

32
Rej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

MEDICION DE AMINOACIDOS LIBRES EN
PLASMA Y LIQUIDO AMNIOTICO DE MUJERES
EMBARAZADAS CON RETARDO EN EL
CRECIMIENTO NORMAL DEL FETO

T E S I S

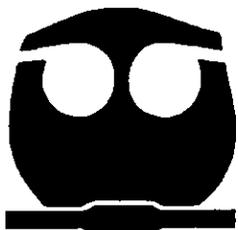
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA DE ALIMENTOS

P R E S E N T A :

ADRIANA RODRIGUEZ CASTILLO

ASESOR: M. EN C. ANGELA SOTELO LOPEZ



MEXICO, D. F.

1999.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

277341



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

PRESIDENTE	Profra. Sotelo López Angela
VOCAL	Prof. Lucas Florentino Bernardo
SECRETARIO	Profra. Iturbe Chiñas Francisca
1er. SUPLENTE	Prof. Rodríguez Sotres Rogelio
2do. SUPLENTE	Prof. García Ramírez Elpidio

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA

Laboratorio 111, Departamento de Farmacia, Conjunto E, Facultad de Química,
UNAM.

Asesor del tema


M. en C. ANGELA SOTELO LÓPEZ

Sustentante


ADRIANA RODRÍGUEZ CASTILLO

GRACIAS A DIOS,
PORQUE ME HA PERMITIDO LLEGAR HASTA AQUÍ.

"Por lo demás, hermanos, todo lo que es verdadero, todo lo honesto, todo lo justo, todo lo puro, todo lo amable, todo lo que es de buen nombre; si hay virtud alguna, si alguna alabanza, en esto pensad."

Filipenses 4:8

MI AGRADECIMIENTO

A mi mamá Ana y mi hermano Luis que me han esperado.

A la M. en C. Angela Sotelo López. Es un honor que me haya permitido colaborar con usted.

A los profesores Lety Gil, Maestro Bernardo Lucas, Rosita Argote, Lucy Cornejo y Agustín Reyó, que siempre contestaron mis preguntas.

A Hugo Sousa (q.e.p.d.), porque con toda su disposición y ayuda empezó conmigo todo esto, es seguro que también lo ha terminado.

A la Q.F.B. Julieta Sandoval muy en especial porque me ayudó tanto, y a los de los laboratorios 321 y 322 porque me concedieron un espacio.

A los del laboratorio 111 porque en su momento compartimos las labores y me concedieron otro espacio. No olvido a Lety G., Pilar P., y Lorena A., cuya sangre forma parte del presente esfuerzo.

A Chela por su ayuda y a la señora Vicky que siempre hecha porras.

Al Instituto Nacional de Perinatología por sus facilidades. Gracias especiales al Dr. Edgar Hernández y su esposa Dra. Rocío López, por sus atenciones y generosidades.

A todos los que en algún momento se preocuparon y preguntaron por mi en este esfuerzo: Mario Tellez y Lidia Cuevas y sus familias; tío Chava, tío Delfino, tío Raúl, tío Toño y tía Norma.

Por lo mismo a: Rosa T., Bety S., Lorena A., Victor P., Armando P., Victor H., Edel G., José G. y Gabriel S.

Muy en especial a mis amigas de la Secundaria 41 y mis amigos de la Prepa 9, que este esfuerzo sea una disculpa y una justificación a mi abandono. A todos los recuerdo con mucho cariño.

Gracias a todos aquellos colegas (gran parte Gen. 93) y profesores con los que tuve el real privilegio de compartir todas y cada una de las clases que tomamos en la Facultad, porque me han concedido el honor de ser su compañera y alumna. Aunque no recuerde cabalmente sus nombres, su presencia se queda conmigo, pues fue importante para mi vida universitaria y a ustedes me debo.

A Alelí Ch., Edith T. y Adriana J. por su amistad, apoyo y compañerismo en gran parte de la carrera, mi gratitud por toda la vida, que espero seguir compartiendo con ustedes. Gracias a Alelí y Edith por su "colaboración" incondicional y amistosa en aquellas "travesías desorientadas" y en aquellas no tan desorientadas. Y de nuevo gracias a Alelí, Edith, Adriana y Ericka y Mónica P. por su compañía en el camino a casa.

Y por supuesto, gracias a ti Alfonso, que nunca has dejado de apoyarme y que siempre estás conmigo en cualquier situación, mucho te debo a ti. Tu sabes lo que te quiero por eso y más.

"... y a la mujer apareció el ángel de Jehová, y díjole:
he aquí que concebirás y darás a luz un hijo. Ahora, pues, mira que no bebas
vino, ni sidra, ni comas cosa inmunda."

Jueces 13:3-4

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
II. OBJETIVO	2
III. ABREVIATURAS	2
IV. GENERALIDADES	3
1. AMINOÁCIDOS	3
1.1 Concepto	3
1.2 Clasificación	4
1.3 Propiedades ácido-base	6
1.4 Papel funcional e importancia	7
1.5 Reacciones químicas	8
1.6 Metabolismo de aminoácidos	10
1.7 Análisis de aminoácidos	19
2. PLASMA SANGUÍNEO	24
2.1 Concepto	25
2.2 Composición	25
2.3 Papel funcional e importancia	26
3. LÍQUIDO AMNIÓTICO	27
3.1 Concepto	27
3.2 Origen	28
3.3 Composición	29
3.4 Papel funcional e importancia	29
4. NUTRICIÓN Y EMBARAZO	30
4.1 Crecimiento fetal normal y retardado	30
4.2 Nutrición materna y crecimiento fetal	34
4.3 Peso corporal materno y evaluación nutricional	38

4.4	Efectos posnatales de la desnutrición fetal	40
4.5	Necesidades de nutrimentos durante el embarazo	41
V.	PARTE EXPERIMENTAL	43
1.	OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS	44
2.	DETERMINACIÓN DE α -AMINOÁCIDOS LIBRES TOTALES	45
2.1	Extracción de aminoácidos libres	45
2.2	Cuantificación de α -aminoácidos libres	45
3.	ANÁLISIS DE AMINOÁCIDOS LIBRES POR AUTOANALIZADOR DE ALTA RESOLUCIÓN	46
4.	EVALUACIÓN NUTRICIONAL	46
VI.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	47
1.	CUANTIFICACIÓN DE α -AMINOÁCIDOS LIBRES TOTALES EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO Y LÍQUIDO AMNIÓTICO	47
2.	CUANTIFICACIÓN DE α -AMINOÁCIDOS LIBRES EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO Y LÍQUIDO AMNIÓTICO	50
3.	EVALUACIÓN NUTRICIONAL	66
VII.	CONCLUSIONES	69
VIII.	ANEXOS	72
A.	Técnicas experimentales	72
B.	Tablas de peso esperado para la talla y la edad gestacional	78
C.	Resultados de la cuantificación de aminoácidos libres en plasma sanguíneo materno y líquido amniótico	79
D.	Gráficas de aminoácidos individuales en plasma sanguíneo materno y líquido amniótico	80
IX.	BIBLIOGRAFÍA	88

I. INTRODUCCIÓN

Los desórdenes de la nutrición están implicados frecuentemente con varios problemas de salud. Uno de ellos recae en la mujer embarazada y el feto en desarrollo, de hecho, a la mujer en gestación se le considera "en riesgo", nutricionalmente hablando, debido a las demandas extras de nutrimentos.

La desnutrición materna está relacionada con el problema de retardo en el crecimiento fetal, lo cual llega a tener secuelas incluso después del nacimiento y hasta generaciones futuras.

Un mayor conocimiento en el campo de los efectos perjudiciales de la desnutrición sobre el desarrollo fetal, contribuirán a prevenir las consecuencias de este problema, así como al desarrollo de detecciones tempranas y tratamientos dietéticos correctivos, en los casos que se presenten. También se contribuye indirectamente a incrementar la cultura de la nutrición en los grupos considerados susceptibles, para evitar en lo posible los problemas de desnutrición materna.

El plasma sanguíneo refleja de manera importante los procesos nutricionales y el líquido amniótico posiblemente actúa igual. Sin embargo, los mecanismos bioquímicos implicados en la relación existente entre el estado nutricional de la madre, el crecimiento fetal y la cantidad de aminoácidos libres presentes en plasma sanguíneo no se conocen, aún menos se conoce con respecto al líquido amniótico, en casos de retardo en el crecimiento fetal.

Este trabajo, como parte de un proyecto mayor que involucra estudios con hormona del crecimiento e insulina, está encaminado a contribuir al conocimiento de los mecanismos mencionados mediante la determinación de aminoácidos libres en plasma sanguíneo y líquido amniótico, en mujeres embarazadas con el problema mencionado.

II. OBJETIVOS

Determinar y cuantificar los aminoácidos libres presentes en muestras de plasma sanguíneo y líquido amniótico de mujeres embarazadas, tanto con crecimiento fetal normal como con retardo, con el fin de obtener datos informativos de la relación entre el estado nutricional de la mujer gestante y del feto.

III. ABREVIATURAS

AA	aminoácidos
AEG	adecuados para la edad gestacional
CIR	crecimiento intrauterino retardado
LA	líquido amniótico
PEG	pequeños para la edad gestacional
PSM	plasma sanguíneo materno

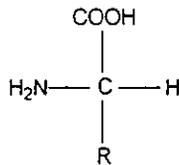
IV. GENERALIDADES

1. AMINOÁCIDOS

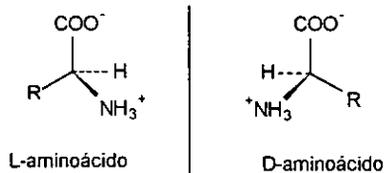
Los aminoácidos son constituyentes esenciales de las plantas y los animales. Constituyen un grupo de biomoléculas de gran interés; en la naturaleza existen cerca de 300 AA, sin embargo los seres vivos solo contienen 20 formando proteínas. Para lograr un conocimiento adecuado de éstos, es preciso saber sus estructuras y propiedades fisicoquímicas y bioquímicas.

1.1 CONCEPTO

Alrededor de 20 alfa aminoácidos forman las unidades monoméricas de las cuales se construyen las proteínas. Son ácidos orgánicos (carboxílicos) con un grupo amino (-NH₂) situado en posición α, es decir, en el carbono contiguo al grupo carboxilo (-COOH). Lo que caracteriza a un AA es el radical o la cadena lateral R. (Macarulla, 1985). La fórmula general de un AA es:



Se dice que un átomo de carbono que tiene 4 sustituyentes diferentes es un carbono quiral. Con excepción de la glicina, para la cual R= un átomo de hidrógeno, los 4 grupos unidos al átomo del carbono α de los AA son diferentes. La orientación de los 4 grupos alrededor del carbono α, da lugar a 2 isómeros enantiómeros: D y L. (Murray, 1994; Herrera, 1993).



Todos los AA presentes en las proteínas naturales tienen la configuración L.

1.2 CLASIFICACIÓN

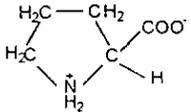
Existen diversas maneras de clasificar a los AA, basándose en la naturaleza química y las propiedades del grupo R. Atendiendo la composición química del grupo R, la clasificación es: 1. Alifáticos (glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, los 3 últimos son ramificados; la prolina también podría incluirse aquí); 2. Hidroxilados (serina, treonina, tirosina); 3. Sulfurados (cisteína, metionina); 4. Aromáticos (fenilalanina, triptofano, histidina; la tirosina también podría incluirse aquí); 5. Ácidos (ácido aspártico, ácido glutámico); 6. Básicos (arginina, histidina); 7. Imídicos (prolina, e hidroxiprolina). (Bohiski, 1991).

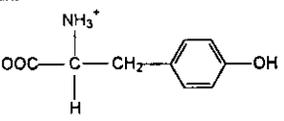
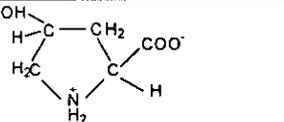
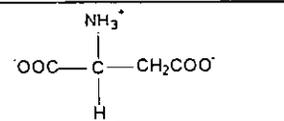
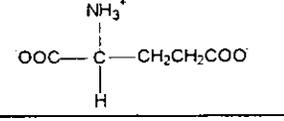
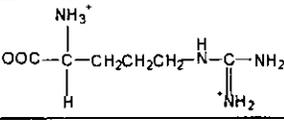
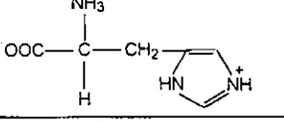
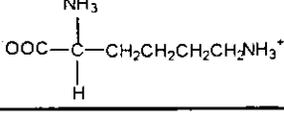
De acuerdo a la polaridad de la cadena lateral es posible clasificar a los AA en los grupos de R no polar hidrófobo y R polar hidrofílico, que a su vez se divide en 3 clases: R neutra, R ácida y R básica (Cuadro 1). (Herrera, 1993).

Desde el punto de vista nutricional. Los AA también se clasifican en esenciales y no esenciales. Los AA que no son sintetizados por el ser humano en cantidades suficientes para mantener el crecimiento infantil o conservar la salud en los adultos, se consideran esenciales. Hay 8 AA esenciales para el ser humano (cuadro 1), además de histidina y posiblemente arginina para los niños pequeños.

CUADRO 1. Clasificación de aminoácidos.

FÓRMULA	NOMBRE	PROPIEDADES
R NO POLAR		
$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{OOC}-\text{C}-\text{H} \\ \\ \text{H} \end{array}$	Glicina (gli)	Alifático No esencial
$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{OOC}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	Alanina (ala)	Alifático No esencial

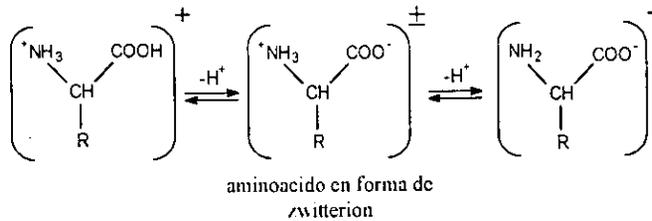
R NO POLAR		
$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{OOC}-\text{C}-\text{CHCH}_3 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	Valina (val)	Alifático ramificado Esencial
$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{OOC}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CHCH}_3 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	Leucina (leu)	Alifático ramificado Esencial
$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{OOC}-\text{C}-\text{CHCH}_2\text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{CH}_3 \end{array}$	Isoleucina (ile)	Alifático ramificado Esencial
$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{OOC}-\text{C}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	Metionina (met)	Sulfurado Esencial
	Prolina (pro)	Iminico No esencial
$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{OOC}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{Indole} \\ \\ \text{H} \end{array}$	Triptofano (trp)	Aromático Esencial
$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{OOC}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{Phenyl} \\ \\ \text{H} \end{array}$	Fenilalanina (fen)	Aromático Esencial
R POLAR NEUTRA		
$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{OOC}-\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	Serina (ser)	Hidroxilado No esencial
$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{OOC}-\text{C}-\text{CHCH}_3 \\ \quad \\ \text{H} \quad \text{OH} \end{array}$	Treonina (tre)	Hidroxilado Esencial
$\begin{array}{c} \text{NH}_3^+ \\ \\ \text{OOC}-\text{C}-\text{CH}_2\text{SH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	Cisteína (cis)	Sulfurado No esencial

R POLAR NEUTRA		
	Tirosina (tir)	Aromático No esencial
	Hidroxiprolina (Hypro)	Iminico No esencial
R POLAR ACIDA		
	Ácido aspártico (asp)	Ácido No esencial
	Ácido glutámico (glu)	Ácido No esencial
R POLAR BASICA		
	Arginina (arg)	Básico No esencial
	Histidina (his)	Básico No esencial
	Lisina (lis)	Básico Esencial

1.3 PROPIEDADES ÁCIDO-BASE

Todos los aminoácidos en solución acuosa a un pH próximo a la neutralidad están bajo la forma de “zwitteriones” (iones dipolares), ya que contienen tanto grupos ácidos (COOH) como básicos(NH₂), por lo que tienen propiedades ácidas y básicas.

En disolución acuosa, los grupos ionizables de los AA permiten que la molécula ceda o acepte hidrogeniones, según el pH del medio. Cuando en el medio abundan los hidrogeniones (pH ácido), la molécula del aminoácido tiende a capturarlos y queda cargada positivamente. Por el contrario, a pH básico (cuando escasean los hidrogeniones), el AA tiende a liberar H⁺, y queda cargado negativamente. En otros términos, éstas moléculas son anfóteras. (Badui, 1993; Cheftel, 1989).



Esta situación hace que para cada aminoácido exista un pH en el cual las cargas positiva y negativa están exactamente equilibradas, por lo que la carga neta de la molécula es cero. Este pH se llama punto isoelectrico (pI). Los AA pueden tener, por lo tanto, 3 estados que dependen del pH; a pH < pI se encuentran en forma protonada o catiónica; en el pI su carga es cero y a pH > pI adquieren una carga negativa o aniónica.

Además de los grupos carboxilo y amino, algunos AA tienen en su cadena grupos R extra que ejercen una influencia en el comportamiento ácido base de los AA. (Macarulla, 1985).

1.4 PAPEL FUNCIONAL E IMPORTANCIA

El cuerpo requiere de los 20 AA para sintetizar proteínas y otros compuestos que contienen nitrógeno. Los AA no esenciales pueden ser formados a partir de AA esenciales en tanto que se disponga de cantidades suficientes de éstos en la alimentación. El embarazo, la lactancia, crecimiento de lactantes y niños, son condiciones que exigen mayor síntesis de proteína, por lo que se requiere mayor ingesta de AA. (Macarulla, 1985; Murray, 1994).

La ingestión inadecuada de cualquiera de los AA esenciales origina un equilibrio negativo de nitrógeno, pérdida de peso y deterioro del crecimiento en lactantes y niños, ya que se ve afectada la síntesis de las proteínas, formadas por los AA, y que realizan una multitud de funciones esenciales para la vida. (Linder, 1991; Mahan, 1995). Entre las funciones biológicas de las proteínas se destacan:

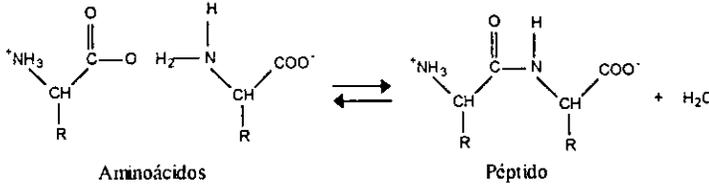
- a)* Función de mantenimiento y crecimiento. Las proteínas constituyen el principal material de los músculos, órganos, sangre, huesos y piel, esto es, de todas las células y fluidos del cuerpo, excepto la bilis y la orina. La misión primordial de las proteínas es, entonces, proporcionar los materiales para la construcción y el reemplazo continuo de las proteínas celulares.
- b)* Función catalítica. Las enzimas, que son catalizadores biológicos de la mayoría de las reacciones bioquímicas del organismo, son proteínas.
- c)* Funciones de transporte y reserva. Existen proteínas (como la hemoglobina) capaces de transportar biomoléculas (como el Fe^{++}). La caseína de la leche tiene función de reserva, ya que suministra AA al recién nacido.
- d)* Función hormonal. También existen proteínas con función hormonal, es decir, que actúan como mensajeros químicos de un tejido a otro, un ejemplo es la insulina.
- e)* Funciones especiales. Muchos de los AA tienen ciertas funciones únicas en el cuerpo, por ejemplo: el triptofano es precursor de la niacina, y la tirosina es precursora del pigmento de la piel y el pelo.

1.5 REACCIONES QUÍMICAS

Si bien la capacidad de los AA para actuar como electrolitos es una propiedad química importante, también pueden experimentar reacciones químicas a 3 niveles: grupo amino, grupo carboxilo y los diversos grupos R.

1.5.1 Reacción del grupo carboxilo.

Desde el punto de vista biológico, la reacción de máximo interés es la unión del grupo carboxilo de un AA con el grupo amino de otro.



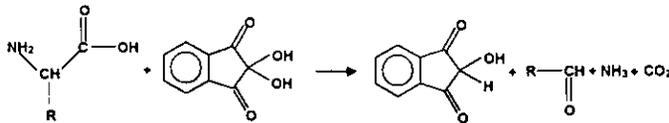
El enlace que une a los dos AA se conoce con el nombre de enlace peptídico y el compuesto resultante se denomina dipéptido. Las moléculas que tienen muchos AA unidos de esta forma se denominan polipéptidos, y proteínas cuando este número es mayor de 50. (Herrera, 1993; Holme, 1987; Murray, 1994).

1.5.2 Reacciones del grupo amino.

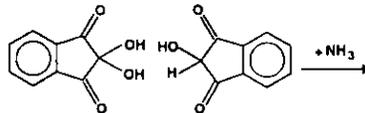
Se considerarán las reacciones importantes útiles para la determinación de los AA.

- *Reacción con la ninhidrina.* El grupo amino de los AA reacciona con la ninhidrina (hidrato de tricetohidrendeno) en caliente dando un compuesto azul. La reacción global de los AA con la ninhidrina consiste en:

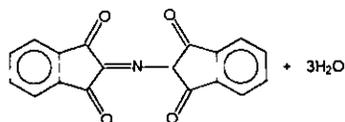
- Una descarboxilación oxidativa del AA y la producción de ninhidrina reducida, amoniaco y dióxido de carbono.



- La ninhidrina reducida reacciona con más ninhidrina y con el amoniaco liberado.



c) Se obtiene un complejo de color azul llamado púrpura de Ruhemann.



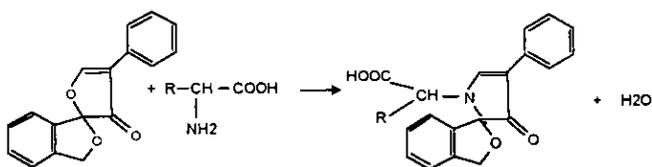
Esta reacción es importante porque constituye la clave para la detección de AA en la mayoría de los sistemas analíticos. (Fennema, 1993; Holme, 1987).

La detección del complejo requiere de un espectrofotómetro y la medición a 570 nm, que es la longitud de onda aceptada como estándar para el análisis de AA, ya que la absorción es casi una función lineal de los grupos amino presentes.

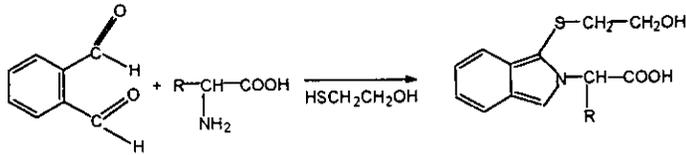
En la cuantificación de AA individuales, el color del complejo varía de naranja a azul según el AA. (Murray, 1994).

La ninhidrina también reacciona con proteínas, urea y amoníaco. Con los iminoácidos forma un color amarillo que tiene una absorción máxima a 440 nm. El método tiene una sensibilidad de 50-100 mg/ml. (Barret, 1985; Fennema, 1993).

- *Reacción con la fluorescamina.* Este compuesto reacciona con las aminas primarias formando derivados muy fluorescentes. Esto permite la determinación cuantitativa, rápida y sensible de los AA, péptidos y proteínas. La fluorescencia involucra la emisión secundaria de luz por el compuesto después de haber sido “excitado” por la absorción de luz de una apropiada longitud de onda ($\lambda_{exc}=390$ nm, $\lambda_{emis}=475$ nm). (Barret, 1985; Cheftel, 1989; Fennema, 1993).



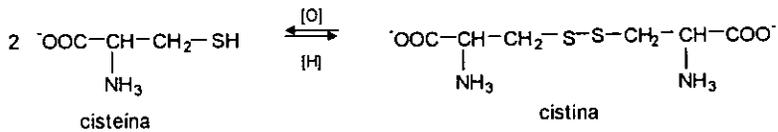
- *Reacción con el o-faldialdehído.* Este compuesto reacciona con los AA para dar derivados fluorescentes de isoindol ($\lambda_{exc}=380$ nm, $\lambda_{emis}=450$ nm). (Cheftel, 1989; Fennema, 1993).



Esta reacción también es importante desde el punto de vista analítico.

1.5.3 Reacciones del grupo R

De interés biológico es la reacción que sufre el residuo R de la cisteína. El grupo sulfhidrilo de la cisteína sufre una reacción de oxidación con otra molécula de cisteína para dar lugar a la cistina; reacción reversible por reducción. (Conn, 1996; Fennema, 1993).



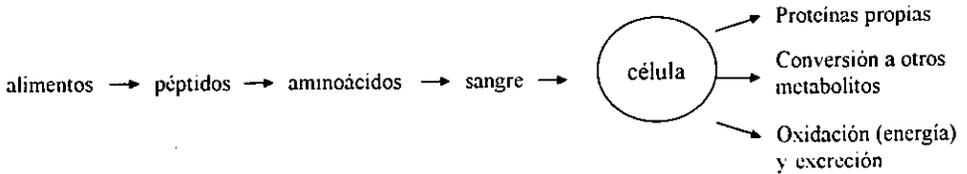
Esta reacción es especialmente importante para mantener la estructura de muchas proteínas.

1.6 METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS

La necesidad de un consumo dietético de proteína está justificada por la necesidad de reemplazar las pérdidas de AA como consecuencia de la renovación de las proteínas tisulares. El metabolismo de AA está estrechamente relacionado con los procesos biológicos fundamentales como son el crecimiento y la síntesis de proteínas, así como la reproducción. El conocimiento del metabolismo de los AA es importante para la interpretación de los niveles de AA en los líquidos biológicos y en los tejidos.

1.6.1 Metabolismo de aminoácidos en el adulto.

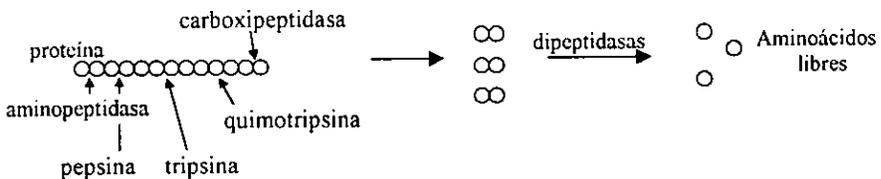
Los alimentos, para ser utilizados por el organismo, tienen que ser transformados a través de los procesos digestivos en sustancias absorbibles. Los AA son utilizados para la síntesis de proteínas y otros compuestos, pero también son catabolizados y excretados (Icaza, 1983; Macarulla, 1985), como se esquematiza en la siguiente figura.



1.6.1.1 Digestión. La digestión de las proteínas se inicia en el estómago por la acción del HCl y el pepsinógeno al cual activa convirtiéndolo en pepsina, que actúa inespecíficamente sobre los enlaces peptídicos de las proteínas convirtiéndolas en oligopéptidos.

La hidrólisis de estos oligopéptidos tiene lugar en el intestino delgado, donde las células secretan las enzimas enteroquinasa, aminopeptidasas y dipeptidasas. El páncreas, mediante el jugo pancreático, excreta en el intestino delgado diversas enzimas en forma de zimógenos: tripsinógeno, activado por la enteroquinasa del jugo intestinal y convertida en tripsina; procarboxipeptidasa, quimotripsinógeno y proelastasa, activados por la tripsina y convertidas en carboxipeptidasa, quimotripsina y elastasa respectivamente.

Por acción de las enzimas pancreáticas, la aminopeptidasa y la dipeptidasa, las proteínas se convierten en oligopéptidos, dipéptidos y AA libres.



También son digeridas las proteínas endógenas, es decir, las proteínas de tejidos corporales. (Macarulla, 1985., Robinson, 1980).

1.6.1.2 Absorción. Los productos finales de la digestión proteínica son entonces rápidamente absorbidos desde el intestino a la sangre de la vena portal, y transportados hacia el hígado y otros tejidos para su utilización metabólica; entonces, los AA entran en las células provenientes de la poza metabólica del plasma sanguíneo. (Macarulla, 1985).

1.6.1.3 Metabolismo. Son los procesos de síntesis (anabolismo) y degradación (catabolismo) que tienen lugar en el ser vivo. Para que se sinteticen las proteínas deben estar disponibles todos los AA necesarios y existir todos los AA esenciales.

El ADN contenido en el núcleo celular contiene la información necesaria para la síntesis de toda la diversidad de proteínas que se necesitan para el funcionamiento normal del organismo. El ARN, que difiere del ADN por un azúcar y una base nitrogenada, tiene la función de copiar la información contenida en el ADN (transcripción) en forma de ARN mensajero (ARNm), el cual sale del núcleo hacia los ribosomas en el citoplasma, en donde ocurre la síntesis de proteínas, mediante la activación de AA por el ARN de transferencia (ARNt). El complejo ARNt-aminoácido se dirige al ARNm donde se forma el enlace peptídico de acuerdo al patrón que fija el ADN. Cuando la síntesis ha terminado, la proteína se libera de los ribosomas para llevar a cabo sus funciones.

Las proteínas también sufren catabolismo (proteólisis) proceso que junto con la síntesis, constituye el recambio dinámico de proteínas.

Los aminoácidos consumidos en exceso no se almacenan, aquellos que no se incorporan a fines anabólicos se degradan con rapidez (catabolismo), originando principalmente los compuestos nitrogenados presentes en la orina. El grupo amino de los AA se elimina en forma de amoniaco, el cual es transformado en urea. (Linder, 1991; Robinson, 1980).

Los procesos anteriores se resumen en la figura 1.

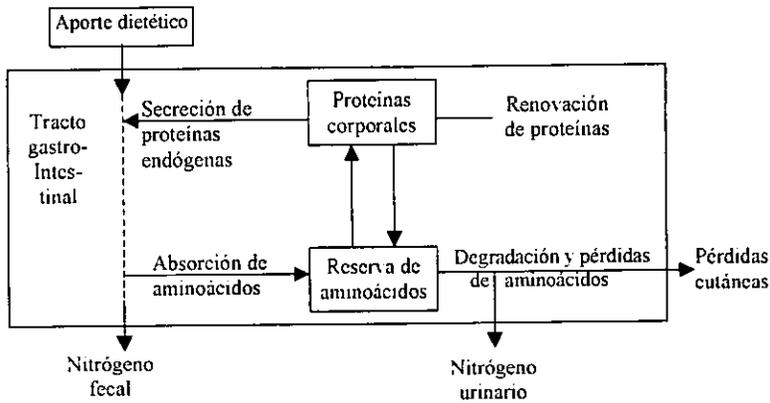


Figura 1. Metabolismo de aminoácidos.

1.6.1.4 Excreción. El nitrógeno fecal incluye el que procede de fuentes exógenas (proteínas dietéticas) y endógenas no digeridas.

Más del 90% del nitrógeno urinario proviene de la desaminación de AA en el cuerpo y se excreta principalmente como urea. También se pierde nitrógeno en la transpiración y en las células descamadas.

El riñón se encarga de filtrar el suministro sanguíneo. En el adulto normal, sólo un 2-3% del nitrógeno total urinario son aminoácidos, la mayoría desaparecen de la orina mediante el proceso de absorción tubular renal durante la filtración. (Marieb, 1992; Scriver, 1979).

El equilibrio de nitrógeno es el estado de balance en el cual la ingestión de nitrógeno es igual a la excreción. Un equilibrio positivo indica que la ingestión excede a la excreción, lo que ocurre cuando se están sintetizando nuevos tejidos proteínicos, como en los niños en crecimiento o durante el embarazo. Un equilibrio negativo indica que la excreción de nitrógeno excede a su ingestión, lo que se da en casos de consumo insuficiente de calorías o consumo de proteínas de calidad pobre. (Robinson, 1980).

1.6.2 Metabolismo de aminoácidos durante el embarazo.

La gestación en el humano está asociada con profundas adaptaciones metabólicas y fisiológicas en la madre, a fin de sostener las necesidades de glucosa y aminoácidos del producto en crecimiento. Aunque la glucosa es la principal fuente de energía para el feto, la proteína es el componente esencial para su desarrollo.

1.6.2.1 Consideraciones generales. Durante la gestación, el volumen sanguíneo materno se incrementa, teniendo su máximo antes del rápido crecimiento fetal.

El crecimiento del útero y del feto principalmente determina la gran necesidad de proteína corporal. La proteína extra depositada en un embarazo normal sería aproximadamente de 925 g, de los cuales el 60% se deposita en el feto. La ganancia de peso materno no atribuible al feto o tejidos reproductivos, se debe principalmente a lípidos y fluidos retenidos, pero se cree que también se incrementan las reservas de masa proteínica. (Rosso, 1990; Winick, 1979).

1.6.2.2 Adaptación metabólica. Durante la primera mitad del embarazo existe una fase anabólica, que se caracteriza por almacenar proteínas y energía en forma de grasa cuando las necesidades fetales son aún relativamente pequeñas, preparando al organismo para las futuras demandas fetales; la glucosa es el principal nutrimento metabólico materno en este periodo. La fase catabólica ocurre durante la segunda mitad de la gestación. Durante este periodo es la grasa el principal energético para la madre en lugar de la glucosa, que en estado prandial procede de la dieta y en estado de ayuno de los depósitos adiposos. (González de Agüero, 1996; Winick, 1979).

Durante el embarazo hay un constante hiperinsulinismo, lo cual promueve la síntesis de tejidos y restringe la proteólisis, aún en estado de ayuno. (González de Agüero, 1996).

Como se observa en la figura 2, un modelo simplificado del metabolismo de AA se complica debido a la reserva y metabolismo fetal, que también afecta la poza materna de AA.

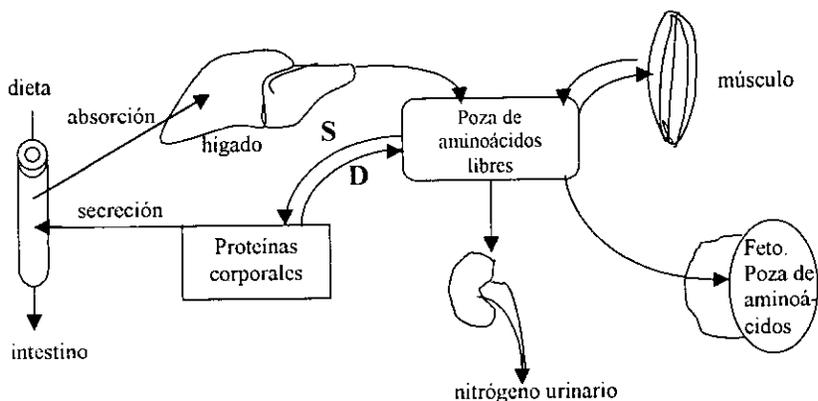


Figura 2. S: síntesis de proteínas, D: degradación de proteínas.

1.6.2.3 Reserva de aminoácidos plasmáticos. Se acepta generalmente que la concentración de AA libres disminuye en el plasma materno durante el embarazo, en comparación con las mujeres no embarazadas (aminoaciduria). Para la mayoría de los AA la disminución ocurre en el primer trimestre, y al final del embarazo, inmediatamente después de consumir alimentos, se produce un menor aumento (que desciende con rapidez) en la concentración plasmática de AA, en comparación con el observado en mujeres no embarazadas. (González de Agüero, 1996; Rosso, 1990; Moghissi, 1978).

1.6.2.4 Excreción de nitrógeno. El embarazo está asociado con la disminución en la síntesis de urea. Las pérdidas de AA en la orina se eleva, la mayor parte son AA no esenciales. Existe durante el embarazo balance de nitrógeno positivo para satisfacer las necesidades del feto y el crecimiento del aparato reproductor. (Moghissi, 1978).

1.6.3 Metabolismo fetal de aminoácidos

El metabolismo fetal se refiere al periodo anterior al nacimiento. Entre los componentes de los tejidos, las proteínas son especialmente importantes, debido a su gran contribución

a la masa tisular. La vida fetal se caracteriza por el rápido crecimiento comparado con la vida postnatal. Los estudios del metabolismo fetal se realizan principalmente en ratas y ovejas.

1.6.3.1 Consideraciones generales. El crecimiento fetal depende de un adecuado suministro de nutrimentos, ya que puede sintetizar sus propios carbohidratos, lípidos y proteínas a partir de ellos. El feto humano acumula los nutrimentos requeridos para el crecimiento y diferenciación, oxida los substratos energéticos transportados desde la madre y elimina productos metabólicos. Los procesos metabólicos fetales están adaptados a un aporte constante de alimentos, que consiste principalmente en glucosa y AA. (Carrera, 1997; Hay, 1991).

En los organismos no en crecimiento, la deposición de proteína debe ocurrir por la síntesis de ésta a partir de AA, por lo tanto, el índice de recambio es igual al índice de síntesis e igual al índice de degradación.

$$\text{Recambio de proteína} = \text{síntesis de proteína} = \text{degradación de proteína}$$

En los organismos en crecimiento, la síntesis de proteína se convierte en la suma de los procesos por lo que las proteínas son degradadas y renovadas y por los que se adquieren nuevas proteínas. (Battaglia, 1992; Milley, 1989).

$$\text{Síntesis de proteína} = \text{deposición de proteína} + \text{degradación de proteína}$$

1.6.3.2 Aporte de aminoácidos. El feto recibe todos los nutrimentos requeridos para sostener el crecimiento normal a través de la placenta (Fig. 3), un órgano fetal especializado para este fin. La transferencia de nutrimentos sigue un camino que va de la sangre materna a la placenta, luego sigue por la vena umbilical, para finalmente llegar a la circulación fetal. La cantidad, calidad y composición de la sangre materna determina la disponibilidad de nutrimentos. (Beal, 1994; Rosso, 1990).

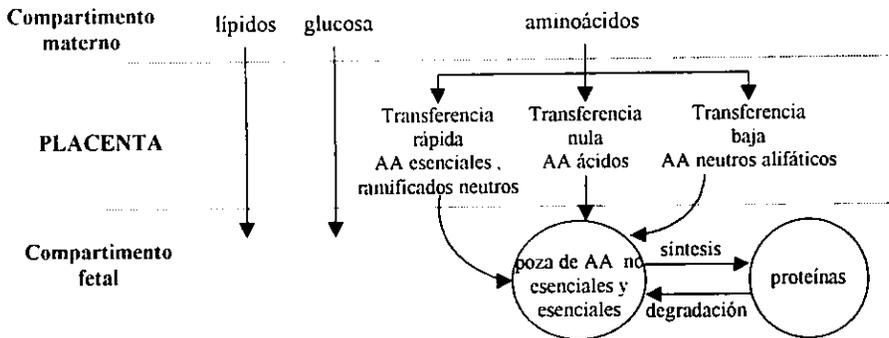


Figura 3. Transporte de nutrientes y metabolismo simplificado de aminoácidos.

La concentración de aminoácidos libres es de 3 a 6 veces más alta en la sangre fetal que en la materna. La transferencia de aminoácidos desde la madre al feto se vuelve más eficiente a finales del embarazo. (Battaglia, 1992; Gonzáles de Agüero, 1996).

1.6.3.3 Utilización de aminoácidos. La fuente de nitrógeno fetal la representan los aminoácidos. Durante el embarazo éstos se utilizan tanto para la síntesis de las proteínas como para los procesos catabólicos, aunque en menor grado.

El feto tiene que fabricar sus propias proteínas, ya que la mayoría de las proteínas en la sangre materna no pueden pasar la barrera placentaria; por lo tanto, los AA de la sangre materna son tomados ávidamente por la circulación fetal y todos los AA son esenciales para el feto, al menos hasta que se completa el desarrollo enzimático. Siempre que el feto disponga de AA en apropiadas proporciones, la síntesis proteica fetal se deberá desarrollar normalmente. (Battaglia, 1992; Luke, 1983).

La síntesis de proteínas en el feto difiere de la de los niños y adultos, su índice es muy alto (debido a un índice de degradación muy bajo) y la mayor parte se dirige hacia la formación de proteínas estructurales. Cuando cada órgano va adquiriendo su forma y función, disminuye la importancia de la síntesis de proteínas estructurales y aumenta la de

proteínas funcionales. La síntesis de proteínas fetales depende de la disponibilidad tanto de energía como de AA. La deposición de proteína en el feto ocurre principalmente en la segunda mitad del embarazo, sintetizando cerca de 5 g de proteínas al día. (Adam, 1978; Battaglia, 1988).

La actividad de síntesis de proteína fetal sigue una secuencia general:

- a) Primero, hay un incremento en el crecimiento hiperplásico (número de células).
- b) Segundo, hay un incremento en el crecimiento hipertrófico (tamaño de las células).
- c) Finalmente, la actividad de síntesis de proteína aumenta, motivada por la alta concentración de AA disponible.

El hígado del feto en rápido crecimiento representa la mayor proporción del índice total de síntesis de proteína, le siguen los riñones, cerebro y corazón. (Milley, 1989; Rosso, 1990; Battaglia, 1992).

El ingreso fetal de AA es superior al necesario para la formación de tejidos, y la producción fetal de urea es muy alta, lo que indica que el feto humano oxida AA. Se ha calculado en la oveja que un 40% del total de AA transportados al feto sirven como sustrato energético y que la energía producida constituye el 20% del total de la energía requerida. Así pues, durante la vida fetal, los sustratos metabólicos oxidados son principalmente glucosa, seguido de AA. (Battaglia, 1988; Rosso, 1990).

1.7 ANÁLISIS DE AMINOÁCIDOS

La posibilidad de analizar y cuantificar los AA por técnicas modernas de cromatografía e instrumentales han contribuido al entendimiento de los procesos por los que los animales digieren, absorben, transportan, usan y excretan estos constituyentes en varios alimentos.

1.7.1 Análisis de aminoácidos totales

El análisis cuantitativo de α -aminoácidos totales involucra métodos que miden la emisión o la absorción de radiación a longitudes de onda determinadas.

Los grupos funcionales de los AA y la mayoría de sus sustituyentes exhiben poca absorción de la luz ultravioleta (excepto aromáticos). Sin embargo, como se mencionó anteriormente, el grupo amino sufre fácilmente reacciones de derivatización, cuya detección es colorimétrica o fluorimétrica, y que se han empleado en ensayos directos. En la cuantificación de AA totales de una mezcla, se debe escoger un AA de referencia y determinar las condiciones particulares de análisis. (Barret, 1985; Egan, 1993).

1.7.2 Análisis cromatográfico de aminoácidos

La separación de aminoácidos mediante procedimientos cromatográficos ha sido la práctica común para su cuantificación en hidrolizados proteínicos y líquidos fisiológicos.

1.7.2.1 El proceso cromatográfico

El proceso cromatográfico básico es un fenómeno físico dinámico que consiste en la repartición de las sustancias que componen una mezcla en una fase estacionaria y una fase móvil. En la cromatografía líquida en columnas la fase estacionaria está empacada en una columna y la fase móvil líquida fluye a través de ella. Las sustancias de la muestra, disueltas en la fase móvil, tienen una serie de interacciones tanto con la fase estacionaria como con la móvil a medida que ésta se desplaza. Las interacciones se basan en diferencias en las propiedades físicas y químicas de los componentes de la muestra. El resultado es que las sustancias migran a diferentes velocidades. (Egan, 1993; Macrae, 1988; Quattrochi, 1992).

La técnica más usada para análisis cuantitativo y cualitativo es la cromatografía de líquidos de alta resolución, o de alta presión, donde se requieren bombas a presión ininterrumpida para vencer la resistencia de las columnas empacadas, y detectores sensibles, su uso es particularmente valioso en bioquímica y productos alimenticios. (Egan, 1993).

1.7.2.2 Tipos de cromatografía

De acuerdo a la naturaleza de las fuerzas fase estacionaria-fase móvil, se generan los distintos tipos de cromatografía líquida (Cuadro 2). (Macrae, 1988; Quattrochi, 1992).

Cromatografía	Bases de la retención
De adsorción	Polaridad
De partición	Solubilidad
De intercambio iónico	Carga
De exclusión	Tamaño molecular
De afinidad	Actividad biológica

La cromatografía de intercambio iónico es la que se utilizó en este trabajo experimental. Se dice que es de intercambio porque al llegar la muestra al interior de la columna, ésta se libera de los iones que neutralizan su carga y retiene los iones de la muestra por los que tiene mayor afinidad, luego, una elución constante con fase móvil será capaz de liberar a las moléculas del soluto de esta retención y arrastrarla a lo largo de la columna. En la figura 4 se esquematiza el intercambio catiónico que es el que ocurre en caso de AA. (García de Marina, 1988 ; Quattrochi, 1992).

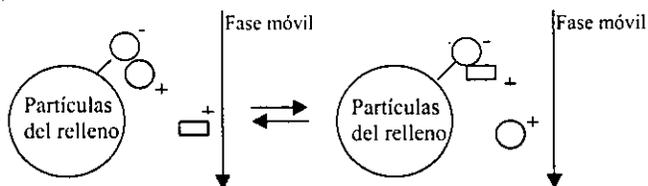


Figura 4. Intercambio catiónico. (\square^+ analito catiónico).

1.7.2.3 Medición de aminoácidos

Para el caso de los AA, sus grupos amino, carboxilo y el sustituyente R (según su naturaleza), les dan un carácter iónico y las moléculas pueden llegar a tener una carga neta, cuyo signo e intensidad varía en función del pH. El hecho de que la alteración de la composición del eluyente pueda alterar la carga de los AA es el fundamento de su separación en la cromatografía de intercambio iónico. (Barret, 1985., Holme, 1987).

La cromatografía de AA se lleva a cabo en soluciones amortiguadoras de pH bajo, esto mantiene a los AA como cationes y dado que los grupos sulfónicos de la resina de poliestireno son ácidos fuertes, retienen su carga negativa por debajo de un pH de 3. Así, los AA se unen a la resina electrostáticamente. La elución de AA tiene lugar utilizando soluciones amortiguadoras de pH creciente como fase móvil, a medida que aumenta el pH, los AA se liberan sucesivamente en función de su acidez o basicidad. (Bender, 1987; Holme, 1987; Murray, 1994).

Las tecnologías del HPLC se han aplicado en la determinación de AA. Las resinas de intercambio iónico han reducido el tamaño de sus partículas de 30 μm a 3 μm , reduciendo así la longitud y radio de las columnas e incrementándose la resolución y eficiencia. El tiempo de análisis se ha reducido de 4-6 horas a menos de 2 horas. (Nollet, 1992).

Los procedimientos de derivatización de AA también se han aplicado y dividido en pre-columna y post-columna. La derivatización post-columna con ninhidrina es el procedimiento más común.

1.7.3 El autoanalizador de aminoácidos de alta resolución

Es el instrumento utilizado para el análisis de AA en solución. Su mejorada eficacia alcanza el rango analítico del orden de nanomoles. Un diagrama esquemático de los componentes básicos se muestra en la figura 5. (Manual of Beckman, 1987; Bohinski, 1991; García de Marina, 1988).

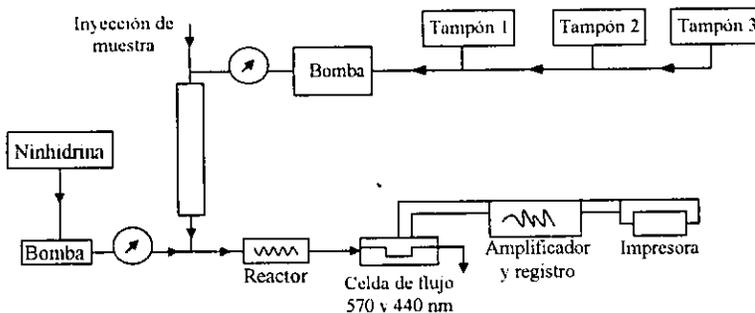


Figura 5. Diagrama esquemático de un autoanalizador de aminoácidos.

- Columnas. Se usan columnas empacadas de acero inoxidable de 4.5 – 5 mm de diámetro y de 12 - 25 cm de longitud. La fase estacionaria puede ser de Na^+ o de Li^+ .
- Soluciones amortiguadoras. Deben prepararse con precisiones de 0.001 mol/l y 0.001 unidades de pH, que van de 3 a 10. Existen amortiguadores comerciales,
- Temperatura. La columna se encuentra sometida a programas que implican un cambio en la temperatura de trabajo en un momento dado del proceso.
- Flujo de la columna. Se consigue gracias a una bomba de desplazamiento constante.
- Detección. Una segunda bomba se necesita para la ninhidrina que se mezcla con el efluente de la columna. La mezcla pasa por un reactor a 100°C y posteriormente pasa a la celda de flujo que monitorea la absorbancia a 570 y 440 nm. En algunos equipos se usa la estrategia de incrementar la temperatura del reactor a más de 100°C y disminuir así el tiempo de reacción.
- Sistema de inyección. Mediante válvulas se incorpora la muestra en el sistema a elevada presión.

1.7.4 Análisis cualitativo en cromatografía

El grado de retención de un compuesto en una columna cromatográfica es característico bajo condiciones establecidas. Una comparación de los factores de retención de estándares y componentes desconocidos de una mezcla puede teóricamente llevar a la identificación.

1.7.5 Análisis cuantitativo en cromatografía

La relación entre la concentración de un soluto y el pico producido en el cromatograma es válida solamente si consideramos el área. El área bajo el pico es proporcional a la masa del componente cuando el flujo se mantiene constante.

En el uso de estándares externos, se inyectan muestras del analito en concentraciones conocidas y se mide el área de los picos resultantes. El pico de la muestra problema se compara con la de los estándares para calcular la concentración.

Para el caso de estándares internos, se adiciona a la muestra un compuesto que no está presente y en cantidades conocidas. La cuantificación se basa en la proporción del estándar y el pico de interés. (Bender, 1987; Quattrochi, 1992).

1.7.6 Preparación de las muestras

Es muy importante la preparación de la muestra si se quieren obtener resultados reproducibles y separaciones sin problemas. Esta preparación depende de las propiedades del analito, su concentración, naturaleza de la matriz de la muestra, forma en la que se presenta, etc. (Holme, 1987; Quattrochi, 1992).

La determinación de aminoácidos no se ha hecho solo de hidrolizados proteínicos, sino también de AA libres en muestras varias como son semilla de cacao o plasma sanguíneo, para lo que se requiere desproteínizar la muestra.

Los métodos de desproteínización son convencionales e incluyen el uso de ácido pícrico y ácido sulfosalicílico. Se ha reportado una mejor precisión en el análisis de AA en plasma por desproteínización con ácido pícrico que con sulfosalicílico. (Holme, 1987; Macrae, 1988).

Las muestras a introducir en una columna cromatográfica deben estar libres de moléculas grandes y partículas en suspensión. La filtración de las muestras se realiza en filtros con membranas de tamaño de poro de 0.45 a 0.22 μm de un material apropiado para la muestra. (Quattrochi, 1992).

2. PLASMA SANGUÍNEO

La sangre es especial, el único tejido líquido corporal, constituido de elementos celulares y el plasma, o fracción líquida que contiene proteínas y otros productos orgánicos. Dado que la sangre es el medio transportador de sustancias nutritivas y de desecho en todo el cuerpo, y que éstas en su mayoría se encuentran en el plasma, éste último es un importante colaborador del metabolismo. Así, el estudio del plasma sanguíneo en el campo de la nutrición es de gran valor.

2.1 CONCEPTO

Aunque la sangre parece un líquido homogéneo, consiste en células suspendidas en una matriz líquida llamada plasma.

Si una muestra de sangre se mezcla con un anticoagulante y se somete a centrifugación, los elementos sólidos más pesados se empaquetan en la parte inferior por la fuerza centrífuga y el plasma, menos denso, se encuentra en la parte superior. La mayor parte de la masa roja consiste en eritrocitos, las células rojas sanguíneas. El plasma sobrenadante, que tiene un volumen de aproximadamente 55% de la sangre entera, es un líquido pegajoso de color amarillo que contiene numerosas sustancias. El ser humano adulto contiene unos 3 litros de plasma. (Macarulla, 1985; Marieb, 1992).

2.2 COMPOSICIÓN

El componente principal del plasma es el agua (aproximadamente 90%), en la que están disueltos más de 100 solutos diferentes, incluyendo nutrientes, gases, hormonas, productos de desecho, iones y proteínas, cuyas concentraciones se mantienen en intervalos muy estrechos, por lo que se puede considerar que la composición del plasma se mantiene relativamente constante (homeostasis). El cuadro 3 resume los principales componentes del plasma. (Macarulla, 1985; Marieb, 1992).

Cuadro 3. Composición del plasma. (Marieb, 1992).

COMPONENTE	DESCRIPCIÓN
Agua	90% del volumen plasmático: medio de disolución y suspensión
Solutos	
<i>Proteínas</i>	
• albúmina	60% de las proteínas plasmáticas
• globulinas	36% de las proteínas plasmáticas
• factores de coagulación	3% de las proteínas plasmáticas
• otras	Enzimas, hormonas
<i>Sustancias nitrogenadas no proteínicas</i>	Subproductos del metabolismo, tales como urea y sales de amonio (200-300 mg/l)
<i>Nutrientes orgánicos</i>	Materiales absorbidos del tracto digestivo y transportados para su uso a todo el cuerpo, incluyen aminoácidos, glucosa y otros carbohidratos simples (700-900 mg/l)
<i>Electrolitos</i>	Cationes como Na, K, etc., (152 mEq/l); Aniones como Cl, PO ₄ , etc., (152 mEq/l)
<i>Gases</i>	O ₂ y CO ₂

La concentración de AA en plasma es un tópico recurrente en la ciencia de la nutrición. Las concentraciones plasmáticas de AA en sujetos humanos normales se listan en el cuadro 4. (Brody, 1994; Cetin, 1996; Schoengold, 1978).

Cuadro 4. Concentración de aminoácidos en plasma humano.

AMINOÁCIDO	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{mol/l}$)			AMINOÁCIDO	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{mol/l}$)		
	a	b	c		a	b	c
Alanina	367 \pm 67	380 \pm 34	344	Leucina	109 \pm 27	95 \pm 6	112
Arginina	47 \pm 34	8 \pm 12	69	Lisina	185 \pm 40	158 \pm 11	164
Ac. aspártico	5 \pm 4	-	-	Metionina	22 \pm 8	20 \pm 2	24
Fenilalanina	53 \pm 9	54 \pm 2	49	Prolina	210 \pm 68	-	175
Ac. glutámico	44 \pm 16	-	44	Serina	128 \pm 39	134 \pm 13	109
Glicina	194 \pm 56	223 \pm 17	215	Treonina	219 \pm 75	151 \pm 24	134
Histidina	96 \pm 17	78 \pm 5	73	Triptofano	-	-	-
Isoleucina	56 \pm 14	50 \pm 4	59	Tirosina	52 \pm 14	65 \pm 8	54
Valina	194 \pm 14	195 \pm 12	212	Cisteína	-	-	-

a: Reid, 1971

b: Cetin, 1996

c: Brody, 1994

-: no reportado

2.3 PAPEL FUNCIONAL E IMPORTANCIA

El agua del plasma, que como ya se mencionó contiene disueltas muchas sustancias, rodea las células de los tejidos del cuerpo intercambiando una variedad de materiales.

Así pues, el plasma funciona como el medio de transporte en el organismo, debe acarrear:

1) cualquier nutrimento requerido por la célula y que debe tener en apropiada concentración, y 2) cualquier producto de excreción liberado por una célula. Y dado que las demandas de cada célula deben ser satisfechas continuamente, se deben mantener las concentraciones de los solutos que constituyen el plasma.

Las proteínas plasmáticas son vehículos de capacidad limitada para el transporte de AA de un lugar a otro; por lo tanto, el flujo de AA tiene lugar cuando éstos se encuentran en forma libre en el plasma, tal que se forma una poza metabólica de AA. (Macarulla, 1985).

El plasma facilita el flujo de AA que ya se mencionó anteriormente: los AA entran en el metabolismo procedentes de la digestión de proteínas o de la proteólisis; después, pueden ser transportados a otros tejidos, donde abandonan la circulación (el plasma concretamente) para entrar en la síntesis de proteínas o en las vías catabólicas. (Fig. 6).

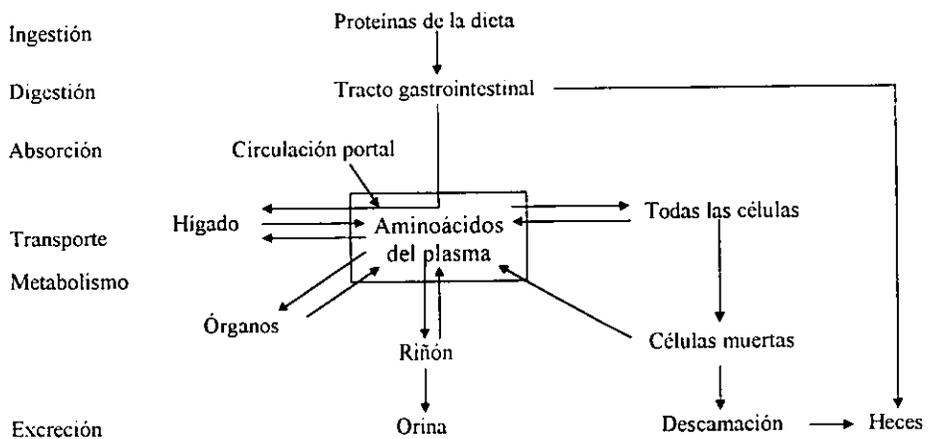


Figura 6. Flujo de los aminoácidos libres desde la fase nutritiva a través de la poza metabólica del plasma sanguíneo.

3. LÍQUIDO AMNIÓTICO

El líquido amniótico (LA) es el medio que baña al feto y que en la actualidad es una fuente potencial de información, capaz de proporcionar datos valiosos sobre el metabolismo y bienestar fetal. Aunque los estudios realizados son numerosos, los conocimientos obtenidos son aún pocos y no claros.

3.1 CONCEPTO

A medida que el feto se desarrolla está rodeado por una poza protectora de LA (Fig. 7). El líquido para análisis se obtiene mediante aspiración con aguja, procedimiento llamado amniocentesis.

El volumen del LA aumenta relativamente con lentitud, el cual llega a un promedio alrededor de 3 ml a las 10 semanas, 125 ml a las 15 semanas, unos 350 ml a las 20 semanas, y un máximo a las 35 semanas de 700-900 ml (incluso hasta 1000 ml), que permanece constante hasta el final del embarazo. (Cockburn, 1973; Lind, 1982).

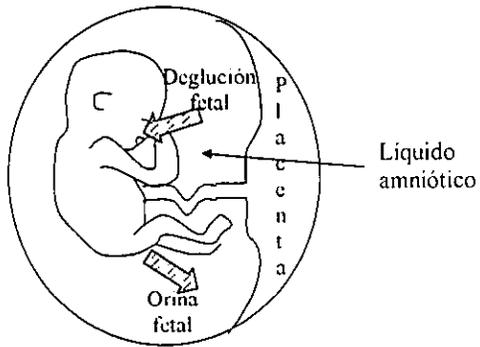


Figura 7. Formación de líquido amniótico.

3.2 ORIGEN

Se sabe poco acerca del origen del LA al principio de la gestación, sin embargo, al madurar el feto, este líquido llega a ser producto de diversos eventos metabólicos de las células fetales, transporte de agua y orina fetal. (Bissenden, 1979).

En el inicio de la 14ª semana, el feto contribuye con el LA al expulsar su orina, ya que el riñón fetal funciona por lo menos desde este periodo. Diariamente se añade de 500-700 ml de orina fetal. La formación de la orina fetal constituye la mayor contribución a la composición y volumen del LA.

Para el momento en que se presenta la producción de orina fetal, el feto empieza a tragar el LA. Diariamente el feto deglute unos 400-500 ml del LA que luego son reabsorbidos por el conducto gastrointestinal.(Fig. 7). (Moghissi, 1978).

Los requisitos diarios de agua intrauterina durante la gestación son satisfechos por una transferencia a través de la placenta desde la circulación materna a la fetal.

3.3 COMPOSICIÓN

Alrededor del 98% del LA es agua. El LA es una solución en la que se suspende material no soluble (por ejemplo: células descamadas) y porciones de sales orgánicas e inorgánicas. La mitad de los constituyentes orgánicos son proteínas, la otra parte consiste en carbohidratos, grasas, enzimas y hormonas. A medida que avanza la gestación, cambia la composición del LA por la adición de las fuentes mencionadas anteriormente. (Beal, 1994).

En el cuadro 5 se resumen los principales componentes del LA.

Cuadro 5. Composición del líquido amniótico. (Mesavage, 1985; Petit, 1980).

Edad gestacional	Na ⁺ mEq/l	Cl ⁻ mEq/l	K ⁺ mEq/l	Proteínas totales mg/100 ml	Aminoácidos totales μmol/100 ml	Urea mg/100ml	Lípidos totales mg/100 ml
<20 semanas	137	110	4	460	250	19	-
26-30 semanas	133	106	4.3	-	-	25	12
37-40 semanas	128	103	4.4	250	121	30	13

Como se puede observar, las proteínas presentan una disminución progresiva en el curso de la gestación, al igual que el sodio y el cloro. Las concentraciones de los AA disminuyen en general con la edad gestacional, especialmente en el curso del tercer trimestre. La concentración de urea es consecuencia de la excreción urinaria fetal. los datos sobre otros constituyentes del LA son escasos. (Lind, 1982., Votta, 1975).

3.4 PAPEL FUNCIONAL E IMPORTANCIA

Es evidente que el LA debe proveer un ambiente físico y bioquímico óptimo, ya que es el medio acuoso en el que el feto y su función metabólica se desarrollan. Además, a través de la constante deglución por parte del feto, el LA es también una fuente de nutrientes: algunas moléculas presentes (proteínas y AA principalmente), pueden digerirse y/o absorberse, incorporándose en el tejido proteínico fetal. (Battaglia, 1988).

El LA realiza funciones importantes: permite el crecimiento simétrico, mantiene estéril el hábitat fetal, ayuda a controlar la temperatura corporal, proporciona comodidad al feto y lo protege de los golpes y compresiones exteriores.

Así pues, dado que el LA también representa una contribución al metabolismo y nutrición del feto, y que su composición se debe principalmente a la orina fetal, las variaciones en los valores de sus componentes contribuirá a la definición del metabolismo fetal, la presencia de desórdenes y el aseguramiento del crecimiento fetal normal. (Battaglia, 1988; Beal, 1994; Lind, 1982).

4. NUTRICIÓN Y EMBARAZO.

Son múltiples los factores que interactúan para determinar el avance y resultado final del embarazo, el estado nutricional es el más importante. Durante esta etapa, los aportes nutritivos de la gestante deben cubrir, además de sus propias necesidades, las correspondientes al feto en desarrollo. El estudio de la influencia de la nutrición sobre el crecimiento fetal requiere definir conceptos como el crecimiento fetal normal, el estado de nutrición de la madre y los efectos resultantes sobre el feto en desarrollo y sobre la vida postnatal, y los requerimientos de nutrientes.

4.1 CRECIMIENTO FETAL NORMAL Y RETARDADO

El crecimiento es un proceso dinámico que depende del suministro y utilización adecuados de nutrientes. Su regulación depende de: control genético, oferta de substratos nutritivos, y transferencia placentaria desde la madre al feto principalmente. El embarazo suele calcularse en semanas, siendo en promedio 40.

El desarrollo fetal tiene 3 fases definidas (Beal, 1994; González de Agüero, 1996; Robinson, 1980):

1. Periodo de implantación, aproximadamente 2 semanas después de la concepción. El óvulo fecundado se implanta en la pared del útero.

2. Periodo de diferenciación, de la 2ª a la 8ª semana (hiperplasia celular). Se forman rápidamente todos los órganos principales, al final de esta fase el feto ya tiene forma humana. Los requerimientos de nutrientes son cuantitativamente pequeños pero cualitativamente críticos. Durante este periodo el feto puede resultar afectado permanentemente por una dieta muy deficiente o una enfermedad grave.
3. Periodo de rápido crecimiento del feto, de la 8ª semana al término. Los tejidos orgánicos y el peso fetal total aumentan notablemente.

Se han construido gráficas que relacionan las mediciones fetales con la edad gestacional. Las curvas de peso fetal pueden dividirse en 4 zonas, cada una de las cuales presenta una tasa de crecimiento distinta (Fig. 8). (Beal, 1994; McLaren, 1993).

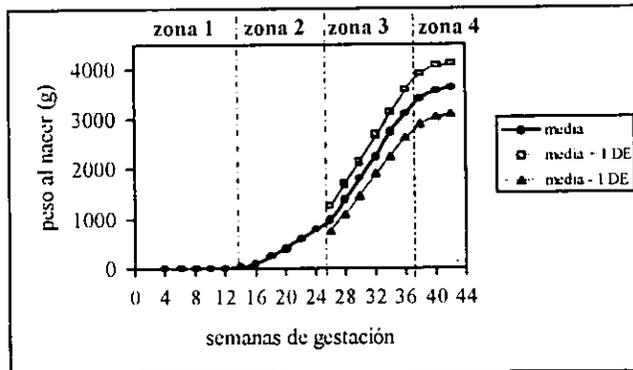


Figura 8. Curva de incremento del peso fetal dividida en 4 zonas.

Zona de crecimiento lento (1): dura aproximadamente hasta la semana 16 de gestación.

Zona de crecimiento acelerado (2): discurre desde la semana 16 hasta la 26-27. La tasa de crecimiento alcanza los 85 g/semana.

Zona de máximo crecimiento (3): comienza alrededor de la semana 28 y se interrumpe en las inmediaciones de la semana 38. La tasa de crecimiento es muy elevada, del orden de 200g/semana.

Zona de desaceleración del crecimiento (4): a partir de la semana 38. La tasa de crecimiento es de alrededor de 70g/semana.

Todas los componentes del cuerpo contribuyen al aumento de peso fetal, como se muestra en el cuadro 6. El depósito de proteínas en el feto es básico para el crecimiento y continúa durante todo el embarazo. En la primera mitad del embarazo, la composición corporal incluye principalmente líquidos y tejido magro y en la última mitad del embarazo, las proporciones de agua y proteína disminuyen a medida que la proporción de grasa aumenta. Se ha calculado que la cantidad de proteínas en el cuerpo es de 385 a 435 g en el infante a término al nacimiento, aunque en la India se han reportado valores más bajos en infantes nacidos de madres desnutridas. (Beal, 1994; Feldman, 1990).

Cuadro 6. Cantidades totales de agua, grasa y nitrógeno en el cuerpo del feto en desarrollo. (Beal, 1994).

Peso corporal (g)	Edad fetal aproximada (semanas)	Agua (g)	Grasa (g)	Nitrógeno (g)
200	17	177	1.0	2.8
500	23	440	3.0	7.0
1000	26	860	10	14
1500	31	1270	35	25
2000	33	1620	100	37
2500	35	1940	185	49
3000	38	2180	360	55
3500	40	2400	560	62

Gracias a las curvas de crecimiento fetal, los recién nacidos se clasifican en 3 categorías: adecuados para la edad gestacional (AEG), grandes para la edad gestacional y pequeños para la edad gestacional (PEG), éstos últimos se definen como aquellos neonatos que se sitúan 1 o 2 desviaciones estándar abajo de la curva de normalidad. La nutrición materna es el principal factor (más de 50% de probabilidad) que determina el bajo peso para la edad gestacional y al nacer, aunque hay otros factores muy relacionados que afectan el crecimiento normal. (Kaufer, 1998; Luke, 1983; Zubirán, 1990).

Se comentan algunos a continuación (Beal, 1994; Casanueva, 1995)

- Fetos múltiples; son casi invariablemente más pequeños que los infantes únicos
- Incremento ponderal de la madre; hay una relación positiva; 2º factor de importancia
- Peso antes del embarazo; hay una relación directa, el peso bajo preconcepcional se relaciona también con reservas energéticas insuficientes
- Talla materna; un componente genético y en ocasiones usada como indicador del consumo de nutrimentos durante la niñez
- Edad materna; se presentan problemas cuando la madre tiene > de 35 años y < de 15
- Tabaco, alcohol; su consumo se asocia con deficiencias en el crecimiento fetal
- Ingesta dietética; ya mencionada, es esencial para aportar una cantidad suficiente de nutrimentos para el crecimiento fetal y funcionamiento del cuerpo materno
- Estado socioeconómico; el cual refleja condiciones de aporte de nutrimentos, educación, higiene, etc.

Cuando se habla de crecimiento intrauterino retardado (CIR), se considera aquel proceso capaz de limitar, en fase intrauterina, el potencial de crecimiento intrínseco del feto, situación que contribuye al fenómeno de PEG con pesos al nacer menores de 2500 g. Otro sinónimo usado para CIR es desnutrición intrauterina o fetal. Los factores implicados en el retraso son los mismos que se mencionaron arriba. En México, contamos con un alto índice de peso subnormal al término de la gestación, y con 8.5% de neonatos con desnutrición intrauterina. En los países africanos, se tiene casi un 18% de desnutrición *in útero*. (Rosso, 1990; Zubirán, 1990).

La presencia de CIR se da como consecuencia de una alteración en el intercambio de nutrimentos madre-feto.

Solamente con procedimientos indirectos (ultrasonografía, altura uterina) se pueden hacer apreciaciones *in útero* del crecimiento fetal humano. Se establece el juicio de CIR cuando la edad calculada por estos procedimientos, está por debajo del percentil 10 correspondiente a la edad gestacional, basándose en tablas de estudios transversales de grandes muestras. (Zubirán, 1990).

4.2 NUTRICIÓN MATERNA Y CRECIMIENTO FETAL

Los tejidos maternos y fetales durante el embarazo se forman a partir de los nutrimentos provenientes de la dieta materna, por ello, la dependencia fetal hacia la madre desde el punto de vista nutritivo es absoluta, y la dependencia materna hacia la alimentación, también es total. (Beal, 1994; Harding, 1995; Barrios, 1984).

Como ya se mencionó, el factor más importante en el CIR es la desnutrición o mal nutrición materna. El defecto fundamental implica la deficiencia en el suministro de nutrimentos que atraviesan la placenta; hay interferencia con el desarrollo tanto hiperplásico (multiplicación celular) como hipertrófico (crecimiento celular). En los países en desarrollo, la mujer embarazada no tiene acceso a una nutrición adecuada, ni antes, ni durante el embarazo, por lo tanto, el feto no dispone de los elementos necesarios para su crecimiento. (González de Agüero, 1996; Mahan, 1995).

El cuadro 7 presenta algunas consecuencias esperadas de la nutrición inadecuada en mujeres durante el ciclo reproductivo. Hay que considerar que incluso un déficit nutricional materno no excesivamente intenso, y que actúa un tiempo prolongado, puede ser perjudicial para el desarrollo fetal. (Carrera, 1997).

Cuadro 7. Consecuencias de la nutrición inadecuada durante un ciclo reproductivo.

Antes del embarazo	Nutrición deficiente	
	Embarazo	
Baja estatura	Placenta pequeña	
Bajo peso corporal	Riesgo de CIR, PEG	
Baja adiposidad	Inadecuada ganancia de peso	
Baja masa corporal magra	Baja deposición de grasa	
Bajas reservas de nutrimentos (Ca, Fe, I, Zn, vitamina A, etc.)	Deficiencias de nutrimentos (Fe, I, Zn, vitamina A, folato, etc.)	

Mediante las investigaciones realizadas en animales y humanos, se han obtenido evidencias que demuestran lo anterior.

4.2.1 Experimentos en animales. Se han usado animales para estudiar los efectos de la dieta materna sobre el desarrollo de la cría. Lo descubierto en animales sugiere lo que se puede encontrar en el hombre y ayuda a comprender el papel que desempeña la nutrición durante la gestación. Las observaciones realizadas deben tomarse con precaución, ya que existen diferencias entre la especie humana y los mamíferos estudiados en cuanto al ciclo reproductivo. (Díaz del Castillo, 1981; Luke, 1983).

Cuando en los roedores se disminuye el aporte de energía y/o de proteínas de la dieta materna durante el embarazo, se causa un CIR, con reducción en el peso de todos los órganos del 20% (cuadro 8). Si la malnutrición se impone durante la fase de hiperplasia, limita la división celular, los órganos son más pequeños y con menor dotación celular. La pérdida de células es permanente e irreversible, y proporcional a la duración del periodo de mal nutrición. La desnutrición durante la fase de hipertrofia, causa una reducción del tamaño celular y órganos pequeños, pero el proceso es reversible, el animal puede recuperarse y alcanzar el tamaño normal con una alimentación adecuada. (González de Agüero, 1996; Harding, 1995; Rosso, 1990).

Cuadro 8. Malnutrición materna en roedores.

	Restricción proteica materna
Peso fetal	Reducción del 20 %
Peso de los órganos	Reducción simétrica
Peso del cerebro	Reducción del 20 %
Número de células cerebrales	Reducción del 20 %
Número de células hepáticas	Reducción del 20 %
Glucógeno hepático	Reducción del 20 %
Número de células placentarias	Reducción del 20-30 %

En el ser humano la hiperplasia cerebral termina hasta el 2º año de vida y la hiperplasia muscular hasta los 16 años de edad. (González de Agüero, 1996).

4.2.2 Observaciones en humanos

La importancia de la nutrición materna sobre el crecimiento fetal y el peso al nacer en el ser humano fue demostrada en situaciones de desnutrición aguda intensa que ocurrieron en Rusia y Holanda en la 2ª guerra mundial. Estas condiciones (afortunadamente) solo se presentan rara vez, sin embargo, pueden aportar datos valiosos.

En Leningrado, el periodo de hambre se prolongó 18 meses, la nutrición fue mala antes y durante el embarazo. La dieta media fue inferior a 750 kcal/día durante al menos 6 meses, observándose un aumento en la tasa de nacidos de bajo peso y un descenso de 500 g en el peso medio al nacer. En el “invierno de hambre” en Holanda, el periodo de malnutrición tuvo un comienzo brusco y una duración de 6 meses y ocurrió en una población con buena alimentación previa (cuadro 9). La desnutrición materna durante el tercer trimestre del embarazo (< 1500 kcal/día) causó una reducción del peso del recién nacido (9%). (Brown, 1990; Díaz del Castillo, 1981; Rosso, 1990).

Entonces, la nutrición de la mujer previa a la concepción es importante para que tenga éxito la reproducción. La mujer que inicia el embarazo con un buen estado de nutrición, con reservas corporales suficientes, puede tener un margen de seguridad en el aporte de nutrimentos al feto, aún si su ingesta durante el embarazo se limita. (Worthington, 1991).

Cuadro 9. Malnutrición materna: experiencia en la mujer embarazada y sus efectos sobre el feto.

	Leningrado	Holanda
Período	1941-1943	1944-1945
Duración	18 meses	6 meses
Dieta media (kcal/día)	750	800
Peso medio al nacer	500 g menos	300 g menos
Mortalidad fetal	Aumento	Aumento

Por otra parte, se han observado diferencias significativas en las condiciones socioeconómicas de las madres con CIR y en las de un grupo control. En los países en vías de desarrollo, en los que la desnutrición prevalece, especialmente la proteínica, el peso promedio al nacer varía entre 2 700 y 3 300 g. En los países desarrollados, el

promedio es de 3 300 g. Más del 90% del total de niños con bajo peso al nacer provienen de países en vías de desarrollo. En los países industrializados la prevalencia de bajo peso al nacer fluctúa entre 3 y 7 %, en los países en vías de desarrollo va del 6 al 30%. En México, el intervalo de los nacimientos que resultan en bajo peso al nacer va del 4 al 12%. (Kaufer, 1998., NRC, 1975).

Probablemente la mejor demostración de la importancia de la desnutrición materna se obtiene al suplementar la dieta y para ello se han hecho estudios tanto en países desarrollados como en desarrollo. La premisa básica es que se puede aumentar el peso al nacer mejorando el consumo materno de energía y que este efecto se asocia a una mayor ganancia de peso durante la gestación y una caída en el índice de bajo peso al nacer. Los estudios muestran que un mal estado nutricional previo al embarazo puede compensarse en parte con una mejora de la dieta durante el embarazo (cuadro 10). Las observaciones realizadas en los países desarrollados producen cambios muy pequeños en el peso al nacer y ganancia de peso. (Beal, 1994; Carrera, 1997; Rosso, 1990).

Cuadro 10. Estudios sobre la suplementación dietética durante el embarazo en países en vías de desarrollo. (Carrera, 1997; Gonzáles de Agüero, 1996).

Localidad	Población	Suplemen- tación diaria	Ingreso de energía (kcal/día)	Ganancia materna de peso	Peso al nacer	Asociaciones
Guatemala	Rural; 1458 kcal con 40 g proteínas	a) Controles	1458 ± 444	No informado	2707 ± 122	Aumento de 30% en el peso al nacer
		b) Adición de 150 kcal con 20 g de proteínas	1608 ± 380	No informado	3105 ± 380	
Bogotá	Urbana mal nutrida: 1600 kcal con 35 g proteínas	a) Controles	1555 ± 641	No informado	2853±248	Aumento de 8% en el peso al nacer.
		b) Adición de 155 kcal con 20 g de proteínas	1766 ± 570	No informado	3089±308	
Santiago de Chile	Población urbana pobre: 1800 kcal con 40 g de proteínas	a) Controles	1800	9.9 ± 3.7 kg/total	2948 ± 392	Aumento de 11% en el peso al nacer y de 25% en la ganancia materna de peso.
		b) Adición de 470 kcal con 14.5 g de proteínas	2270	12.4 ± 4.7 kg/total	3283± 360	

4.3. PESO CORPORAL MATERNO Y EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Debido a que una nutrición deficiente afecta el resultado de la gestación, se ha puesto atención a los factores que puedan indicar el estado nutricional de la embarazada y por ende del feto, de manera que la presencia de cualquiera de esos factores o una combinación de ellos indique algún riesgo. (Arroyo, 1985; Brown, 1990; Zubirán, 1990).

El peso materno durante el embarazo es el mejor parámetro señal del estado de nutrición porque puede verse como un indicador que refleja el conjunto de procesos que influyen en el desarrollo y funcionamiento de la unidad madre-feto, detecta las condiciones de nutrición del feto, y es valioso en la detección del consumo adecuado o inadecuado de nutrimentos, que afectará el bienestar tanto de la madre como del producto. De hecho, hay correlación positiva entre la ganancia de peso materno durante la gestación y el peso del neonato. Con un aumento de peso materno de 7 kg., la incidencia de PEG es de 16%, éste valor disminuye a 4% si el aumento de peso es de 11-14 kg. (Beal, 1994; Carrera, 1997; Mora, 1997).

La gestación es una etapa anabólica por excelencia, lo que se traduce en un aumento de peso progresivo, que acompaña el crecimiento fetal. El feto representa la mayor parte de la ganancia de peso, además del LA y la placenta, entre otros (fig. 9), la ganancia de peso en el primer trimestre debe ser pequeña y debe observarse un rápido incremento durante el segundo trimestre. (Arroyo, 1985; Casanueva, 1995; Cervera, 1994).

Hay una notable asociación entre la talla materna (estatura) y el peso al nacer: las madres grandes tienen niños grandes y placentas grandes, por lo que es un factor que se debe considerar en una evaluación del peso. (Arroyo, 1985; Gonzáles de Agüero, 1996).

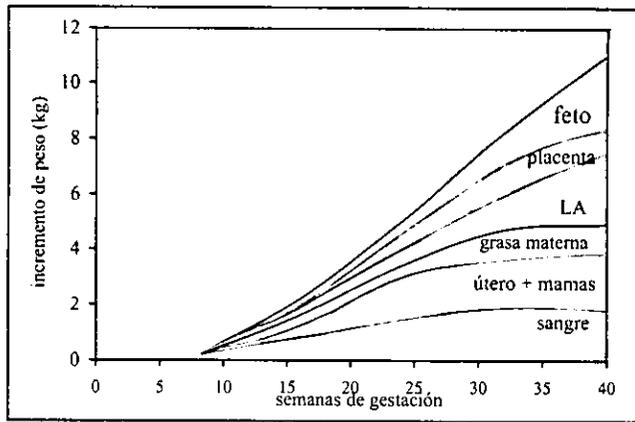


Figura 9. Fracción que corresponde a los componentes del incremento ponderal materno promedio durante el embarazo

Dado que el peso materno es una variable de fácil obtención y que al igual que la talla, muestra una relación con el estado del feto y el peso al nacer, la evaluación del estado de nutrición de la madre y el feto se basa en la obtención de éstos datos y el contraste con patrones de referencia. Para el caso de la mujer gestante, se utilizan las tablas de Arroyo y cols. (1985) que incluyen una corrección por edad gestacional y talla y que evalúa la adecuación del peso esperado al obtenido, mediante el siguiente cálculo:

$$\frac{\text{peso real}}{\text{peso esperado}} \times 100$$

De esta manera se induce la ingestión dietética. (Casanuéva, 1995., King, 1989).

Otras investigaciones realizadas constituyen las de carácter bioquímico, con la premisa de que la ingestión de nutrimentos produce cambios en la composición bioquímica del organismo; los análisis de orina y sangre son los más frecuentes. Estas pruebas son valiosas porque se adelantan a posibles síntomas clínicos (cambios en la piel, ojos, cabello, etc.), además de que representan un proceso dinámico y los índices pueden variar según el estado fisiológico (y aún en el progreso del embarazo). Una evaluación útil es la

concentración plasmática de nutrientes, pero desgraciadamente, no hay patrones de referencia para el caso de embarazo, específicamente, en cuanto al contenido de AA, además de ser análisis costosos. (Luke, 1983).

Al evaluar nutricionalmente a la embarazada, se trata de reconocer fallas nutritivas, riesgo de bajo peso al nacer y CIR, y la relación con otros hallazgos, pues se ha encontrado esta relación de crecimiento intrauterino retardado con peso materno bajo. (King, 1989).

4.4. EFECTOS POSNATALES DE LA DESNUTRICIÓN FETAL

El CIR y, por consiguiente, el bajo peso al nacer, está relacionado con altos índices de morbilidad y mortalidad, principalmente en aquellos neonatos que pesan menos de 2500 g. También se han presentado altos índices de enfermedades cardiovasculares y diabetes en la edad adulta. (Hytten, 1990; Kaufer, 1998; Barker, 1993).

La restricción proteínico-calórica en ratas conduce a la disminución en el peso corporal y estatura de la progenie durante toda su vida; algo similar se ha observado en la infancia de niños con CIR. (Carrera, 1997; Moghissi, 1978; Winick, 1979).

Los efectos sobre el desarrollo del intelecto pueden ser considerables, la frecuencia de retardos mentales, desórdenes del comportamiento y dificultades de aprendizaje se incrementa en casos de CIR o desnutrición fetal. Son interesantes los hallazgos en ratas: la malnutrición fetal causa disfunciones en el comportamiento y cantidades reducidas de proteínas y DNA cerebrales. (Kaufer, 1998; Winick, 1979).

La malnutrición también tiene efectos intergeneracionales. Los experimentos con animales han mostrado que la restricción dietética en una primera generación, puede llevar a una desnutrición fetal en la tercera generación, y si luego se proporciona una dieta adecuada, se necesita más de una generación para que los animales alcancen el tamaño normal. Se ha observado que muchas madres humanas de fetos con CIR también habían sido PEG. (Carrera, 1997; Luke, 1992).

4.5 NECESIDADES DE NUTRIMENTOS DURANTE EL EMBARAZO

Durante el embarazo continúan los requerimientos básicos de la mujer para mantener su propio cuerpo, pero además debe aportar nutrientes para el crecimiento de tejidos nuevos. La dieta que consume la madre durante el embarazo debe cumplir los siguientes objetivos (Beal, 1994; Cervera, 1994):

1. Cubrir las necesidades nutricionales propias de la mujer (modificaciones en el organismo materno y metabolismo basal)
2. Cubrir las necesidades de crecimiento fetal
3. Preparar la futura lactancia

Así pues, la mujer embarazada necesita más calorías y nutrientes esenciales que lo que las mujeres no embarazadas necesitan. El consumo suficiente de cada nutriente es importante, pero las calorías y los nutrientes como proteínas, ácido fólico, vitamina B₆, B₁₂, calcio, hierro y agua son de importancia fundamental. (Cervera, 1993; Icaza, 1983; Robinson, 1980; Viteri, 1989).

La mujer embarazada necesita en promedio, alrededor de 15% más calorías, 65% más proteínas, vitaminas A y D, 30% más de vitaminas B₆ y B₁₂, 100% más de hierro y ácido fólico, y 50% más de calcio y fósforo, que lo necesario para una mujer no embarazada. (Fig. 10).

Calorías. Se deben incrementar progresivamente desde el 4º mes de 100 a 300 kcal/día, tal que la ingesta total de energía sea de 2300-2500 kcal/día.

Proteínas. Son los nutrientes de construcción por excelencia. Se recomienda un aumento en la ingesta diaria de 30 g, de manera que el consumo diario sea de 74-76 g/día y se recomienda que al menos la mitad sea de alto valor biológico.

Ácido fólico. Es un nutriente del que se recomienda un aumento de 100% y probablemente no se satisface con la dieta normal, por ello se recomienda la suplementación.

Vitaminas B₆ y B₁₂. Su concentración en la circulación fetal es mucho mayor que en la materna. La vitamina B₆ tiene efectos sobre la náusea y vómito.

Otras vitaminas. La necesidad aumentada varía entre 15 y 33% por arriba de las raciones de ingravidez.

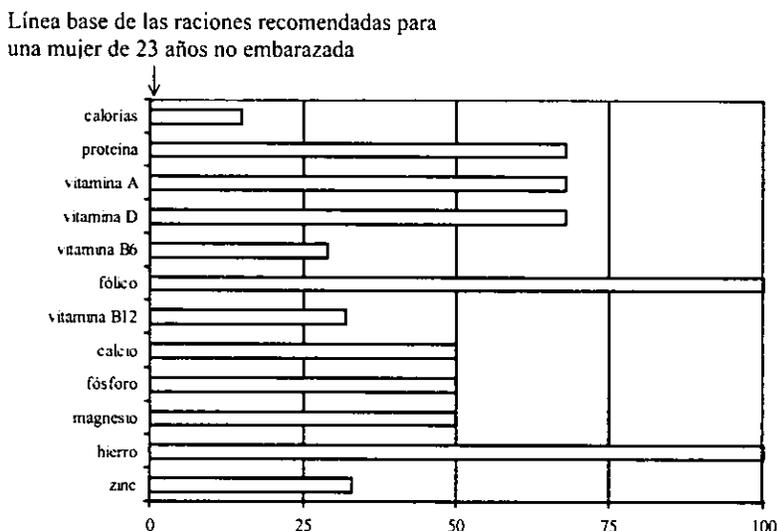


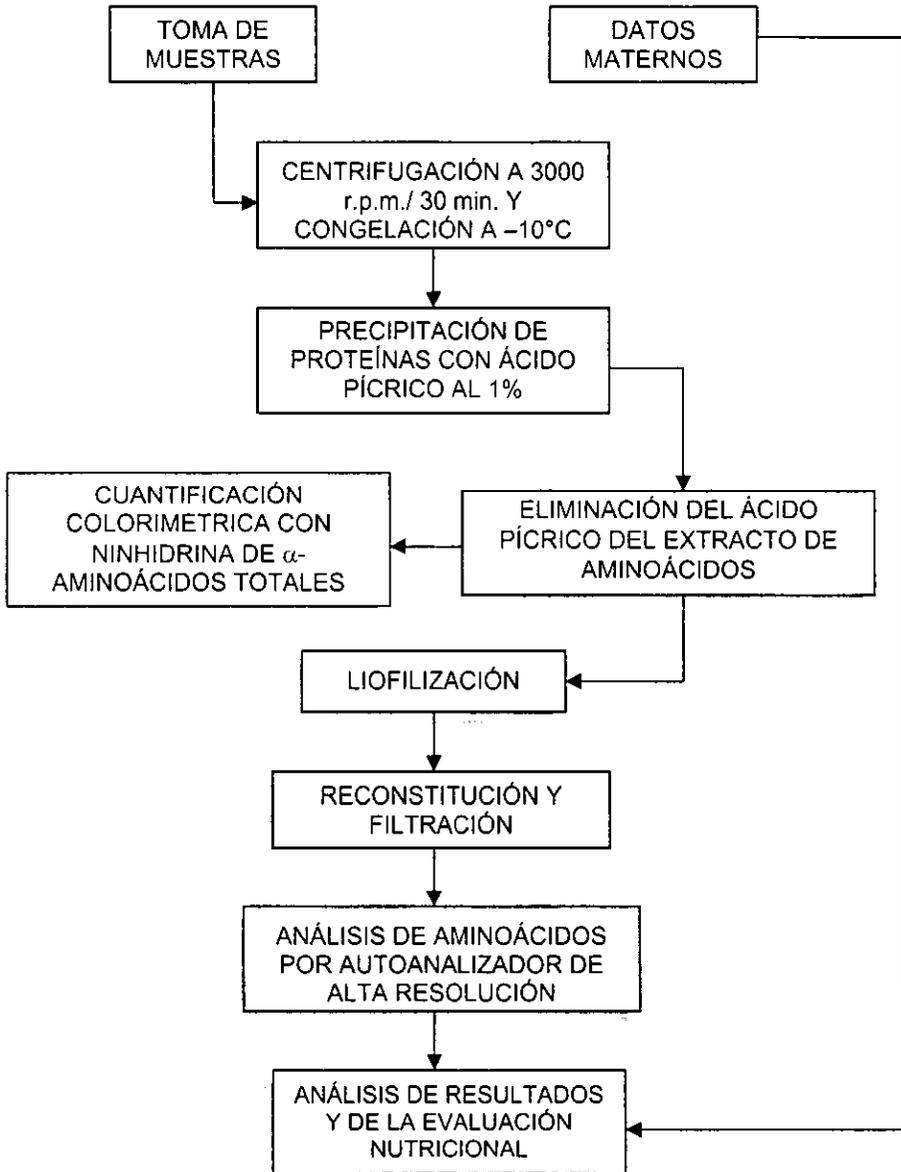
Figura 10. Porcentaje de incrementos en los requerimientos dietéticos recomendados para mujeres embarazadas de 20-23 años.

Calcio. Es usado para sostener la mineralización de los huesos del feto, el cual puede tomarlo de los huesos de la madre si es necesario.

Hierro. Los requerimientos aumentan por el incremento en la producción de hemoglobina y para el almacenamiento fetal. El requerimiento aumentado no se satisface con la dieta, por ello se recomienda un suplemento diario de 30-60 mg.

Agua. Sus requerimientos se incrementan sustancialmente durante el embarazo, debido al incremento en el volumen sanguíneo, el mantenimiento de la temperatura corporal y la excreción de los productos de desecho adicionales originados por el feto. Se consideran suficientes de 2 a 2.5 litros de agua al día. (Brown, 1990; King, 1989; Worthington, 1991; Serra, 1995).

PARTE EXPERIMENTAL



V. PARTE EXPERIMENTAL

1. OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS

La captación de participantes y la obtención de muestras se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Perinatología, por el Doctor Edgar Hernández, en el Departamento de Medicina Fetal.

Las mujeres embarazadas que participaron en el estudio son pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Perinatología y que por escrito consintieron colaborar en el estudio.

Todas las pacientes cumplen con las siguientes características: embarazo único, edad gestacional segura, talla de 1.55 – 1.70 m, edad de 18 – 28 años, originarias de la Ciudad de México, signos físicos aparentes de salud normal (temperatura, presión, cabello, ojos, etc.), nivel socioeconómico clase media baja a clase media alta, y cuya edad gestacional se encuentra en uno de 3 intervalos, que son 16-18 , 28-30 y 35-37 semanas.

Antes de la toma de muestras se verificó la toma de peso, talla y edad gestacional. Se realizó la evaluación ultrasonográfica mediante la cual las pacientes se clasificaron en 2 clases:

- Mujeres que no presentan signos de retraso del crecimiento fetal
- Mujeres que presentan fetos con crecimiento por debajo del percentil 10 en la curva esperada de crecimiento para su edad gestacional.

Todas las muestras se tomaron entre las 7 y 8:00 horas de la mañana, con un periodo de ayuno no menor de 8 horas y no mayor de 12. El LA se obtuvo por punción de amniocentesis. Posteriormente se extrajeron 5 ml de sangre materna de la vena cubital derecha y se llevaron a un tubo con anticoagulante. Toda la manipulación se llevó a cabo con guantes y material estéril y rotulado. Las muestras de sangre se centrifugaron a 3000 r.p.m. por 30 min. obteniéndose de esta manera el plasma sanguíneo.

Todas las muestras colocadas en tubos de ensayo con tapa de rosca se congelaron a -10°C y en estas condiciones se enviaron al laboratorio donde se realizó esta investigación.

Las muestras de LA y plasma sanguíneo materno (PSM) de pacientes diferentes se clasificaron en 6 grupos atendiendo a la edad gestacional y condición del feto, como se describe a continuación:

Grupo I, edad gestacional de 16-18 semanas, mujeres con crecimiento fetal normal.

Grupo II, edad gestacional de 16-18 semanas, mujeres con crecimiento intrauterino retardado (CIR).

Grupo III, edad gestacional de 28-30 semanas, mujeres con crecimiento fetal normal.

Grupo IV, edad gestacional de 28-30 semanas, mujeres con CIR.

Grupo V, edad gestacional de 35-37 semanas, mujeres con crecimiento fetal normal.

Grupo VI, edad gestacional de 35-37 semanas, mujeres con CIR.

2. DETERMINACIÓN DE α -AMINOÁCIDOS LIBRES TOTALES

Las técnicas experimentales practicadas se detallan en el anexo A, a continuación se citarán las referencias y el fundamento.

2.1 EXTRACCIÓN DE AMINOÁCIDOS LIBRES (Alejandre, 1981; Lucas, 1988).

Para realizar esta extracción se precipitan las proteínas con ácido pícrico y el extracto resultante se lleva a un volumen conocido.

Muestras.

El PSM y el LA se reciben congelados en tubos de ensayo tapados y se mantienen así hasta su extracción.

2.2 CUANTIFICACIÓN DE α -AMINOÁCIDOS LIBRES (Lee, 1966; Holme, 1987).

Esta determinación se realizó mediante un método colorimétrico con ninhidrina y una curva patrón; ya que en la cuantificación de aminoácidos totales de una mezcla se debe escoger un aminoácido de referencia, que preferentemente se encuentre en mayor proporción en la muestra a analizar, se escogió L-alanina.

Muestras.

Extractos de AA descongelados provenientes del PSM y LA.

3. ANÁLISIS DE AMINOÁCIDOS LIBRES POR AUTOANALIZADOR DE ALTA RESOLUCIÓN (Alejandre, 1981; Lynch, 1985; Manjarrez, 1988; Manual of Beckman, 1987).

Este es un método cromatográfico que consiste en el uso de una columna de intercambio iónico, 3 amortiguadores de elución, un amortiguador de regeneración y la detección de los eluatos por reacción con ninhidrina.

Los extractos de AA provenientes del PSM y LA se descongelan y liofilizan. Justo antes de su inyección en el autoanalizador se reconstituyen con amortiguador de dilución de muestra a pH 2.0 (Beckman Instruments) y se filtran.

Al igual que para el análisis de AA totales, las técnicas experimentales se detallan en el anexo A.

4. EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Al igual que la obtención de muestras, la evaluación nutricional de las mujeres gestantes participantes, se realizó en el Instituto Nacional de Perinatología, por el Doctor Edgar Hernández.

La evaluación nutricional se basa en las tablas de referencia de Arroyo (1985) con los datos de talla, peso y edad gestacional, obteniéndose 3 juicios generales de estado:

- Peso normal, sin riesgo
- Peso bajo, riesgo de alimentación deficiente
- Sobrepeso, riesgo de patologías o malformaciones.

Estas tablas se pueden consultar en el anexo B.

VI. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. CUANTIFICACIÓN DE α -AMINOÁCIDOS LIBRES TOTALES EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO Y LÍQUIDO AMNIÓTICO

La reacción de derivatización con ninhidrina a un compuesto colorido es sencilla, y el color obtenido es muy estable dentro de un periodo de tiempo de una hora. Los resultados obtenidos se muestran en el cuadro 11, en valores promedio con sus respectivas desviaciones estándar.

Cuadro 11. Valores promedio y desviación estándar de AA libres totales de líquido amniótico (LA), y plasma sanguíneo materno (PSM) en $\mu\text{mol}/100$ ml muestra.

Grupo*	I	II	III	IV	V	VI
LA	239.20 \pm 32.12	278.00 \pm 30.01	221.56 \pm 29.09	251.23 \pm 9.79	175.78 \pm 22.69	190.20 \pm 19.51
PSM	260.72 \pm 20.79	193.51 \pm 21.06	266.46 \pm 15.66	225.14 \pm 24.25	286.31 \pm 36.50	225.22 \pm 13.89

*Grupo I: 16-18 semanas de gestación, crecimiento fetal normal; II: 16-18 semanas, CIR; III: 28-30 semanas, crecimiento fetal normal; IV: 28-30 semanas, CIR; V: 35-37 semanas, crecimiento fetal normal; VI: 35-37 semanas, CIR.

Para una mejor visualización de estos resultados, se muestran en la figura 11 las gráficas correspondientes.

Como puede observarse, la cantidad de AA libres totales en LA va disminuyendo conforme avanza la gestación, además, para el caso de CIR, esta cantidad supera a la del embarazo normal, esto mismo se encontró en un estudio con madres asiáticas que tuvieron bebés pequeños (Bissenden 1979). Por el contrario, en PSM, la cantidad de AA libres totales en caso de retardo es menor que la del embarazo normal, pero en ambos casos, a lo largo de la gestación, no se observa una tendencia a disminuir o incrementarse. La progresiva disminución de α -aminoácidos totales en LA y su relativa constancia en PSM, se han reportado en la literatura. (Cetin, 1996; Mesavage, 1985; Kang, 1974). Cabe observar que en el primer periodo (16-18 semanas), las cantidades de AA libres en plasma y LA son aproximadamente iguales, mientras que al final, las cantidades en PSM superan a las encontradas en LA.

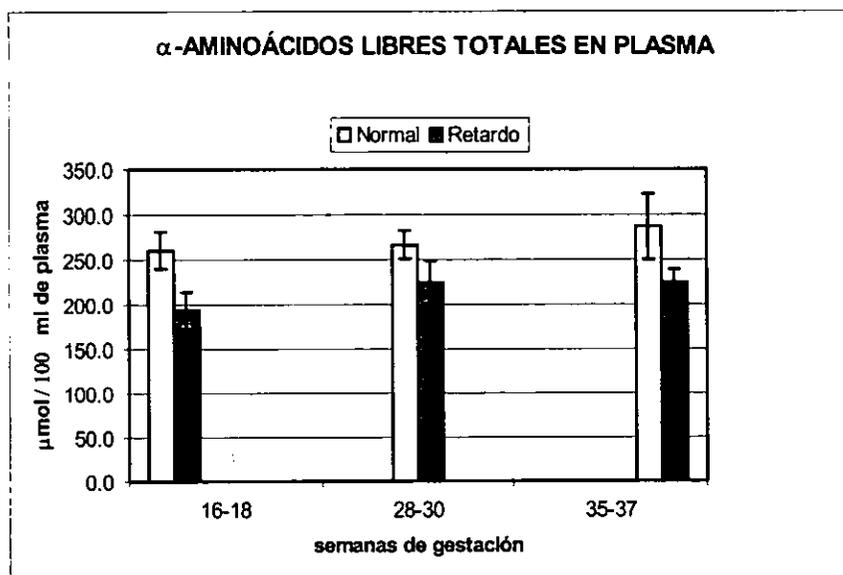
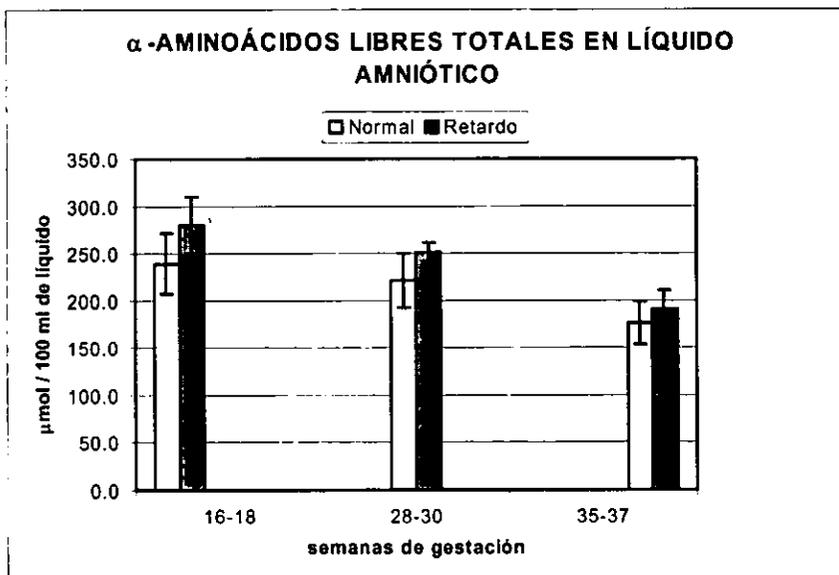


Figura 11. Gráficas de α -aminoácidos totales en LA y PSM.

Se realizó un análisis estadístico de varianza con una probabilidad de 5%, donde se determinó la diferencia entre grupos por el método de Fisher (cuadro 12).

Cuadro 12. Diferencias entre grupos al 5 % (SI = sí hay diferencia significativa al 5 %).

Diferencia entre grupos*	I vs II	III vs IV	V vs VI	I vs III	I vs V	III vs V	II vs IV	II vs VI	IV vs VI
	Normales vs CIR			Normales a lo largo del embarazo			CIR a lo largo del embarazo		
LA	NO	NO	NO	NO	SI	SI	NO	SI	SI
PSM	SI	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	NO

*Grupo I: 16-18 semanas de gestación, crecimiento fetal normal; II: 16-18 semanas, CIR; III: 28-30 semanas, crecimiento fetal normal; IV: 28-30 semanas, CIR; V: 35-37 semanas, crecimiento fetal normal; VI: 35-37 semanas, CIR.

Como se observa, la concentración de α -aminoácidos totales en LA no funciona en este caso para diferenciar fetos normales de aquellos con CIR, porque en ninguno de los 3 periodos se observó diferencia entre los grupos CIR y normales, pero es interesante notar que en los 3 periodos, la concentración de aminoácidos libres totales es mayor en caso de CIR que en caso normal; sin embargo, la concentración de AA en LA sí podría ser indicador del avance del embarazo, porque al menos entre los 2 últimos periodos si se encontró diferencia tanto en los casos normales como en los casos con CIR.

Para el caso del PSM, posiblemente su valor de aminoácidos totales sí podría ser indicador de fetos con desnutrición intrauterina en el principio y final del embarazo, porque en estos 2 periodos si se encuentra diferencia significativa entre los grupos CIR y normales.- El hecho de que los AA totales en caso de CIR sean menores con respecto a los niveles normales da estas diferencias significativas. En un estudio con 43 mujeres que tuvieron bebés con bajo peso al nacer, mostraron en la gestación niveles de AA totales plasmáticos menores a los obtenidos en mujeres con bebés normales (McClain, 1978).

Otros estudios han mostrado que las madres gestantes con bajos niveles de AA totales en su sangre, tienen bebés significativamente pequeños. (Adam, 1978; Moghissi, 1975).

Los datos reportados en la literatura (McClain, 1978; Mesavage, 1985) sobre AA totales en LA son ligeramente menores a los obtenidos (aproximadamente de 4 a 20% menores), esto puede deberse a que la ninhidrina también reacciona dando compuestos coloridos con el amoniaco y la urea; lo reportado en la literatura son sumas de AA individuales.

Lo mismo ocurre en caso del PSM, pero si se compara con valores obtenidos en mujeres en estado no grávido, se tiene la disminución (cerca del 27%) en la poza total de AA plasmáticos en estado de embarazo que se ha reportado en la literatura (Cetin, 1996; Schoengold, 1978) repetidas veces.

2. CUANTIFICACIÓN DE α -AMINOÁCIDOS LIBRES EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO Y LÍQUIDO AMNIÓTICO

Los resultados numéricos en promedio y desviación estandar obtenidos para cada AA individual en las muestras, se resumen en el cuadro del anexo C. En cuanto a triptofano y cisteína sólo se encontraron trazas en las muestras analizadas. Para el caso de plasma sanguíneo materno, esto puede deberse a que tanto triptofano como cisteína se encuentran ligados a la albúmina durante el transporte. (Linder, 1991).

Se hizo una correlación entre la cantidad de α -aminoácidos libres totales obtenido y la suma de los AA libres individuales analizados con el fin de compararlos, obteniéndose lo que se muestran en la figura 12. Los coeficientes de correlación obtenidos indican que hay buena correlación entre el estudio de α -aminoácidos libres totales con reacción de ninhidrina y el estudio de AA individuales por cromatografía de intercambio iónico.

Analizando los datos del anexo C, se encuentra que hay varias tendencias importantes de mencionar, estas tendencias se observan mucho mejor en gráficas, las cuales se encuentran en su totalidad en el anexo D.

Todos los aminoácidos en LA, muestran una tendencia a disminuir en concentración a lo largo del crecimiento fetal, excepto serina en caso de CIR y glicina, cuyas concentraciones sufren un aumento en el 2º periodo y vuelven a disminuir en el 3º. Como ejemplo se muestran las gráficas de alanina y leucina en la figura 13.

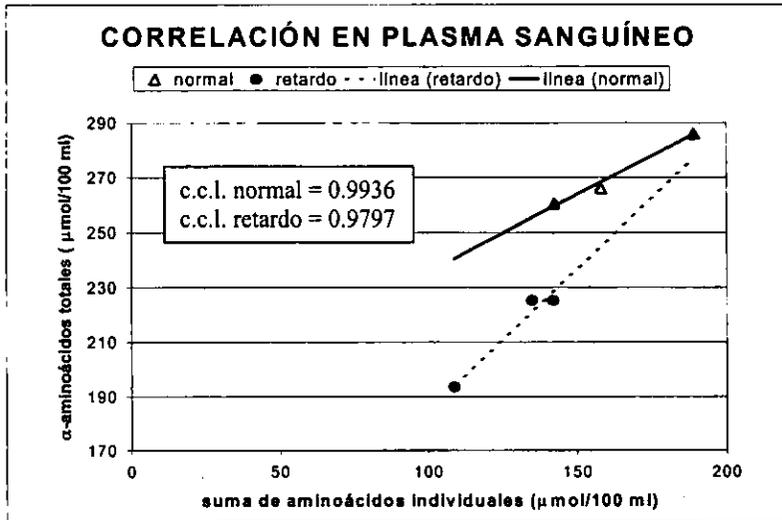
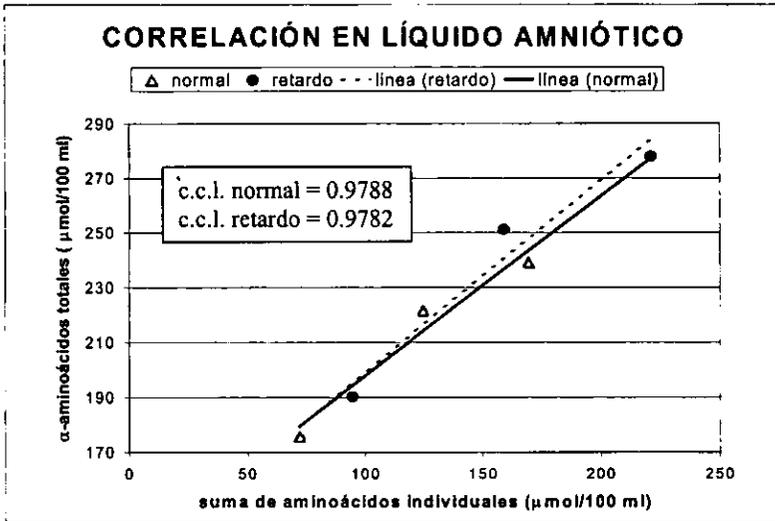


Figura 12. Correlaciones entre α-aminoácidos totales y la suma de aminoácidos individuales en líquido amniótico y plasma sanguíneo materno.

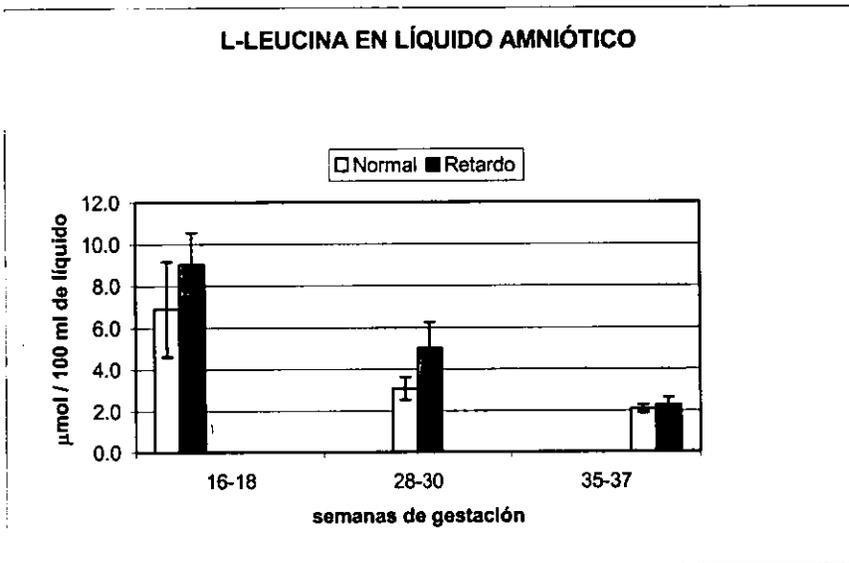
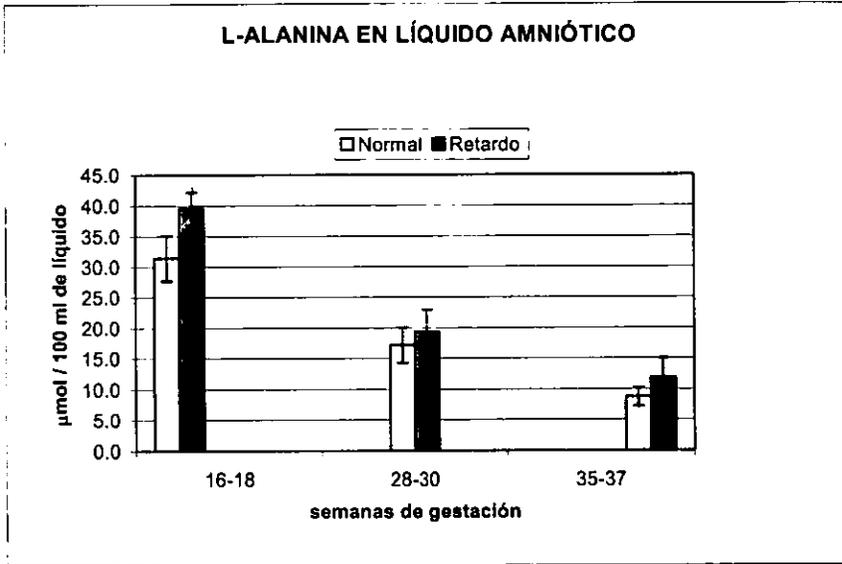


Figura 13. Alanina y leucina en líquido amniótico.

Para todos los aminoácidos, su concentración en LA es mayor en caso de retardo que en caso normal, excepto para treonina, cuya concentración en retardo es igual a la normal; isoleucina, con concentración en retardo menor que en desarrollo normal; y ácido aspártico, serina, metionina y glicina, cuyas concentraciones en retardo son mayores a las normales en 2 de los 3 periodos de crecimiento. Para ilustrar esto, se muestran como ejemplos las gráficas de fenilalanina, y prolina en LA en la figura 14 y en la figura 15 las gráficas de tirosina y arginina en LA.

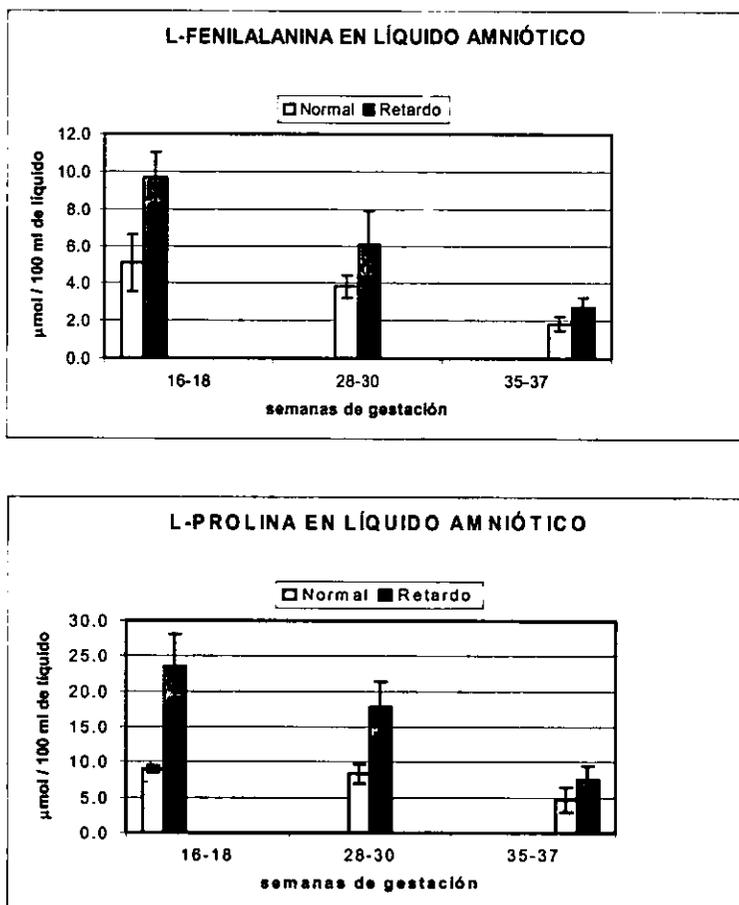


Figura 14. Fenilalanina y prolina en líquido amniótico.

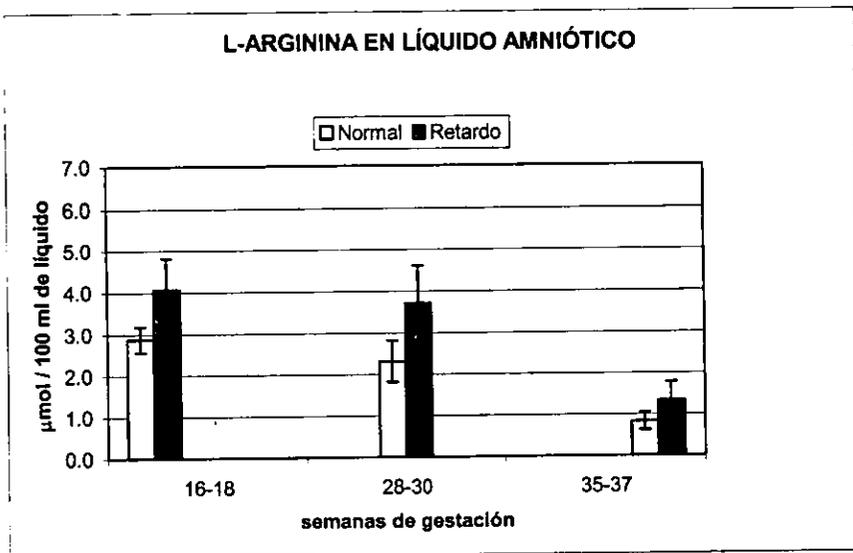
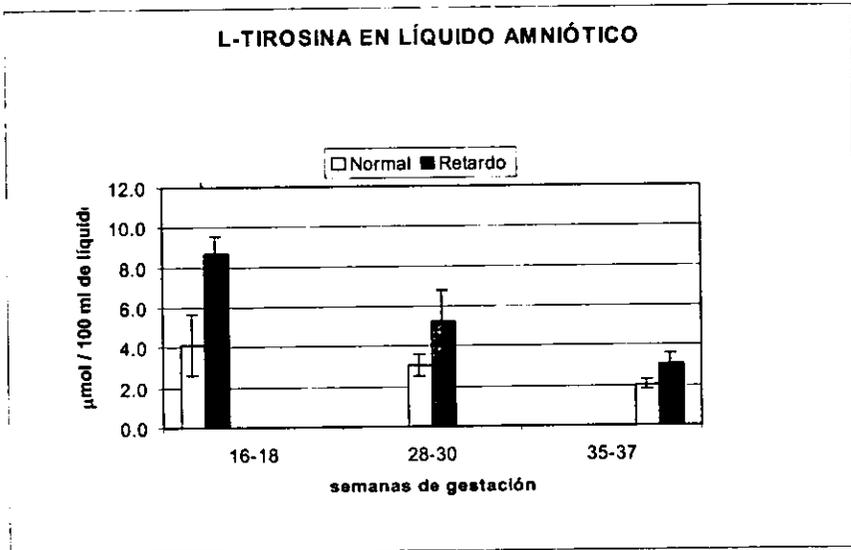


Figura 15. Arginina y tirosina en líquido amniótico.

Para alanina, arginina, ácido aspártico, ácido glutámico, glicina, histidina, lisina, tirosina y valina, no hay un cambio importante en su concentración en PSM a lo largo de la gestación. Sin embargo, se observa una tendencia a aumentar en treonina, fenilalanina, isoleucina, prolina, leucina, metionina y serina. Como ejemplos, se muestran para el primer caso las gráficas de alanina y valina en plasma en la figura 16, y en la figura 17 se muestran las gráficas de fenilalanina y leucina en plasma para el segundo caso.

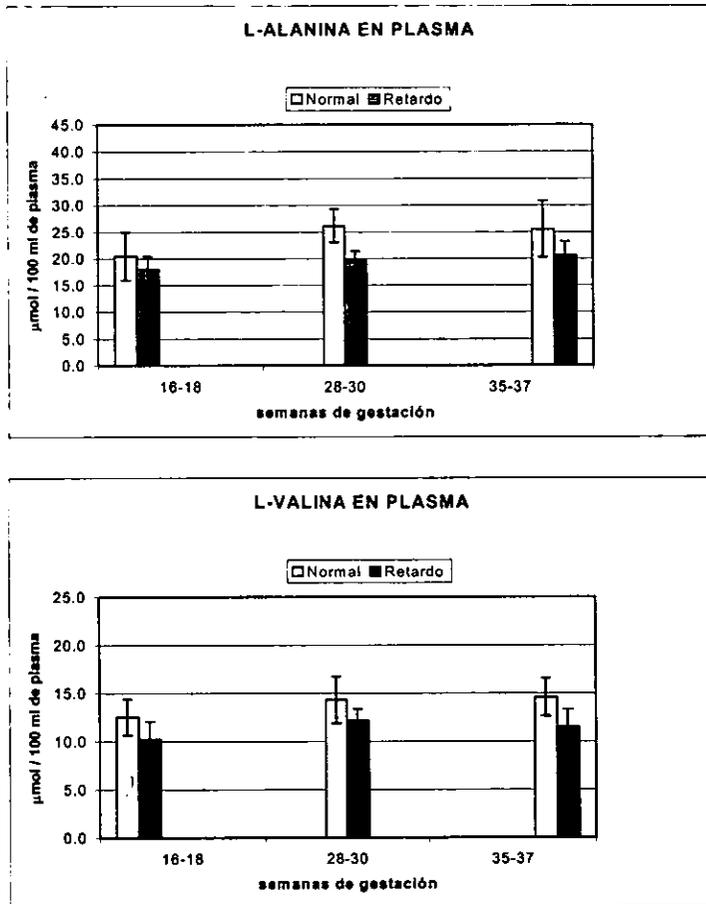


Figura 16. Alanina y valina en plasma sanguíneo materno.

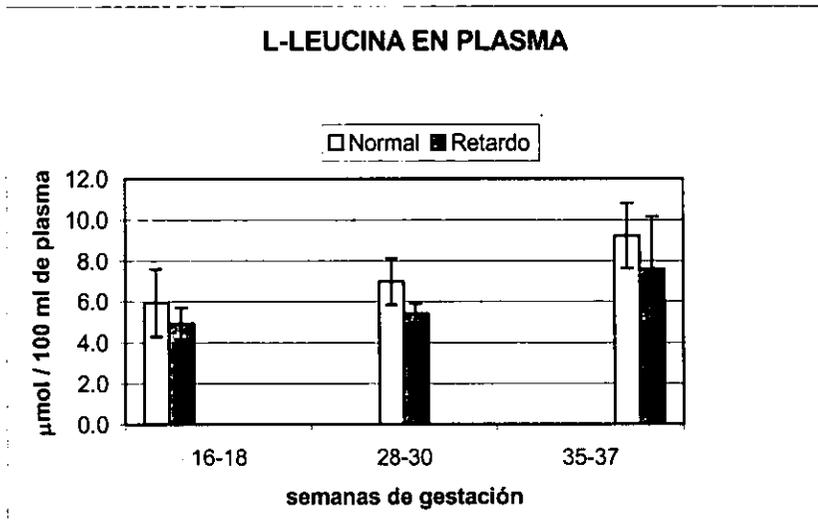
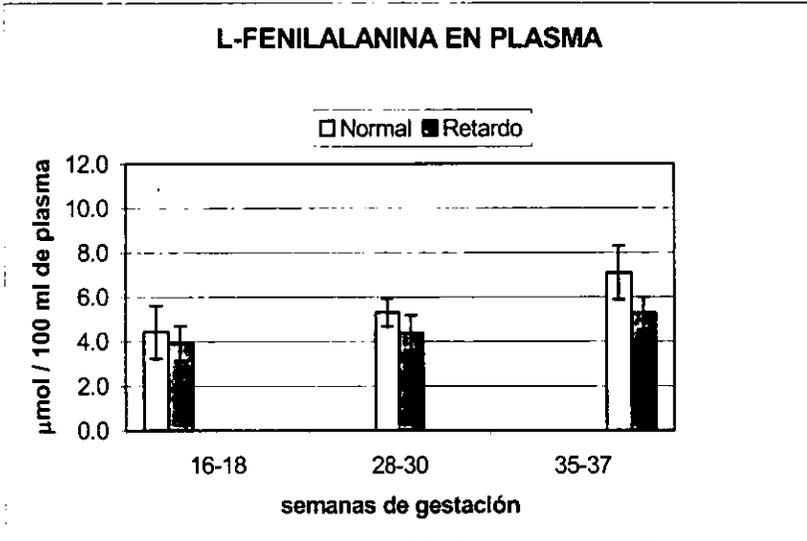


Figura 17. Fenilalanina y leucina en plasma sanguíneo materno.

Para todos los aminoácidos, su concentración en PSM es menor en caso de retardo que en caso normal. Como ejemplos se muestran las gráficas de treonina y ácido glutámico en PSM en la figura 18, y en la figura 19, las gráficas de isoleucina y serina en PSM.

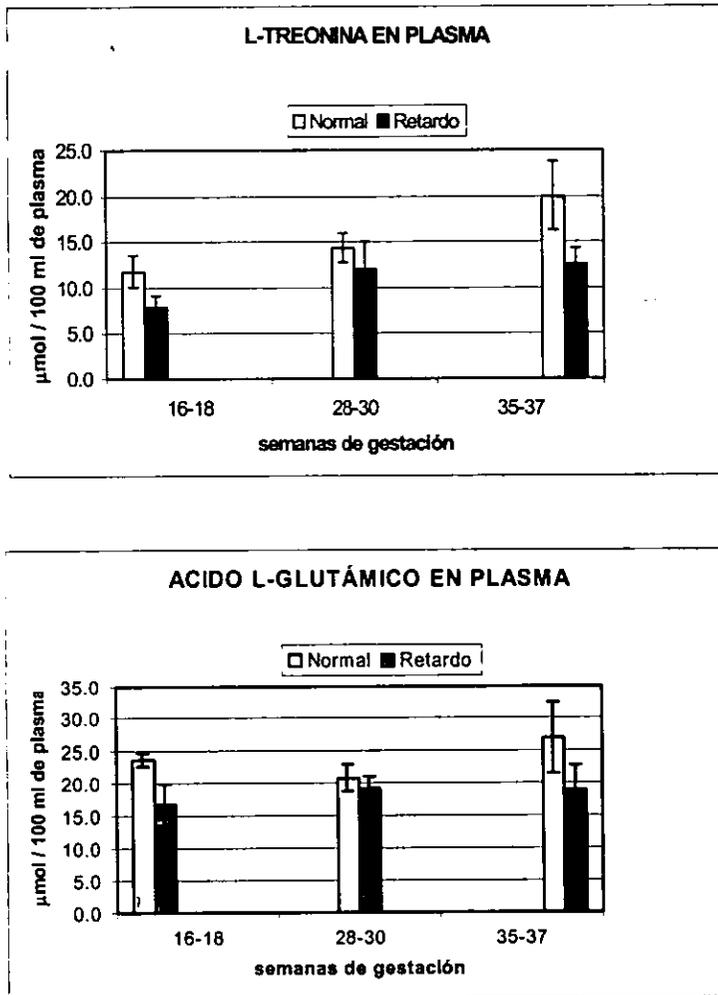


Figura 18. Treonina y ácido glutámico en plasma sanguíneo materno.

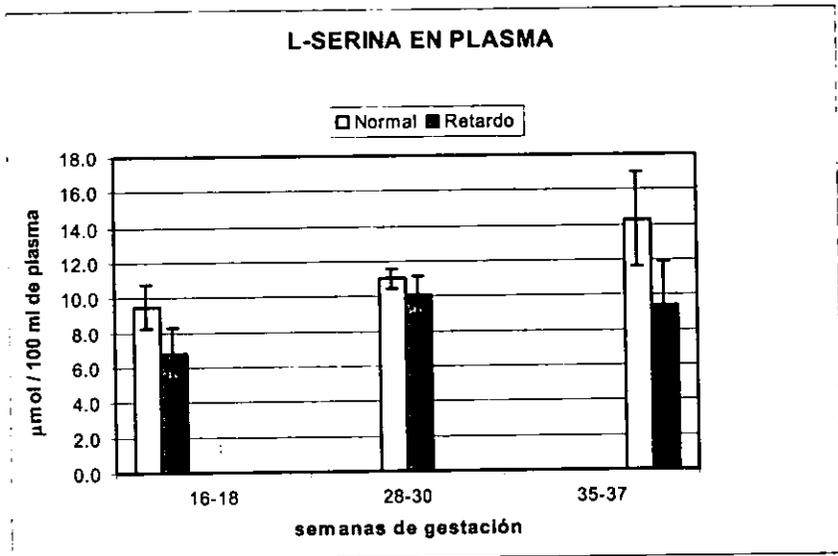
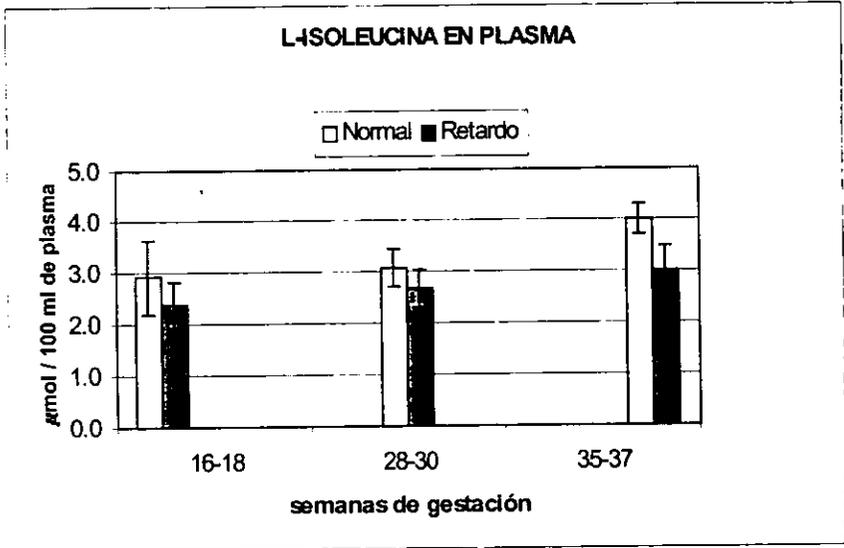


Figura 19. Isoleucina y serina en plasma sanguíneo materno.

En todos los aminoácidos al principio de la gestación, la concentración en LA es mayor que en PSM, y al final la concentración en plasma es mayor que en LA, excepto arginina y ácido aspártico en caso de CIR, y serina tanto en caso de CIR como en caso normal, en los que al principio de la gestación la concentración en LA es igual a la del PSM. Para ejemplificar lo anterior, se muestran en la figura 20 las gráficas de histidina.

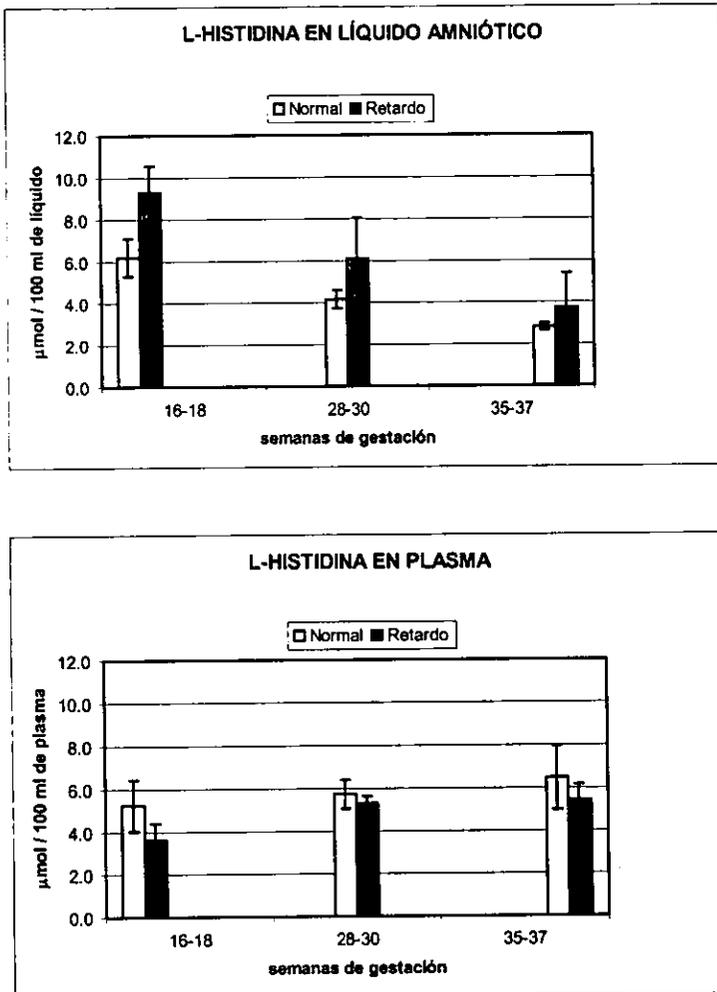


Figura 20. Histidina en líquido amniótico y plasma sanguíneo materno.

Sin embargo, a pesar de todas las tendencias observadas, muchas de las diferencias no son significativas. Al igual que en AA totales, se aplicó la prueba de diferencias entre grupos y se obtuvo lo que se muestra en los cuadros siguientes. En el cuadro 13 aparecen las diferencias entre los casos normales y los casos con CIR y en los cuadros 14 y 15 se muestran las diferencias entre periodos a lo largo del embarazo para los casos normales y con retardo respectivamente.

Cuadro 13. Diferencias significativas entre grupos normales y con CIR (* = al 5%, ** = al 1%, - = no hay diferencia, LA = en líquido amniótico, PSM = en plasma sanguíneo materno).

Diferencias entre grupos*	I vs II		III vs IV		V vs VI	
	LA	PSM	LA	PSM	LA	PSM
ala	**	-	-	-	-	-
arg	*	-	*	-	-	-
asp	-	-	-	-	-	-
fen	**	-	*	-	-	*
gli	-	-	-	-	-	-
glu	-	*	*	-	-	*
his	*	-	-	-	-	-
ile	-	-	-	-	-	*
leu	-	-	-	-	-	-
lis	-	-	-	-	-	**
met	-	-	-	-	-	*
pro	**	-	**	-	-	-
ser	-	-	-	-	-	*
tre	-	*	-	-	-	**
tir	**	-	*	-	-	-
val	-	-	-	-	-	-

* Grupo I: 16-18 semanas de gestación, crecimiento fetal normal; II: 16-18 semanas, CIR; III: 28-30 semanas, crecimiento fetal normal; IV: 28-30 semanas, CIR; V: 35-37 semanas, crecimiento fetal normal; VI: 35-37 semanas, CIR.

Cuadro 14. Diferencias significativas entre grupos normales a lo largo del embarazo.

(* = al 5%, ** = al 1%, - = no hay diferencia, LA = en líquido amniótico, PSM = en plasma sanguíneo materno).

Diferencias entre grupos *	I vs III		I vs V		III vs V	
	LA	PSM	LA	PSM	LA	PSM
ala	**	-	**	-	**	-
arg	-	-	**	-	*	-
asp	-	-	-	-	-	-
fen	-	-	**	**	*	*
gli	-	-	-	-	-	-
glu	-	-	**	-	*	-
his	-	-	**	-	-	-
ile	**	-	**	*	-	*
leu	**	-	**	-	-	-
lis	**	-	**	*	*	**
met	-	-	**	*	*	-
pro	-	-	-	*	-	-
ser	-	-	-	*	-	-
tre	*	-	**	**	-	**
tir	-	-	*	-	-	-
val	**	-	**	-	-	-

* Grupo I: 16-18 semanas de gestación, crecimiento fetal normal; II: 16-18 semanas, CIR; III: 28-30 semanas, crecimiento fetal normal; IV: 28-30 semanas, CIR; V: 35-37 semanas, crecimiento fetal normal; VI: 35-37 semanas, CIR.

Cuadro 15. Diferencias significativas entre grupos con retardo a lo largo del embarazo.

(* = al 5%, ** = al 1%, - = no hay diferencia, LA = en líquido amniótico, PSM = en plasma sanguíneo materno).

Diferencias entre grupos *	II vs IV		II vs VI		IV vs VI	
	LA	PSM	LA	PSM	LA	PSM
ala	**	-	**	-	**	-
arg	-	-	**	-	**	-
asp	-	-	-	-	-	-
fen	**	-	**	-	**	-
gli	-	-	-	-	-	-
glu	-	-	*	-	*	-
his	**	-	**	-	*	-
ile	**	-	**	-	*	-
leu	**	-	**	-	*	-
lis	**	-	**	-	**	-
met	*	-	**	-	-	-
pro	*	-	**	*	**	-
ser	-	-	-	-	-	-
tre	*	*	**	*	-	-
tir	**	-	**	-	*	-
val	**	-	**	-	*	-

* Grupo I: 16-18 semanas de gestación, crecimiento fetal normal; II: 16-18 semanas, CIR; III: 28-30 semanas, crecimiento fetal normal; IV: 28-30 semanas, CIR; V: 35-37 semanas, crecimiento fetal normal; VI: 35-37 semanas, CIR.

Sólo prolina principalmente, arginina, fenilalanina y tirosina en LA resultaron ser posiblemente útiles como indicadores de CIR en los periodos de 16-18 y 28-30 semanas; y alanina e histidina sólo en el primer periodo. Esto se debe al aumento significativo en la concentración de AA en caso de retardo con respecto al caso normal. Sólo uno de los AA anteriores es esencial.

En caso de PSM, sólo ácido glutámico y treonina en el primer y tercer periodos podrían ser indicadores; únicamente en el tercer periodo: fenilalanina, isoleucina, lisina, metionina y serina. Esto se debe a la disminución significativa en su concentración en caso de retardo con respecto al caso normal. Cabe recordar aquí que lo que se busca principalmente son indicadores tempranos.

Por otra parte, hay más AA que sufren cambios significativos en su concentración a lo largo de la gestación, indicando el avance de ésta, en LA: alanina principalmente, fenilalanina, lisina, isoleucina, leucina valina y arginina; en PSM: treonina principalmente tanto en caso normal como en retardo, y fenilalanina e isoleucina sólo en caso normal. Esto se da por la progresiva disminución observada en LA y el progresivo aumento observado en PSM.

La poca variación de los AA plasmáticos a lo largo de la gestación está en concordancia con lo reportado en la literatura (Kalham, 1991; Economides, 1989), al igual que la disminución en el LA. (Kang, 1974; Mesavage, 1985; Moghissi, 1978).

También se ha reportado pobre precisión en los análisis de AA en plasma sanguíneo y LA (Alejandre, 1981; Macrae, 1988; Kalham, 1991); nuestros datos también presentan desviaciones estándar grandes, posiblemente esto se deba a la gran cantidad de compuestos presentes en las muestras, pero también hay que considerar la variabilidad individual, ya que se trata de muestras fisiológicas.

Aunque se han reportado estudios de AA libres en plasma en caso de retardo, no se han hecho conjuntamente mediciones en LA. Se ha encontrado que los AA plasmáticos de madres con CIR se elevan en comparación con el estado normal, pero es muy probable que se trate de mujeres con patologías en la placenta, de manera que el flujo hacia el feto no es óptimo y los AA no pasan de la sangre materna al feto (Cetin, 1996; Economides,

1989). En nuestro caso, es muy probable que no ocurra así, ya que no hay datos sobre patologías en placenta o feto. Aunado a esto, mujeres embarazadas diabéticas tienen niveles elevados de AA y glucosa en sangre, y dan a luz niños hipertróficos. (Horská, 1980; Kalkhoff, 1988). McClain y cols., encontraron niveles reducidos de aminoácidos en plasma de mujeres con fetos CIR. (McClain, 1978).

Esta disminución de AA individuales observada en PSM en caso de CIR es muy interesante y concuerda con lo encontrado para α -aminoácidos totales plasmáticos. Se sabe que en los niños con Kwashiorkor (Cheftel, 1989; Soothill, 1992), hay una notable disminución de proteínas y AA esenciales plasmáticos. Haciendo una relación con nuestros datos, se tiene lo que se muestra en el cuadro 16.

Cuadro 16. Relación promedio de aminoácidos esenciales a no esenciales en líquido amniótico y plasma sanguíneo materno.

Grupo *	LÍQUIDO AMNIÓTICO						PLASMA SANGUÍNEO MATERNO					
	I	II	III	IV	V	VI	I	II	III	IV	V	VI
esenciales / no esenciales	0.74± 0.05	0.64± 0.04	0.56± 0.04	0.52± 0.11	0.57± 0.09	0.49± 0.06	0.59± 0.06	0.58± 0.40	0.59± 0.08	0.58± 0.05	0.68± 0.01	0.61± 0.07
Diferencia significativa (5%)	I vs II		III vs IV		V vs VI		I vs II		III vs IV		V vs VI	
	SI		NO		NO		NO		NO		NO	

*Grupo I: 16-18 semanas de gestación, crecimiento fetal normal; II: 16-18 semanas, CIR; III: 28-30 semanas, crecimiento fetal normal; IV: 28-30 semanas, CIR; V: 35-37 semanas, crecimiento fetal normal; VI: 35-37 semanas, CIR.

Se puede observar que en LA, la relación promedio de aminoácidos esenciales a no esenciales se reduce en caso de CIR, sin embargo, las diferencias no son significativas (según método de Fisher), a excepción del primer periodo, lo cual sugiere a esta relación como posible índice precoz del bienestar fetal. En PSM, aunque no se tienen diferencias significativas, se observa que en el tercer periodo, la diferencia entre la relación promedio de AA esenciales a no esenciales de los casos con CIR, es mayor que en los primeros periodos. La mayor reducción del índice AA esenciales/no esenciales para LA, aunque no significativa en todos los periodos de gestación, sugiere que en la poza total de AA en

LA, los aminoácidos esenciales están más limitados en relación al caso normal. Como ya se mencionó, del total de AA reportados que se encuentran más incrementados en LA (en un 60-100%) en relación al caso normal, son principalmente no esenciales.

Asimismo, hay que considerar que gran parte del total de AA estudiados son glucogénicos (en el catabolismo dan lugar a glucosa), de manera que su reducción en PSM implica alrededor de un 25-30%, sugiriendo que su utilización está incrementada. Esta misma reducción ha sido encontrada en ovejas preñadas con restricciones dietéticas (Lynch, 1985; Rosso, 1990), restricción que también provocó una reducción en los índices de crecimiento fetal.

Hay que tomar en cuenta que el origen de los AA en el LA radica principalmente en la orina fetal, de manera que el aumento en la mayoría de los AA individuales en caso de retardo también puede estar relacionado con la inmadurez del sistema de absorción tubular renal, pero también con un posible catabolismo incrementado de proteínas. Cabe recordar que también se observó un aumento de α -aminoácidos totales en LA de casos con CIR con respecto al estado normal.

Todo lo anterior son signos que podrían indicar desnutrición materna y/o fetal. Con respecto a la madre, si tiene deficiencias nutricionales durante el embarazo, y a sabiendas de que es un periodo en el que el feto extrae ávida y continuamente de la sangre materna los elementos nutricios esenciales para el rápido crecimiento, una posible proteólisis de las reservas musculares maternas se enmascararía por la rápida utilización de AA glucogénicos (producción de glucosa no sólo para la madre, sino también para el feto), y el rápido transporte hacia la placenta. Si la dieta es inadecuada y las reservas maternas son pocas, sería lógico pensar que los nutrimentos en la sangre materna se encuentran más agotados que en una madre con reservas apropiadas.

Mas aún, si hay menos AA en la sangre materna, también el feto sufre limitaciones en cuanto a substratos, así que ésta puede ser una razón y también un indicador para el retraso en el crecimiento fetal que se presenta.

Cabe mencionar que es un hecho normal y bien conocido el control homeostático de los componentes de la sangre, de manera que éstos se encuentran en niveles más o menos

estables en estado de salud normal. Se puede pensar que la poca variación a lo largo del embarazo de los AA plasmáticos se debe a estos mecanismos.

En lo que respecta al feto, si éste se encuentra limitado en cuanto a sustratos en general, es posible que un retraso en el crecimiento sea una adaptación a ello, y que por tanto el índice de catabolismo de proteínas se incremente para la provisión de energía, sugerido por el aumento en la cantidad de AA libres en LA de retardo, sacrificando la síntesis de tejidos indicado por la presencia de CIR. Se ha observado en ratas preñadas sometidas a limitaciones dietéticas tanto a largo como a corto plazo, que el incremento de proteínas en los órganos fetales disminuye en comparación con lo observado en ratas bien alimentadas (Milley, 1989).

Además, gran parte de los AA incrementados en el LA son AA no esenciales, hecho que sugiere que otro factor posible en el menoscabo del crecimiento fetal es la mayor limitación en la cantidad de AA esenciales disponible para la síntesis de tejidos.

La progresiva disminución en la poza de AA libres a lo largo de la gestación puede deberse al aumento en su volumen, pero dado que también cumple una función nutritiva para el feto que lo traga, y dado que el índice de crecimiento fetal en el segundo y tercer periodos es máximo, también puede deberse a que el feto utiliza esta poza de AA para integrarlos a su masa corporal. En caso de CIR, si no hay crecimiento, no hay incorporación de estos AA y por ello se elevan en comparación al estado normal, el hecho de que no los incorpore, también puede deberse, de nuevo a la disminución de AA esenciales.

Si el análisis de nutrimentos en el LA puede ser usado como una herramienta para la detección del estado de nutrición materna y fetal, en conjunción con el PSM, su potencial para la detección de anomalías causadas principalmente por mal nutrición, como es el caso de CIR, se expandiría. Aunque los datos presentados no son concluyentes, si son sugerentes. El traslape entre el estado normal y el retardo es considerable, pero esto también se debe a que el número de muestras analizadas por grupo fue pequeña ($n=3$), ya que eran las que se tenían disponibles, además hay que considerar la variabilidad individual. Entonces, valdría la pena hacer estudios longitudinales pero por cuestiones

éticas esto no es posible. La extracción de LA se dificulta por el riesgo que implica para el feto, en cambio, la obtención de PSM es accesible y prácticamente no implica riesgos. También, un estudio con muestras mayores quizá podría hacer las diferencias más significativas. Así pues, es probable que el estudio conjunto del LA y PSM sí tengan un valor pronosticador en la evaluación bioquímica del bienestar del feto y de la madre embarazada, y aún más si se tienen datos antropométricos.

3. EVALUACIÓN NUTRICIONAL

Los resultados de la evaluación nutricional practicada en el Instituto Nacional de Perinatología se muestran en el cuadro 17.

Cuadro 17. Resultados de la evaluación nutricional.

Mujer	Grupo *	CIR	Edad gestacional exacta	Talla (cm)	Peso esperado (kg.)	Peso real (kg.)	Juicio	Adecuación **	Promedio de adecuación
1	I	No	18.1	1.70	69	67	Normal	97.10	
2	I	No	15.6	1.59	60	63	Normal	103.9	100.87
3	I	No	18.2	1.63	64	65	Normal	101.6	
4	II	Si	16.5	1.61	62	66	Sobrepeso	106.1	
5	II	Si	16.5	1.55	58	54	Normal	93.0	98.77
6	II	Si	18.4	1.64	65	63	Normal	97.2	
7	III	No	29.1	1.61	65	64	Normal	98.0	
8	III	No	31.0	1.68	71	73	Normal	103.0	98.87
9	III	No	31.0	1.55	62	59	Normal	95.6	
10	IV	Si	29.5	1.59	64	57	Bajo peso	89.0	
11	IV	Si	28.5	1.62	66	63	Normal	95.5	92.77
12	IV	Si	29.0	1.65	68	64	Normal	93.8	

Cuadro 17. (continuación).

Mujer	Grupo *	CIR	Edad gestacional exacta	Talla (cm)	Peso esperado (kg.)	Peso real (kg.)	Juicio	Adecuación **	Promedio de adecuación
13	V	No	36.0	1.63	69	70	Normal	102.0	
14	V	No	37.0	1.59	66	65	Normal	98.5	101.27
15	V	No	35.0	1.69	73	75	Normal	103.3	
16	VI	Si	37.2	1.70	74	78	Sobrepeso	105.5	
17	VI	Si	35.0	1.60	66	63	Normal	95.2	97.93
18	VI	Si	37.0	1.66	71	66	Normal	93.1	

** Adecuación = (peso real / peso esperado) x 100

*Grupo I: 16-18 semanas de gestación, crecimiento fetal normal; II: 16-18 semanas, CIR; III: 28-30 semanas, crecimiento fetal normal; IV: 28-30 semanas, CIR; V: 35-37 semanas, crecimiento fetal normal; VI: 35-37 semanas, CIR.

De acuerdo a Arroyo, la adecuación al peso < del 90 % y > del 105 % conlleva a una evaluación materna exhaustiva, y consumo controlado de alimentos, e implica la probabilidad de tener un producto hipotrófico o hipertrófico respectivamente. Cabe mencionar que Zubirán (1990), considera el sobrepeso con una adecuación del 110%.

Se esperaría, por los antecedentes al respecto, que la adecuación del peso para la talla y edad gestacional de las madres con fetos CIR fuera menor del 90 %, sin embargo no es así, a excepción de un solo caso (mujer 10).

Sin embargo, cabe notar que en los grupos con retraso, la adecuación promedio es ligera pero no significativamente menor a los grupos normales, así que, aunque estrictamente el juicio sería de un caso normal, hay una disminución en el peso materno y en la manifestación total del potencial intrínseco del crecimiento fetal.

Aunque se conoce poco relativamente sobre la privación de nutrimentos en un grado moderado en humanos, varios autores (Harding, 1995; Rosso, 1990; Senterre, 1989.) han observado que se requieren cambios extremos en la nutrición materna para ver cambios regularmente considerables en el feto, y que sólo una disminución, no únicamente de proteínas sino también de energéticos, podría resultar en retardo de crecimiento fetal. Ellos han observado que en una rata previamente bien nutrida, con una restricción dietética del 24% durante toda la gestación, resulta en una ganancia de peso ligeramente inferior a lo esperado que no afecta el crecimiento fetal; pero también se dan otros casos

en que la restricción de alimentos en menos de la mitad del embarazo reduce el peso fetal, aún cuando la ganancia de peso es normal.

Las observaciones en humanos de los autores mencionados, han indicado que si una madre de peso y altura promedio tiene un peso menor al deseable en un grado muy pequeño, resulta en una pequeña pero significativa disminución en el peso al nacer (del orden de 90 g).

Por lo tanto, todo lo anterior no quiere decir que la nutrición no regula el crecimiento fetal, puesto que hay extensas pruebas sobre ello. Como se mencionó, las madres con CIR tienen una adecuación menor a los casos normales. Una alternativa probable es que la medida del peso en el embarazo, *per se*, no es una medida apropiada del bienestar fetal, si se considera aisladamente.

No hay que olvidar que las madres estudiadas no presentan signos de patologías que se puedan relacionar al CIR registrado, y que dado el estado socioeconómico en general de las mujeres, pueden existir factores que se relacionan con la nutrición: escolaridad, ingresos y ocupación no óptimos en su totalidad para la selección adecuada de alimentos. Así, esto parece sugerir que la desnutrición fetal puede derivar de deficiencias, excesos o desbalances nutricios regularmente intensos. Esto es consistente si se considera que la alimentación es importante a lo largo de toda la vida, y si se trata del embarazo, esta importancia se acentúa.

Entonces, es muy recomendable evaluar el estado nutricional en conjunto: las medidas corporales y los análisis bioquímicos, y aunar a todo esto, si es posible, más datos que respalden las observaciones obtenidas, como pueden ser encuestas dietéticas. De nuevo, lo ideal sería un estudio con tamaños de muestra más grandes, que pudieran arrojar datos más confiables.

No está de más decir que la evaluación temprana y prevención de las consecuencias de la desnutrición es importante, pues constituye una inversión e indirectamente un estímulo para el mejoramiento dietético. En el caso del embarazo, lo anterior se acentúa, dado que puede ofrecer bases para las normas no sólo en la práctica de alimentos y nutrición, sino en la práctica médica y de salubridad.

VII. CONCLUSIONES

- Se confirma que a lo largo del embarazo, la concentración plasmática de aminoácidos libres se mantiene relativamente constante.
- Se confirma que a lo largo del embarazo, la concentración de aminoácidos libres en líquido amniótico disminuye progresivamente, en conjunción con el crecimiento fetal.
- En los casos con retardo, ocurre una disminución en la concentración de aminoácidos libres totales en plasma sanguíneo materno y un aumento en la concentración de aminoácidos libres totales en líquido amniótico, comparado con los casos normales, en los 3 periodos de crecimiento estudiados.
- En los casos con retardo, ocurre un aumento en la concentración de todos los aminoácidos individuales estudiados en líquido amniótico, excepto treonina, isoleucina, ácido aspártico, serina, metionina y glicina, y una disminución en la concentración de todos los aminoácidos individuales estudiados en plasma sanguíneo materno, en los 3 periodos de crecimiento estudiados.
- Los signos anteriores se sugieren como posibles índices de mala nutrición y como causa del retraso en el crecimiento fetal.
- La concentración de α -aminoácidos libres totales en plasma, parece ser el mejor indicador del estado de nutrición materno que su concentración en líquido amniótico, ya que mostró diferencias significativas con respecto a los casos normales, tanto al principio como al final de la gestación.

- Las concentraciones de arginina, fenilalanina, tirosina, prolina, alanina, e histidina en líquido amniótico, resultaron ser posibles indicadores del bienestar fetal, ya que mostraron en los casos con retardo un aumento significativo con respecto a los casos normales, incluyendo el principio de la gestación.
- Ningún aminoácido en líquido amniótico mostró diferencias significativas en concentración entre el estado normal y el retardado al final de la gestación.
- Solo las concentraciones de ácido glutámico y treonina en plasma sanguíneo materno resultaron ser posibles indicadores del bienestar materno-fetal, pues mostraron en los casos con retardo una disminución significativa con respecto a los casos normales, incluyendo el principio de la gestación.
- Hay más aminoácidos en plasma sanguíneo materno cuyas concentraciones mostraron diferencias significativas entre el estado normal y el retardado al final de la gestación, como son: fenilalanina, isoleucina, lisina, metionina y serina.
- Hay correlación aceptable entre los datos de aminoácidos totales obtenidos por reacción con ninhidrina, y los datos de la suma de aminoácidos individuales
- La relación de aminoácidos esenciales a no esenciales en líquido amniótico resultó ser un posible indicador del bienestar fetal únicamente en el primer periodo de gestación, ya que se observó una disminución significativa de este índice en los casos con retardo comparado con los casos normales.
- La relación de aminoácidos esenciales a no esenciales en plasma sanguíneo materno no presenta diferencias significativas entre los casos normales y con retardo.

- La medición del peso materno como evaluación del estado de nutrición se enriquece con análisis bioquímicos.
- Es evidente que la nutrición durante el embarazo es especialmente importante para un buen resultado de éste y para el desarrollo normal del feto.

VIII. ANEXOS

A. TÉCNICAS EXPERIMENTALES

EXTRACCIÓN DE AMINOÁCIDOS LIBRES (Alejandre, 1981; Lucas, 1988)

Material.

Columna de vidrio 37.7 cm x 1 cm con fondo de vidrio poroso.

Centrífuga Dynac (Clay Adams).

Tubos para centrifuga de vidrio de 15 ml, Pyrex.

Reactivos.

Ácido clorhídrico 0.02 N (J. T. Baker).

Ácido pícrico al 1% en agua (Baker).

Resina de intercambio iónico Dowex Ag 2-X8 malla 200-400 (Bio Rad Lab.).

Procedimiento.

1. Se descongela la muestra a 30°C y se homogeneiza perfectamente.
2. Se lleva 1 ml de muestra a un tubo de centrifuga y se adicionan 2 ml de ácido pícrico al 1%.
3. Centrifugar a 4000 r.p.m. por 30 minutos.
4. El sobrenadante se pasa por una columna de vidrio que contiene 1 cm de altura de resina de intercambio iónico (0.5g) para eliminar el ácido pícrico.
5. Lavar 4 veces el tubo de centrifuga y 10 veces la columna con 0.5 ml de HCl 0.02 N.
6. Se recibe el líquido translúcido en un matraz aforado de 10 ml y se afora con HCl 0.02 N.
7. Congelar en un vial seco, limpio y etiquetado

CUANTIFICACIÓN DE α -AMINOÁCIDOS LIBRES TOTALES (Lee, 1966; Holme, 1987)

Material.

Espectrofotómetro mono haz GBC UV-visible mod. 911 A, con celdas.

Reactivos.

Estándar de L-alanina 0.05 $\mu\text{mol/ml}$.

Ácido clorhídrico 0.02 N (J.T.Baker).

Solución de ninhidrina al 10% (Sigma Chem, Co.)

Procedimiento.

1. Se prepara una curva patrón con concentraciones de alanina de 0.05 a 0.2 $\mu\text{mol/ml}$, diluidas en HCl 0.02 N. El volumen final de reacción será de 2 ml.
2. Para el caso de las muestras, se ensayan 0.8 ml del extracto directo.
3. Se adiciona 0.5 ml de solución de ninhidrina.
4. Se colocan los tubos en un baño de agua a ebullición (94-95°C) por 15 minutos.
5. Se enfrían los tubos con agua corriente y se procede a leer a 570 nm con un blanco de HCl 0.02 N, dentro de un espacio de tiempo no mayor a una hora.

ANÁLISIS DE AMINOÁCIDOS LIBRES POR AUTOANALIZADOR DE ALTA RESOLUCIÓN (Alejandro, 1981; Lynch, 1985; Manjarrez, 1988; Manual of Beckman, 1987)

Material.

Autoanalizador de aminoácidos de alta resolución (System 6300 High-Performance Amino Acid Analyzer, Beckman Instruments, Inc.).

Adaptador para filtración en jeringa Millipore (Millipore Corporation Bedford).

Membranas millipore tipo HA 0.22 μm .

Reactivos.

Amortiguador comercial de dilución de muestra pH 2.0 (Beckman Instruments, Inc.).

Amortiguadores comerciales de elución (Beckman Instruments, Inc.)

- pH 3.00 agua 97.6%, citrato de sodio 1.7%, HCl 0.7%
- pH 4.30 agua 98.0%, citrato de sodio 1.7%, HCl 0.3%
- pH 6.30 agua 93.0%, citrato de sodio 1.9%, NaCl 5.0%, fenol 0.1%

Estándar de aminoácidos (Sigma Chem. Co.).

COLLECTION	DATE	TIME	LOC	TYPE	ANALYSIS	TIME	DATE
01146117	4	1	1	Grain	CANONICAL/STANDARD	16:05:37	1 JUN 1998
METHOD	ADAMS				CANONICAL/STANDARD		
ANALYSIS	DATE	01146117	4	1	2	Grain	CANONICAL/STANDARD
METHOD	ADAMS						CANONICAL/STANDARD
REPORT	DATE	01146117	4	1	1	Grain	CANONICAL/STANDARD
METHOD	ADAMS						CANONICAL/STANDARD

STATES 1

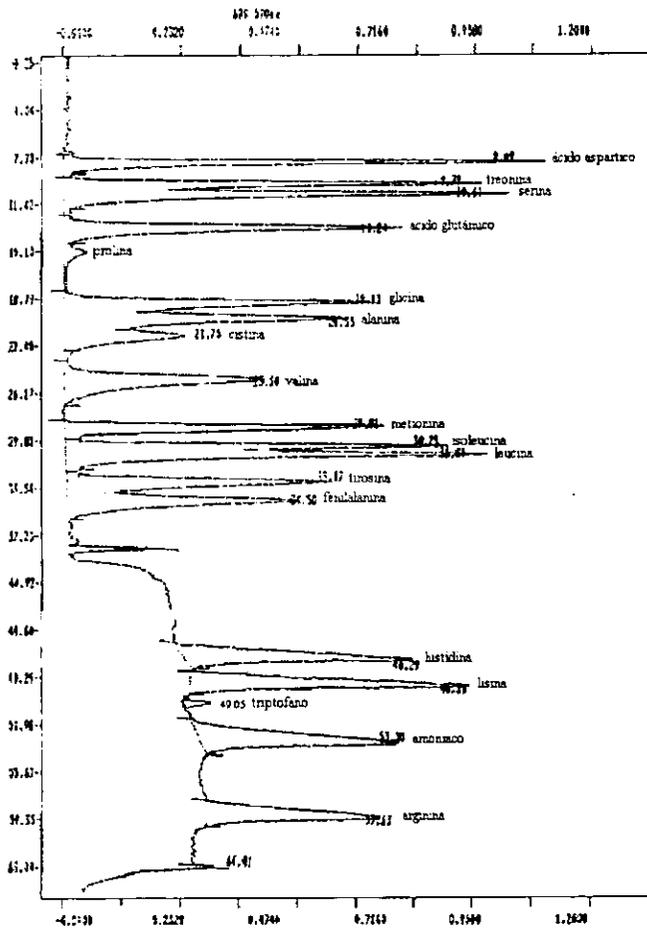


Figura 21. Estándar de aminoácidos

COLLECTING	DATA	01132619	A	I	I	Drig	C:\VOL\UNIVERSITY	TIME	13:26:19	DATE	1 JUN 1998
REFNO	AZRES						C:\VOL\UNIVERSITY				
ANALYSIS	DATA	01132619	A	I	I	Drig	C:\VOL\UNIVERSITY	ANALYSIS	13:31:01	18 JUN 1998	
REFNO	AUTIAS						C:\VOL\UNIVERSITY	REPRES	13:47:07	18 JUN 1998	

(Data Files Used)

SYSTEM 1

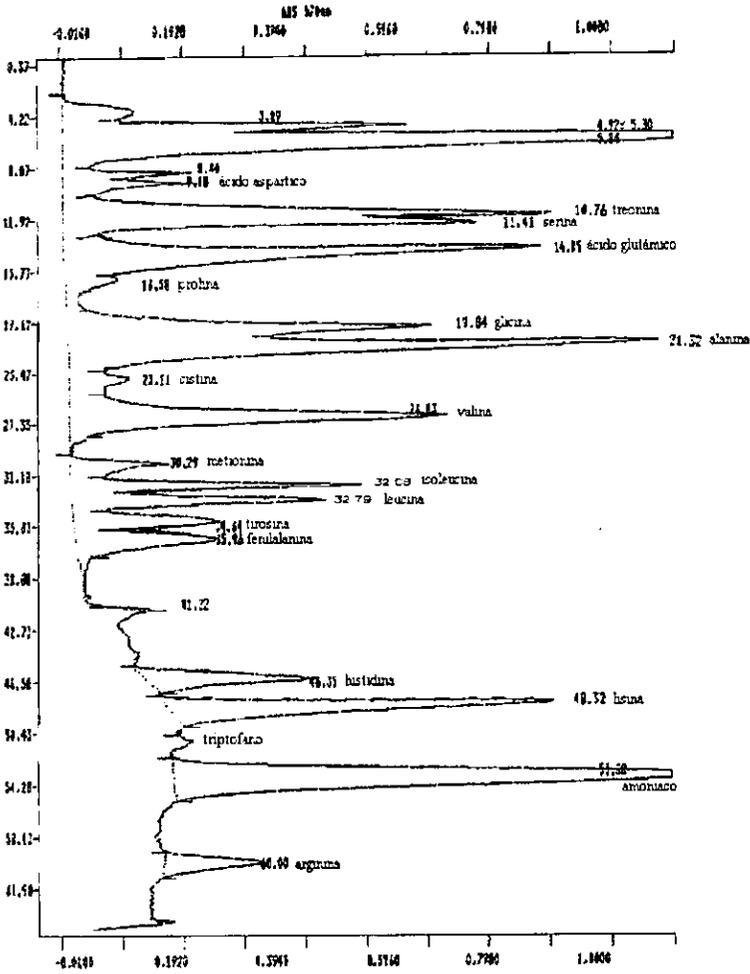


Figura 22. Muestra de líquido amniótico.

NAME DANIEL ROY TYPE DIABETICO
 COLLECTION DATE 27/02/73 A 1 1 City C/VALLEVERDE/1474
 METHOD 44262 C/VALLEVERDE/1474

TIME DATE
 ANALYSIS 10:20:24 29 MAY 1978
 REPORT 12:23:22 31 JUN 1978

SYSTEM 1

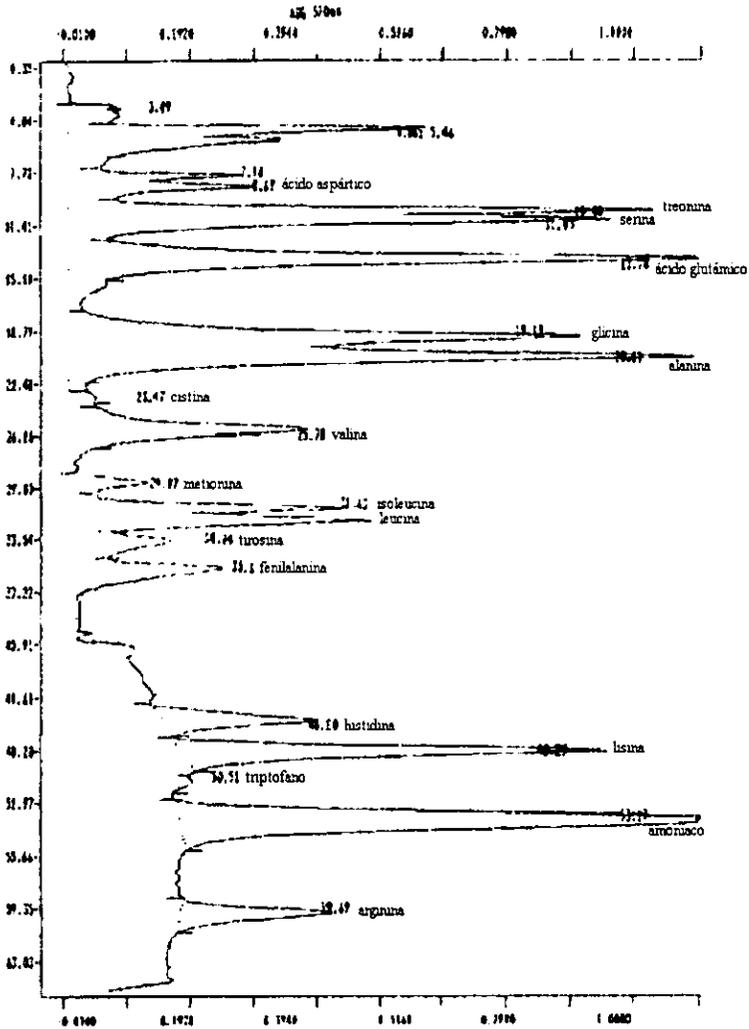


Figura 23. Muestra de plasma sanguíneo materno.

B. PESO ESPERADO PARA LA TALLA Y EDAD GESTACIONAL (P/T y EG). (Arroyo, 1985).

Talla (cm)	A (kg)	Edad gestacional EG (semanas)	B (kg)
139	42.4	15	3.9
140	43.1	16	4.1
141	43.8	17	4.4
142	44.5	18	4.6
143	45.2	19	4.9
144	45.9	20	5.2
145	46.6	21	5.4
146	47.3	22	5.7
147	48.0	23	5.9
148	48.7	24	6.2
149	49.4	25	6.4
150	50.1	26	6.7
151	50.9	27	7.0
152	51.6	28	7.2
153	52.3	29	7.5
154	53.0	30	7.7
155	53.7	31	8.0
156	54.4	32	8.2
157	55.1	33	8.5
158	55.8	34	8.8
159	56.5	35	9.0
160	57.2	36	9.3
161	57.9	37	9.5
162	58.6	38	9.8
163	59.3	39	10.1
164	60.0	40	10.3
165	60.7	41	10.6
166	61.4	42	10.8
167	62.2		
168	62.9		
169	63.9		
170	64.3		

Peso esperado (kg) = A + B , o bien con esta fórmula:

$(0.706 \times \text{talla en cm}) + (0.258 \times \text{EG en semanas} - 55.742) = \text{peso esperado en Kg.}$

Porcentaje peso/talla y EG = $(\text{peso real/peso esperado}) \times 100.$

Crterios:

% P/T y EG	90-105 %	peso normal
	< 90 %	bajo peso
	> 105 %	sobrepeso

C. RESULTADOS DE LA CUANTIFICACIÓN DE AMINOÁCIDOS LIBRES EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO Y LÍQUIDO

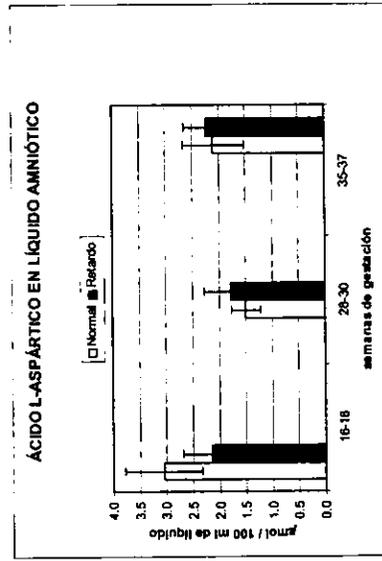
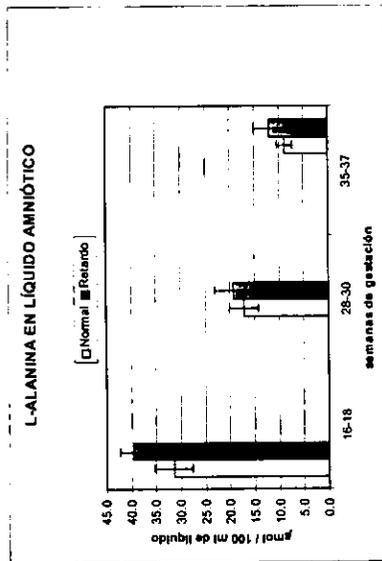
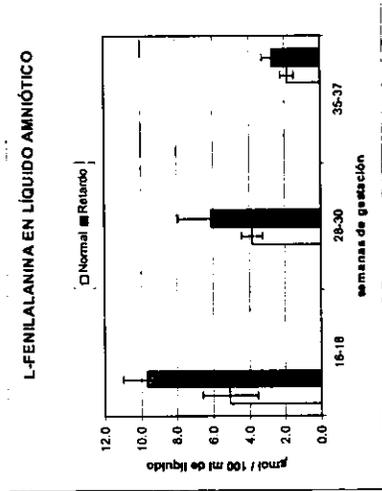
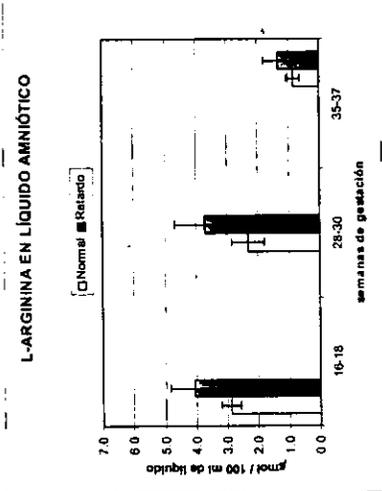
Valores promedio y desviación estándar de AA en PSM y LA en $\mu\text{mol}/100\text{ ml}$ muestra.

GRUPO*	LÍQUIDO AMNIÓTICO						PLASMA SANGUÍNEO MATERNO					
	I	II	III	IV	V	VI	I	II	III	IV	V	VI
ala	31.42 ± 3.77	39.52 ± 2.66	17.16 ± 2.91	19.34 ± 3.62	8.80 ± 1.52	11.89 ± 3.15	20.45 ± 4.52	18.03 ± 2.40	26.15 ± 3.13	19.84 ± 1.48	25.54 ± 5.25	20.62 ± 2.54
arg	2.88 ± 0.31	4.07 ± 0.75	2.32 ± 0.55	3.71 ± 1.10	0.84 ± 0.21	1.34 ± 0.45	5.48 ± 0.81	4.12 ± 0.08	4.13 ± 1.23	3.11 ± 1.30	4.43 ± 1.93	4.20 ± 0.20
asp	3.05 ± 0.72	2.14 ± 0.35	1.50 ± 0.27	1.78 ± 0.50	2.10 ± 0.57	2.24 ± 0.40	2.45 ± 0.79	2.17 ± 0.49	2.38 ± 0.48	1.84 ± 0.28	2.86 ± 0.51	2.04 ± 0.62
fen	5.08 ± 1.51	9.66 ± 1.35	3.83 ± 0.62	6.08 ± 1.83	1.85 ± 0.37	2.73 ± 0.53	4.43 ± 1.17	3.93 ± 0.78	5.30 ± 0.62	4.40 ± 0.78	7.09 ± 1.23	5.28 ± 0.77
gli	11.45 ± 3.54	14.87 ± 3.69	17.65 ± 2.89	15.24 ± 2.40	9.56 ± 2.49	12.49 ± 1.84	9.39 ± 2.71	7.79 ± 0.83	14.42 ± 2.75	13.00 ± 2.71	14.89 ± 4.12	10.57 ± 2.01
glu	21.34 ± 0.91	25.63 ± 6.02	17.52 ± 4.40	25.55 ± 3.76	10.05 ± 2.20	15.24 ± 4.58	23.68 ± 1.07	16.71 ± 3.25	20.80 ± 2.13	19.20 ± 1.91	26.84 ± 5.51	18.87 ± 4.07
his	6.19 ± 0.90	9.31 ± 1.29	4.17 ± 0.44	6.11 ± 1.99	2.82 ± 0.18	3.73 ± 1.66	5.23 ± 1.19	3.64 ± 0.74	5.72 ± 0.68	5.30 ± 0.30	6.48 ± 1.50	5.42 ± 0.73
ile	3.37 ± 0.74	2.80 ± 0.38	1.78 ± 0.20	1.55 ± 0.55	1.08 ± 0.23	0.77 ± 0.16	2.91 ± 0.72	2.38 ± 0.45	3.08 ± 0.36	2.66 ± 0.36	4.00 ± 0.28	2.99 ± 0.50
leu	6.88 ± 2.28	9.04 ± 1.52	3.07 ± 0.54	5.00 ± 1.25	2.08 ± 0.18	2.24 ± 0.36	5.95 ± 1.66	4.94 ± 0.77	6.99 ± 1.15	5.43 ± 0.45	9.24 ± 1.58	7.63 ± 2.52
lis	22.76 ± 2.69	26.33 ± 2.95	15.07 ± 2.89	18.51 ± 5.64	7.88 ± 1.55	9.30 ± 2.10	14.34 ± 3.26	10.20 ± 2.43	12.80 ± 0.67	12.05 ± 0.76	19.51 ± 3.54	12.65 ± 2.21
met	2.69 ± 0.99	2.97 ± 0.59	2.15 ± 0.41	1.86 ± 0.31	0.92 ± 0.21	1.46 ± 0.32	1.49 ± 0.44	0.91 ± 0.25	1.64 ± 0.21	1.43 ± 0.54	2.32 ± 0.58	1.44 ± 0.08
pro	8.94 ± 0.46	23.45 ± 4.69	8.34 ± 1.38	17.79 ± 3.73	4.72 ± 1.82	7.55 ± 1.89	7.64 ± 2.73	5.28 ± 1.81	9.89 ± 2.20	8.46 ± 1.29	11.55 ± 2.97	11.06 ± 1.45
ser	8.76 ± 2.29	6.72 ± 1.35	8.04 ± 0.17	9.60 ± 2.72	4.94 ± 0.48	6.18 ± 0.99	9.50 ± 1.26	6.83 ± 1.49	11.01 ± 0.55	10.08 ± 1.07	14.31 ± 2.71	9.36 ± 2.58
tir	4.15 ± 1.51	8.66 ± 0.89	3.04 ± 0.54	5.25 ± 1.53	2.05 ± 0.25	3.04 ± 0.57	4.42 ± 1.25	3.63 ± 0.92	4.66 ± 0.77	3.82 ± 0.82	6.09 ± 1.29	4.86 ± 0.86
tre	16.25 ± 2.94	16.44 ± 3.09	11.48 ± 1.01	11.49 ± 2.02	8.48 ± 0.83	9.14 ± 1.34	11.82 ± 1.74	7.87 ± 1.29	14.34 ± 1.59	12.01 ± 2.99	19.99 ± 3.77	12.58 ± 1.72
val	14.77 ± 3.25	19.23 ± 4.96	7.27 ± 1.69	10.13 ± 4.68	3.48 ± 0.55	5.09 ± 1.36	12.54 ± 1.88	10.22 ± 1.89	14.33 ± 2.43	12.18 ± 1.22	14.61 ± 1.96	11.49 ± 1.85

*Grupo I: 16-18 semanas de gestación, crecimiento fetal normal, II: 16-18 semanas, CIR, III: 28-30 semanas, crecimiento fetal normal, IV: 28-30 semanas, CIR, V: 35-37 semanas, crecimiento fetal normal, VI: 35-37 semanas, CIR

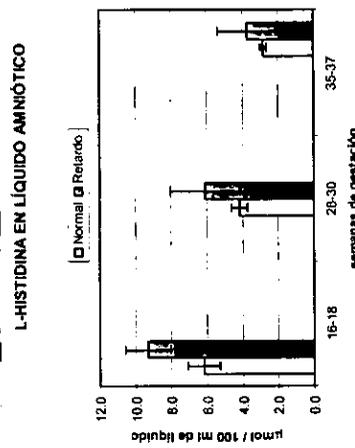
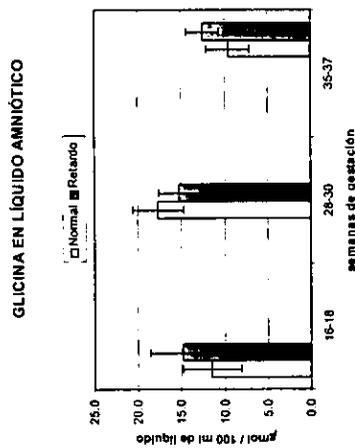
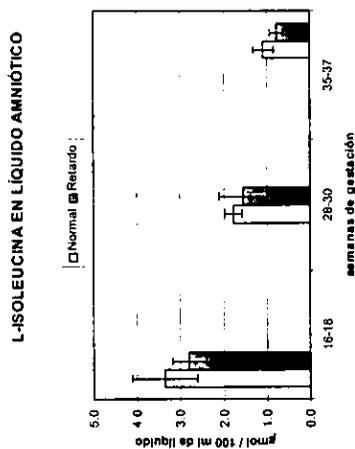
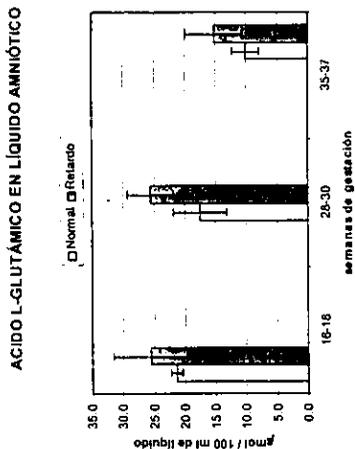
D. GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO Y LÍQUIDO AMNIÓTICO

GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN LÍQUIDO AMNIÓTICO.



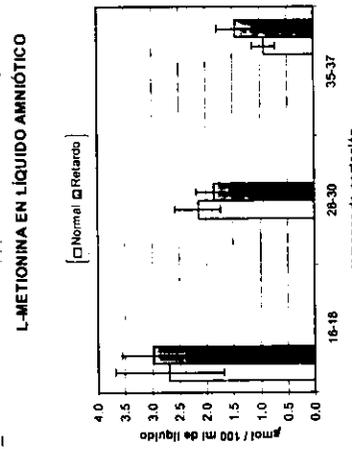
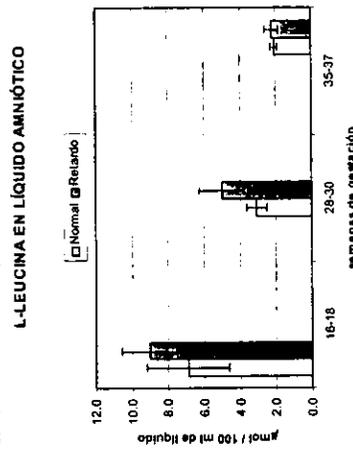
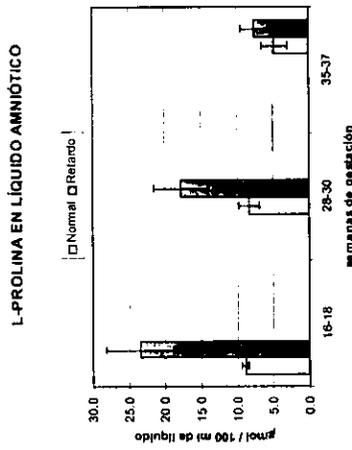
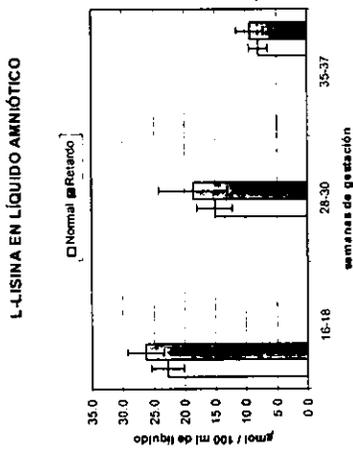
D. GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO Y LÍQUIDO AMNIÓTICO. (Continuación).

GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN LÍQUIDO AMNIÓTICO.



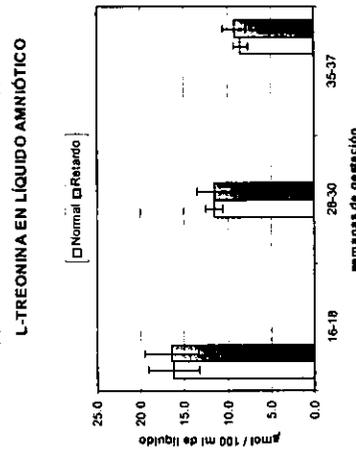
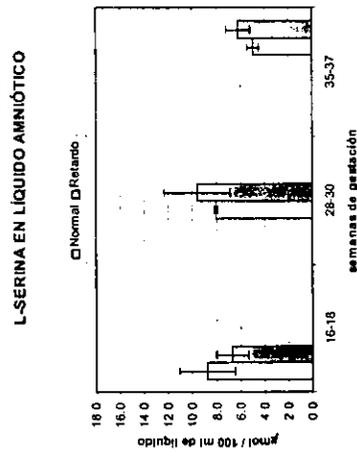
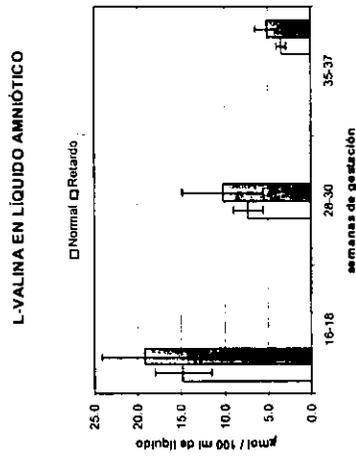
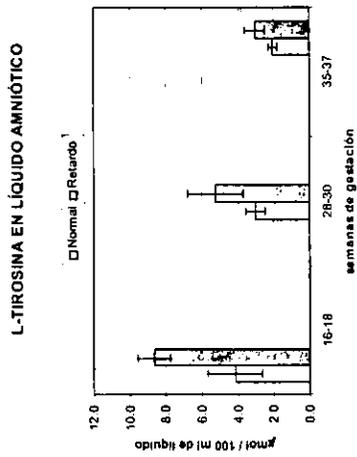
D. GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO Y LÍQUIDO AMNIÓTICO. (Continuación).

GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN LÍQUIDO AMNIÓTICO.



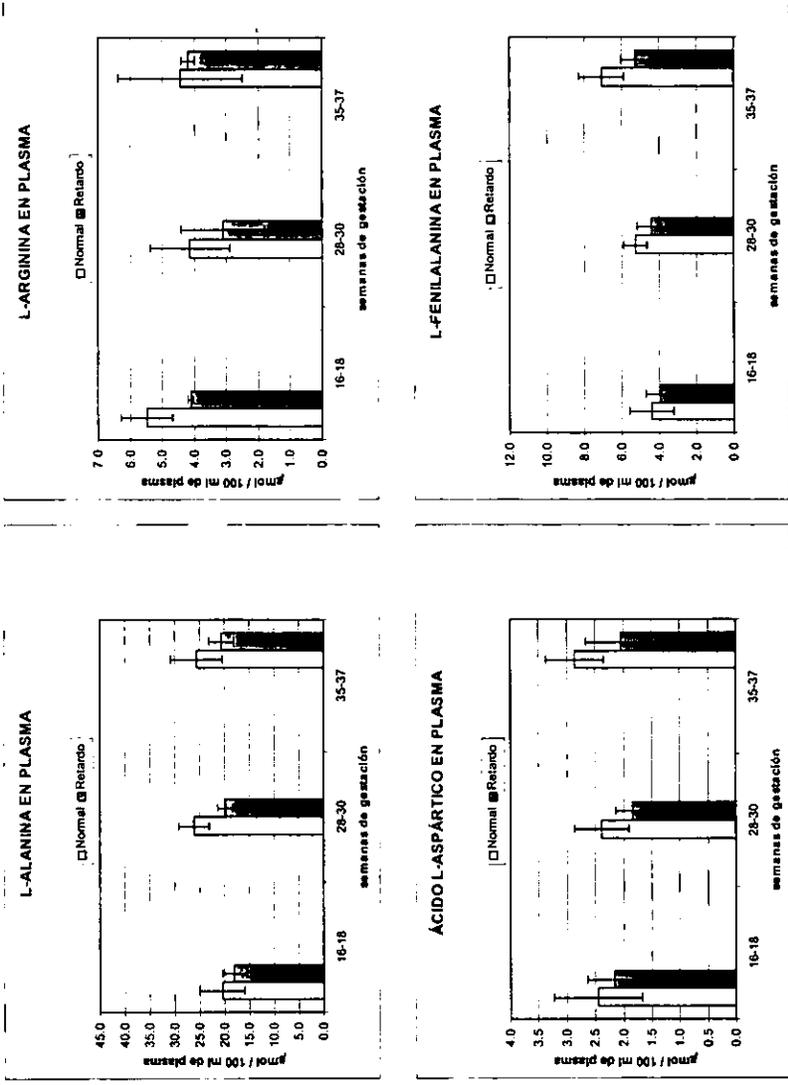
D. GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO Y LÍQUIDO AMNIÓTICO. (Continuación).

GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN LÍQUIDO AMNIÓTICO.



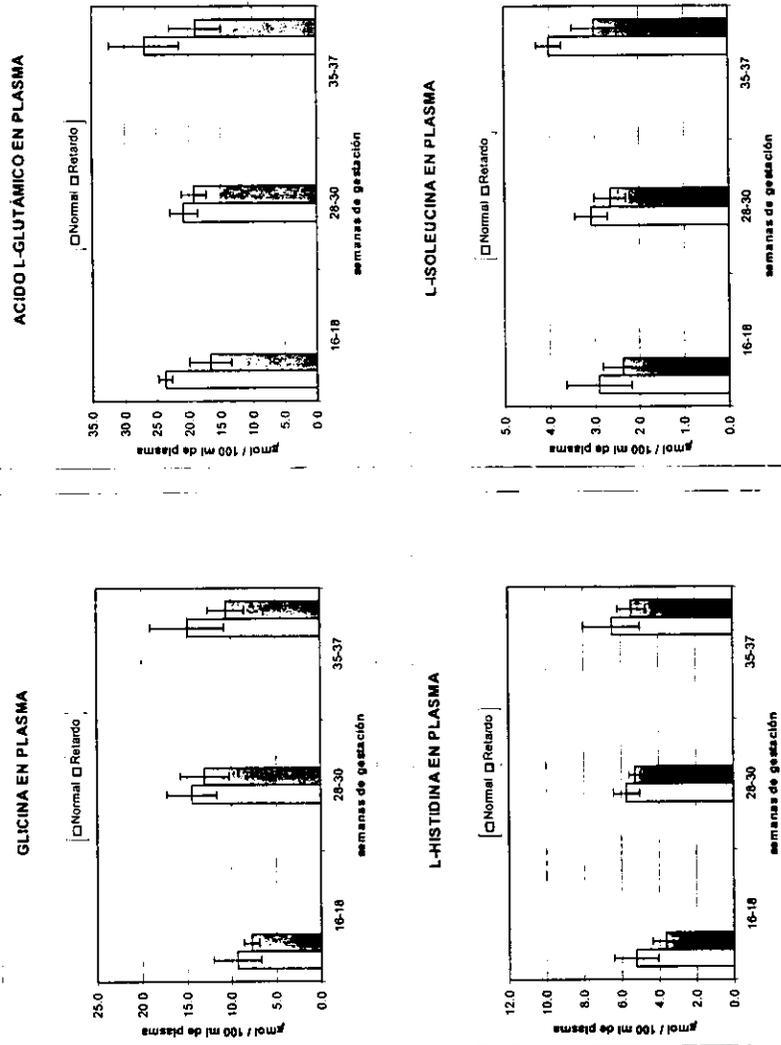
D. GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO Y LÍQUIDO AMNIÓTICO. (Continuación).

GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO.



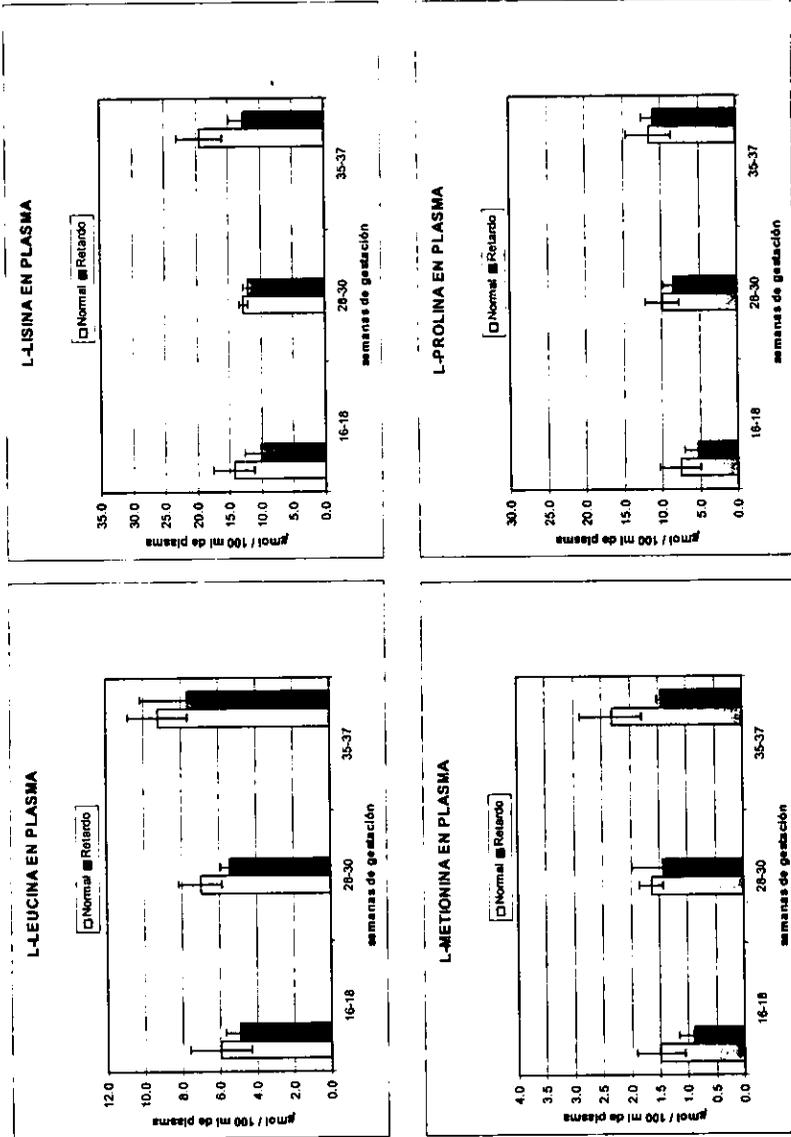
D. GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO Y LÍQUIDO AMNIÓTICO. (Continuación).

GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO.



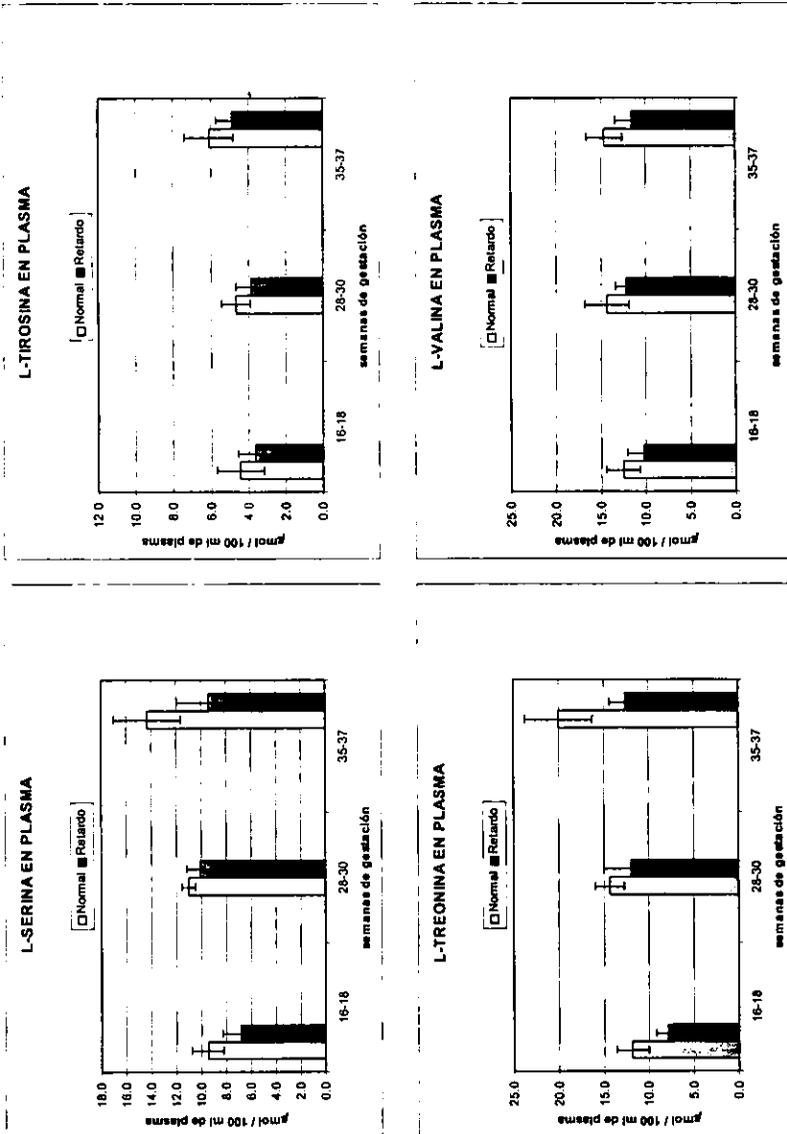
D. GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO Y LÍQUIDO AMNIÓTICO. (Continuación).

GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO.



D. GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO Y LÍQUIDO AMNIÓTICO. (Continuación).

GRÁFICAS DE AMINOÁCIDOS EN PLASMA SANGUÍNEO MATERNO.



IX. BIBLIOGRAFÍA

- Adam,A.J. Amino acid metabolism in the pregnant woman and fetus. In Human Growth. Principles and perinatal growth. Falkner,J.M., editor. Bailliere Tindall. Vol. 1; pp. 415-419,488-492. New York, 1978.
- Alejandro,I., Benítez,S., Cuéllar,A., Guízar-Vázquez,J., Frenk,S: La concentración plasmática de aminoácidos libres en niños normales. Gac.Med.Mex. 1981; 117:58-61.
- Arroyo,P., Casanueva,E., Reynoso,M. Peso esperado para la talla y la edad gestacional. Tablas de referencia. Gynecol.Obstet.Mex. 1985; 53: 227-231.
- Badui,D.S. Química de los alimentos. Alhambra Mexicana.3ª edic. pág. 125-132. México, D.F., 1993.
- Barker,J.P., Gluckman,P.D., Godfrey,K.M., Harding,J.E., Owens,J.A. Robinsob,J.S. Fetal nutrition and cardiovascular disease. The Lancet. 1993;34:938-940.
- Barret,G.C., editor. Chemistry and biochemistry of the amino acids. Chapman and Hall; pp. 415-441, 573-575 1985. Lóndon.
- Barrios,J.A., Zapata,V. Desnutrición materna y su influencia sobre el feto y el recién nacido. Rev.Colom.Obstet.Gynecol. 1984; 35:259-265.
- Battaglia,F.C., Meschia,G. Fetal nutrition. Ann.Rev.Nutr. 1988; 8:43-61.
- Battaglia,F:C: Metabolic aspects of fetal and neonatal growth. Early.Hum.Dev. 1992; 29:99-106.
- Beal,V.A. Nutrición en el ciclo de vida. Noriega editores; pág. 135-190. México, D.F., 1994.
- Bender,D.A. Introducción a la nutrición y el metabolismo. Acribia.; pág. 206-221. Zaragoza, 1993.
- Bender,G.T. Métodos instrumentales de análisis en química clínica. Acribia.; pág. 189-221. ZaragozA, 1987.

- Bissenden, J.G., Scott, P.H., Hallum, J., Mansfield, H.N. Anthropometric and biochemical changes during pregnancy in Asian and European mothers having light for gestational age babies. Br.J.Obstet.Gynaecol. 1981; 88:999-1008
- Bissenden, J.G., Scott, P.H., Milner, S., Doughty, S., Ratnapala, L. The biochemistry of amniotic fluid with poor fetal growth. Br.J.Obstet.Gynaecol. 1979; 86:540-547.
- Bohinski, R.C. Bioquímica. 5ª edic. Addison-Wesley Iberoamericana; pág. 64-88, 670-671. México D.F., 1991.
- Brody, T. Nutritional biochemistry. Academic Press, Inc.; pp. 199-219, 325-354. New York, 1994.
- Brown, J.E. The science of human nutrition. H.B.J. Academic Press; pp. 174, 396-405. New York, 1990.
- Carrera, J.M. Crecimiento fetal normal y patológico. Masson; pág. 13, 14, 80, 81, 85-103, 219-261. Barcelona, 1997.
- Casanueva, E., Kaufer-Horwitz M., Pérez-Lizaur, A.B., Arroyo, P. Nutriología médica. Panamericana Fondo Nestlé para la Nutrición; pág. 104-108, 356-374, 470-480. México, D.F., 1995.
- Cervera, P. Alimentación materno-infantil. Massón; pág. 35-43. Barcelona, 1994.
- Cervera, P., Clapes, J., Rigolfas, R. Alimentación y dietoterapia. Nutrición aplicada en la salud y la enfermedad. 2ª edic. Interamericana McGraw-Hill; pág. 30, 31, 95-105, 127-130. México D.F., 1993;.
- Cetin, I., Ronzoni, S., Marconi, A.M., Perugino, G., Battaglia, F.C. Maternal concentrations and fetal maternal concentrations differences of plasma amino acids in normal and intrauterine growth restricted pregnancies. Am.J.Obstet.Gynecol. 1996; 174:1575-1583.
- Cheftel, J., Cuq, J., Lorient, D. Proteínas alimentarias. Acribia; pág. 5-31, 107-115. Zaragoza, 1989.
- Cockburn, F., Robins, S.P., Forfer, J.D. Free amino acids composition of human amniotic fluid at term. J.Obstet.Gynaecol.Br.Comonw. 1973; 80:10-18.

- Conn,E.E., Stumpt,P.K., Bivening,G., Doi,R. Bioquímica fundamental. Limusa-Noriega. 4ª edic.: pág. 69-78,96-103. México, D.F., 1996.
- Díaz del Castillo,E., Urrusti,S.J. Avances en perinatología. Francisco Méndez Otero Ediciones; pág. 61-73. México, D.F., 1981.
- Economides,D.L., Nicolaidis,K.H., Gahl,W.A., Bemardini,I., Evans,M.I. Plasma amino acids in appropriate and small for gestational age fetuses. AmJ.Obstet.Gynecol. 1989; 161:1219-27.
- Egan, H., Sikirk,R., Sawyer,R. Análisis químico de alimentos de Pearson. CECSA; pág. 47-63. México, D.F., 1993
- Feldman,E.B. Principios de nutrición clínica. El Manual Moderno; pág. 10-19,159-179. México, D.F., 1990.
- Fennema,O.R. Química de los alimentos. Acribia; pág. 298-303. Zaragoza. 1993.
- García de Marina, A., Del Castillo, B. Cromatografía líquida de alta resolución. Limusa-Noriega; pág. 14-31,7377,129-165. México, D.F., 1988.
- González de Agüero, R., Fabre, E. Nutrición y dietética durante el embarazo. Masson; pág. 1-4,13-50. Zaragoza, 1996.
- Harding,J.E., Johnston,B.M. Nutrition and fetal growth. Reprod.Fertil.Dev. 1995; 7:539-547.
- Hay,J.A. Neonatal nutrition and metabolism. Mosby Year Book; pp. 407-417. Missouri, 1991.
- Herrera,E. Elementos de bioquímica. Interamericana McGraw-Hill, Vol 2.; pág. 780-910. México, D.F., 1993.
- Holme,D.J., Perk,H. Bioquímica analítica. Acribia; pág. 86-110,120-123,345-362,374-381. Zaragoza, 1987.
- Horská,S. Razová,M., Vondracek,J. Amino acids in the amniotic fluid of diabetic mothers. Biol.Neonate. 1980; 37:204-208.
- Hyttén,F.E., Long term consequences of fetal deprivation. Br.J.Obstet.Gynaecol. 1990; 97:665-666.

- Icaza,S.J., Behar,M. Nutrición. Interamericana, 2ª edición; pág. 10,11,36-41,80-83,99-106. México, D.F., 1983.
- Kalham,S.C., Assel,B.G. Protein metabolism in pregnancy. In Principles of maternal-neonatal metabolism. Cowett,R.M., editor. Springer-Verlag; pp. 163-173. New York, 1991.
- Kalkhoff,R.K., Kandaraki,E., Morrow,T.H., Mitchell,S. Relationship between neonatal birth weight and maternal plasma amino acid profiles in lean and obese nondiabetic women and type I diabetic pregnant women. Metabolism. 1988; 37:234-239.
- Kang,E.S., Scanlon,J. Concentrations of the free amino acids in human amniotic fluid during normal pregnancies. Am.J.Obstet.Gynecol. 1974; 119:603-609.
- Kaufer-Horwitz,M. ¿Empieza la prevención del bajo peso antes del embarazo?. Cuadernos de Nutrición. 1998; 21:7-13.
- King,J.C., Weininger,J. Nutrition during pregnancy. Sem.Perinatol. 1989; 13:162-168.
- Lee,Y.P., Takahashi,T. An improved colorimetric determination of amino acids with the use of ninhidrin. Analytical. Biochem. 1966; 14:71-77.
- Lind,T., Carrera,J.M. Líquido amniótico. En Fisiología obstétrica. Dexeus,S. editor. Salvat Editores ,Vol. 1; pág. 89-96,97-101. Barcelona, 1982.
- Linder,M.C. Nutritional biochemistry and metabolism with clinical applications. Appleton and Lange,2ª edic; pp. 99-102. New York, 1991.
- Lucas,B., Guerrero,A., Sigales,L., Sotelo,A. True protein content and non-protein amino acids present in legumes seeds. Nutr.Rep.Int. 1988; 37:545-553.
- Luke,B. Nutrición materna. Salvat Editores, S.A; pág. 1-17,83-43,98-105. Barcelona,1983.
- Luke,B., Keith,L. Principles and practice of maternal nutrition. The parthenon Publishing Group; pp. 21-30,73-81. London, 1992.
- Lynch,G.P., Jackson,C., Serum amino acids as indicators of protein status in gestating ewes. Growth. 1985; 49:306-317.
- Macarulla,J.M. Goñi,F.M. Bioquímica humana. Reverté,S.A; pág. 99-107,203-205,331-338,371-396,401-406. México, D.F., 1985.

- Macrae,R., editor. HPLC in food analysis. 2ª edic. Academic Press; pp. 2-22,441-463. London, 1988.
- Mahan,L.K., Arlin,M.T. Nutrición y dietoterapia. Krause. Interamericana McGraw-Hill, 8ª edic.; pág. 58-63,154-165. México. D.F., 1995.
- Manjarrez,G., Chagoya,g., Hernández,J. Desnutrición intrauterina: I. L-triptofano y aminoácidos plasmáticos en humanos. Bol.Med.Hosp.Infant.Mex. 1988; 45:729-743.
- Manual of Beckman System 6300 High Performance Amino Acid Analyzer. Beckman Instruments,Inc. Palo Alto, Cal., 1987.
- Marieb,E.N. Human anatomy and physiology. The Benjamin/Cummings Publishing Co.Inc, 2ª edic.; pp. 578-592.848,849. New York, 1992.
- McClain,P., Metcuff,J., Warren,M., Costiloe,J. Relationship of maternal amino acid profiles at 25 weeks of gestation to the fetal growth. Am.J.Clin.Nutr. 1978; 31:401-407.
- McLaren,D.S. La nutrición y sus trastornos. El Manual Moderno; pág. 32-54,69-87. México, D.F., 1993.
- Mesavage,W., Sharon,F., Weiner,D., Nance,C., Flannery,D., Wolf,B. Amino acids in amniotic fluid in the second trimester of gestation. Pediatr.Res. 1985; 19:1021-1024.
- Milley,J.R. Fetal protein metabolism. Sem.Perinatol. 1989; 13:192-201.
- Moghissi,K.S. Nutrición materna durante el embarazo. Clin.Obstet.Gynecol. 1978; 21:297-310.
- Moghissi,K.S., Churchill,J.A., Kurrie,D. Relationship of maternal amino acids and proteins to fetal growth and mental developmet. Am.J.Obstet.Gynecol. 1975; 123:398-406.
- Mora,J.F. Soporte nutricional especial. Médica Panamericana; pág. 310-317. Bogotá, 1997.

- Murray,R.K., Granner,D.K., Mayes,P.A., Rodwell,V.W. Bioquímica de Harper. El Manual Moderno, 13ª edic.; pág. 27-37,335-337,343-351,715-719,729-736. México, D.F., 1994.
- N.R.C. Nutrición de la futura madre y evolución del embarazo. Nutritional Research Council; pág. 28-44,56-59,125-152. Limusa. México, D.F., 1975.
- Nollet,M.L., editor. Food analysis by HPLC. Marcel Dekker,Inc; pp. 53-57. New York, 1992.
- Petit,B., Allen,J. Comparison of amino acid concentrations in amniotic fluid from fetal neural tube defective and normal pregnancies. Clin.Chim.Acta. 1980; 104:434-446.
- Quattrochi,O.A., DeAndrizzi,S.A., Laba,R.F. Introducción a la HPLC. Aplicación y práctica. Artes Gráficas Farro S.A; pág. 3-7,40-45,156-159,164-171,203-235,241-266,302-327. Buenos Aires,1992.
- Reid,D.W., Campbell,D.J., Yakymyshyn, L.Y: Quantitative amino acids in amniotic fluid and maternal plasma in early and late pregnancy. Am.J.Obstet;Gynecol. 1991; 111:251-258.
- Robinson.C.H. Fundamentos de nutrición normal. CECSA; pág. 12-15,50-63,302-311. México, D.F., 1980.
- Rosso.P. Nutrition and metabolism in pregnancy. Mother and fetus. Oxford University Press; pp. 52-59,112-127,168-199. Mississipi, 1990.
- Scriver, Ch.R., Rosenberg, L.E. Metabolismo de los aminoácidos y sus trastornos. Científico Médica; pág. 3-12,15-32,41-56,69-74. Barcelona, 1979.
- Senterre,J. Intrauterine growth retardation. Nestlé Nutrition Workshop Series; pp. 53-57. Vol. 18. New York, 1989.
- Serra,M.LI., Aranceta,B.J., Mataix,J. Nutrición y salud pública. Masson; pág. 175-181. Barcelona, 1995.
- Soothill,R., Ayayi,R., Nicolaidis,K. Fetal biochemistry in growth retardation. Early.Hum.Dev. 1992; 29:91-97.
- Viteri,F., Schumacher,L., Silliman,K. Maternal nutrition and the fetus. Sem.Perinatol. 1989; 13:236-249.

- Votta,R.A. Líquido amniótico. Investigaciones clínicas aplicadas al conocimiento del estado fetal. Médica Panamericana; pág. 11-37. Buenos Aires, 1975.
- Winick,M. Human nutrition. Pre- and postnatal development. Plenum Press; pp. 133-191. New York, 1979.
- Worthington,R.B. Nutrition and pregnancy. In Complications of Pregnancy. Cherry,S.H. Editor. Williams and Wilkins; pp. 42-59. Baltimore, 1991.
- Wu,g., Bazer,F., Tou,W. Developmental changes of free amino acid concentrations in fetal fluids of pigs. J.Nutr. 1995; 125:2859-2868.
- Zubirán,S., Arroyo,P., Avila,H. La nutrición y la salud de las madres y los niños mexicanos. Secretaría de Salud. F.C.E., Vol 1.; pág. 83-85,93-96,119-123,139-143. México,D.F., 1990.