, C.: Estimation of fetal Maturity by cytologic examination and creatinine determination of amniotic fluid.

44 VIERGIVER, E., STROUP, P. E., SHEFF, M. F., and ESTEPHAL, M.: Fractionation of Amniotic Fluid Proteins by zone Electrophoresis. Obstet. Gynaec. 26: Z826, 1965.

45 VILLEE, C. A.: The Metabolism of human placenta vitro. J. Bio. Chem. 205: 113 1953.