



Concentraciones de aminoácidos maternos secundarias al uso de betametasona para la maduración pulmonar fetal (Maternal amino acids concentrations secondary to betamethasone use for fetal lung maturity)

Keibis Jiménez-Castillejo¹, Eduardo Reyna-Villasmil¹✉, Duly Torres- Cepeda¹, Joel Santos-Bolívar¹, Jorly Mejía-Montilla¹, Nadia Reyna-Villasmil¹

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Central Dr. "Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia. Venezuela.

Recibido: 24 de Julio de 2015
Aceptado: 20 de Diciembre de 2015
Publicación online: 18 de Enero de 2016

[TRABAJO ORIGINAL]

Resumen (español)

El objetivo de la investigación fue determinar las concentraciones plasmáticas de aminoácidos maternos secundarias al uso de betametasona para la maduración pulmonar fetal. Se realizó una investigación con un diseño tipo cuasi-experimental y una muestra no probabilística intencional de 106 pacientes que acudieron a la Consulta Pe-Natal de Alto Riesgo del Hospital Central "Dr. Urquinaona". A las pacientes seleccionadas se les administró betametasona intramuscular (12 mg) por dos días consecutivos. Se analizaron 9 aminoácidos esenciales (arginina, fenilalanina, histidina, Isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina y valina) y 6 aminoácidos no esenciales (alanina, aspartato, glutamato, glicina, serina, tirosina). Las mediciones se realizaron en tres ocasiones: (A) antes de la administración de la primera dosis; (B) 24 horas después de la segunda inyección; y (C) siete días luego de la administración de la última dosis de betametasona. Se observaron aumentos significativos de los aminoácidos esenciales al momento de la segunda medición ($p < 0,05$) excepto para arginina ($p = ns$). En la tercera medición se observó aumento de todos los aminoácidos esenciales ($p < 0,05$) excepto de histidina ($p = ns$). Con respecto a las concentraciones de aminoácidos no esenciales en la segunda medición, solo se observaron aumentos significativos de alanina, glicina y tirosina ($p < 0,05$). En la tercera medición, se observaron aumentos significativos de alanina, glicina y serina ($p < 0,05$). Se concluye que el uso de betametasona para inducir la maduración pulmonar fetal produce modificaciones significativas en las concentraciones plasmáticas maternas de aminoácidos esenciales y no esenciales.

Palabras clave (español)

Betametasona, maduración pulmonar fetal, aminoácidos.

Abstract (english)

The objective of research was to determine plasma concentrations of maternal amino acids secondary to betamethasone use for fetal lung maturity. A quasi-experimental type design was done with an intentional non-probabilistic sample of 106 patients who assisted to High Risk Antenatal Consult at Hospital Central "Dr. Urquinaona". Once patients were selected, two intramuscular injections of betamethasone (12 mg) were administered for two consecutive days. Nine essential amino acids (arginine, phenylalanine, histidine, isoleucine, leucine, lysine, methionine, threonine and valine) and 6 non-essentials amino acids (alanine, aspartate, glutamate, glycine, serine and tyrosine) were analyzed. Measurements were done in three occasions: (A) before administration of first dose; (B) 24 hours after second and last injection and (C) seven days later of last dose of betamethasone. There was observer significant higher values of essential amino acids after second dose ($p < 0.05$) except for arginine ($p = ns$). In third measurement there was observed an increase of essential amino acids ($p < 0.05$) except for histidine ($p = ns$). In relation to non-essential amino acid in second measurement, there was found significant increase of

alanine, glycine and tyrosine ($p < 0.05$). In third measurement, there was found a significant rise of alanine, glycine and serine ($p < 0.05$). It is concluded that betamethasone use for induction of fetal lung maturity produced significant modifications in maternal plasma concentrations of essential and non-essential amino acids.

Keywords (english)

Betametasona, Lung maturation, amino acids

Introducción

La madre debe suministrar glucosa, aminoácidos y ácidos grasos, los cuales son transportados al feto a través de la placenta para apoyar el desarrollo fetal apropiado. La transferencia placentaria de aminoácidos es esencial para el crecimiento fetal y existe una creciente evidencia que los factores maternos, incluyendo el índice de masa corporal, ganancia de peso gestacional, características del estilo de vida (por ejemplo, actividad física y hábito tabáquico) al igual que enfermedades que afectan la placenta, pueden afectar el crecimiento fetal y la resultante del embarazo (1). El perfil de aminoácidos maternos es el principal factor que determina el paso de proteínas al feto. Mientras que la dieta materna juega un papel clave en las concentraciones de aminoácidos maternos, la composición corporal materna y el recambio – metabolismo proteico materno también afectan las concentraciones maternas (2).

El uso de corticosteroides, como la betametasona y la dexametasona (que no son inactivados por la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa), reduce en forma sustancial la incidencia y severidad del síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y mortalidad en neonatos pretérminos pero tienen un ligero efecto negativo sobre el crecimiento fetal cuando se utilizan esquemas repetidos (3,4). Además, la administración de corticosteroides prenatales puede incrementar el riesgo de desarrollo del síndrome metabólico en la vida adulta, pero el mecanismo subyacente aún no es bien comprendido (5,6).

La administración de dosis farmacológicas de corticosteroides causa alteraciones en el metabolismo proteico. Su uso se ha implicado en la estimulación de la proteólisis y la inhibición de la síntesis de proteínas corporales. Los efectos proteolíticos sobre el músculo esquelético en sujetos no embarazados se demuestran por aumento en la liberación de aminoácidos del tejido muscular (7), de las concentraciones plasmáticas de aminoácidos (8), de la actividad de la dipeptidasa (9) y

de la excreción de 3-metilhistidina muscular (10). La inhibición de la síntesis proteica también ha servido para explicar el estado catabólico inducido por la disminución de la captación de los diferentes aminoácidos posterior al tratamiento con el uso de dosis farmacológicas y por tiempo prolongado (11-14).

Se ha descrito el aumento en las concentraciones plasmáticas de alanina y glutamina solo 24–48 horas después la administración de corticosteroides (15). También se ha demostrado que la infusión de dosis supra-fisiológicas de corticosteroides produce aumento en las concentraciones de fenilalanina, leucina, isoleucina y valina (16). Este aumento de las concentraciones de aminoácidos esenciales puede llevar a incremento de la proteólisis o disminución de la utilización de las proteínas (oxidación y/o síntesis). Este estímulo de la proteólisis puede aumentar la disponibilidad de la alanina tanto de novo como directamente de las proteínas.

Se ha demostrado que los fetos de mujeres tratadas con betametasona muestran un incremento significativo en las concentraciones de glucosa, insulina y ácidos grasos libres acompañado por una disminución significativa de los factores de crecimiento similares a la insulina (17). Sin embargo, existe escasa información sobre las posibles modificaciones en las concentraciones maternas de aminoácidos en pacientes que reciben corticosteroides.

El objetivo de la investigación fue determinar las concentraciones plasmáticas de aminoácidos maternos secundarias al uso de betametasona para la maduración pulmonar fetal.

Materiales y métodos

La investigación de este estudio fue explicativa, prospectiva y longitudinal con un diseño cuasi-experimental y una muestra no probabilística intencional de 106 pacientes que acudieron a la Consulta Prenatal de Alto Riesgo del Hospital Central "Dr. Urquinaona". El Comité de Ética del hospital aprobó la investigación y se obtuvo el consentimiento informado de todas las pacientes.

Selección de pacientes: Se incluyeron embarazadas entre 18 y 40 años de edad, con embarazos de 24 a 34 semanas de gestación, y embarazos de alto riesgo (por ejemplo, cirugías uterinas previas, tumoraciones uterinas) que ameritaron la administración de betametasona para la inducción de la maduración pulmonar fetal.

Se excluyeron las pacientes con embarazadas con polihidramnios, hemorragia del tercer trimestre, sospecha de restricción del crecimiento intrauterino del feto (circunferencia cefálica, circunferencia abdominal y longitud del fémur menor del percentil 10 de referencia), síndrome de HELLP, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, gestaciones múltiples, presencia de infección intrauterina o materna activa, enfermedad hipertensiva crónica o gestacional, enfermedad cardíaca, hepática, renal o sistémica crónica, diabetes mellitus pre o gestacional y hábito tabáquico.

A todas las gestantes seleccionadas por los investigadores se les explicó el estudio y luego de su consentimiento, se les realizó la historia clínica integral, tomando en cuenta la anamnesis (fecha de la última regla, paridad, edad gestacional), examen físico (peso, talla, índice de masa corporal). Posteriormente a las pacientes se les administraron inyecciones intramusculares de betametasona (12 mg) por dos días consecutivos. Las mediciones de aminoácidos se realizaron en tres ocasiones: La primera medición, antes de la administración de la primera dosis de betametasona; la segunda medición, 24 horas después de la segunda y última inyección; y la tercera medición, siete días luego de la administración de la última dosis de betametasona para la maduración pulmonar fetal.

Recolección de la muestra y determinación de las concentraciones de aminoácidos: Todas las muestras de sangre (15 ml) fueron recolectadas de la vena antecubital en jeringas heparinizadas que fueron inmediatamente selladas y almacenadas en hielo. El plasma para el análisis de los aminoácidos fue separada por centrifugación a -4°C y congelada a -70°C hasta el momento del análisis. Después de la desproteínización de las muestras con una solución de ácido sulfosalicílico al 5%, y siguiendo las instrucciones del fabricante para el análisis acelerado de líquidos fisiológicos, las muestras se centrifugaron a 14.000 rpm por 10 minutos y posteriormente la fracción sobrenadante fue filtrada por una membrana con micro-poros. Se utilizó ninhidrina como reactante de color con espectrómetro de longitud de onda dual de 440 nm y 570 nm para la determinación de las concentraciones. Las concentraciones de los

aminoácidos se midieron utilizando un analizador Biochrom 20 plus AA (Amersham Pharmacia Biotech, Holanda) por cromatografía por intercambio de cationes en buffers de citrato de litio a un pH de 2,2. Todos los resultados se cuantificaron utilizando un estándar interno (2,4-ácido diaminobutírico). Se cuantificaron 9 aminoácidos esenciales (arginina, fenilalanina, histidina, Isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina y valina) y 6 aminoácidos no esenciales (alanina, aspartato, glutamato, glicina, serina, tirosina). Las muestras de cada estudio fueron analizadas en una única columna y en un mismo procedimiento con una variación del 2%.

Análisis estadístico: Se utilizaron medidas absolutas y relativas. Una vez que se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para evaluar el tipo de distribución de los datos, se confirmó que la distribución de estos era igual a la normal ($p > 0,05$). La comparación de las variables cuantitativas se realizó utilizando la prueba de ANOVA utilizando la post-prueba de Dunnett utilizando como control los valores de la primera medición (antes del uso de la betametasona y en la administración antes de las 32 semanas). El porcentaje de cambio (en comparación al inicio) en las concentraciones para la segunda y tercera medición se calculó como: $[(\text{concentraciones segunda medición} - \text{concentraciones primera medición}) / \text{concentraciones iniciales}] \times 100\%$ y $[(\text{concentraciones tercera medición} - \text{concentraciones primera medición}) / \text{concentraciones iniciales}] \times 100\%$. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

Resultados

Se seleccionaron 106 pacientes que fueron sometidas a inyecciones de betametasona para inducir la maduración pulmonar fetal. La edad promedio de las pacientes fue de 22,6 +/- 5,1 años y la edad gestacional al momento del tratamiento fue de 31,8 +/- 3,0 semanas. El peso promedio previo al embarazo fue de 68,7 +/- 11,0 Kilogramos y la talla de las pacientes era de 161,7 +/- 7,11 centímetros.

En la tabla 1 se muestran las concentraciones de aminoácidos esenciales en cada uno de las mediciones. Se observó aumentos significativos en todos los valores de aminoácidos esenciales (fenilalanina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina y valina) después de la segunda inyección de betametasona excepto para las concentraciones de arginina (59,9 +/- 15,6 picomol/L comparado con 55,4 +/- 15,2 picomol/L; $p = \text{ns}$) e histidina (93,3 +/- 17,0 picomol/L comparado con 90,9 +/- 17,0 picomol/L; $p =$

Tabla 1. Modificaciones de los aminoácidos esenciales antes y después del uso de betametasona.

picomol/L	Primera medición (antes de la primera dosis)	Segunda medición (24 horas después de la segunda dosis)	Porcentaje de cambio (P1 - P2)	p ^x	Tercera medición (7 días después de la segunda dosis)	Porcentaje de cambio (P1 - P3)	p ^y
Arginina	55,4 +/- 15,2	59,9 +/- 15,6	+ 8,1	0,0646	65,0 +/- 16,9	+ 17,3	< 0,0001
Fenilalanina	48,1 +/- 14,7	55,1 +/- 14,5	+ 14,5	0,0006	53,0 +/- 14,8	+ 10,1	0,0164
Histidina	90,9 +/- 17,0	93,3 +/- 17,0	+ 2,6	0,3052	95,1 +/- 13,4	+ 4,6	0,0570
Isoleucina	43,6 +/- 8,3	50,3 +/- 7,9	+ 15,3	< 0,0001	49,0 +/- 8,4	+ 12,3	< 0,0001
Leucina	76,3 +/- 10,5	81,7 +/- 8,3	+ 7,0	< 0,0001	84,7 +/- 10,7	+ 11,0	< 0,0001
Lisina	135,1 +/- 20,3	148,9 +/- 17,8	+ 10,2	< 0,0001	156,9 +/- 18,1	+ 16,1	< 0,0001
Metionina	23,8 +/- 3,4	28,4 +/- 3,6	+ 19,3	< 0,0001	28,2 +/- 3,6	+ 18,4	< 0,0001
Treonina	201,1 +/- 26,6	248,6 +/- 28,9	+ 23,6	< 0,0001	274,4 +/- 25,6	+ 36,4	< 0,0001
Valina	143,4 +/- 17,5	157,0 +/- 16,5	+ 9,4	< 0,0001	162,8 +/- 17,4	+ 13,5	< 0,0001

¥ Comparado con la primera medición

ns). Los mayores porcentajes de cambio se observaron para treonina (23,6%), metionina (19,3%) e isoleucina (5,3%). En la tercera medición se observó un aumento de todos los aminoácidos esenciales (arginina, fenilalanina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, treonina y valina) excepto de la histidina (95,1 +/- 13,4 picomol/L comparado con 90,9 +/- 17,0 picomol/L; p = ns). Los aminoácidos que presentaron mayores porcentajes de cambio en sus concentraciones fueron: treonina (36,4%), metionina (18,4%) y arginina (17,3%).

Con respecto a las concentraciones de aminoácidos no esenciales en la segunda medición (tabla 2). Solo se observaron aumentos significativos en las concentraciones de alanina (401,4 +/- 39,5 picomol/L comparado con 306,5 +/- 46,5 picomol/L; p < 0,01), glicina (166,7 +/- 26,1 picomol/L comparado con 151,4 +/- 22,3 picomol/L; p < 0,01) y tirosina (54,3 picomol/L comparado con 48,7 +/- 10,4 picomol/L; p < 0,01). Las concentraciones de aspartato, glutamato y serina no mostraron cambios significativos (p = ns). Los mayores porcentajes de cambio se encontraron para las concentraciones de alanina (30,9%); tirosina (11,4%) y glicina (10,1%). Los valores promedio de aspartato mostraron una disminución del 0,7%.

Al analizar las concentraciones luego de la tercera medición (tabla 2) se observaron diferencias significativas en las concentraciones de alanina (427,2 +/- 44,0 picomol/L comparado con 306,5 +/- 46,5 picomol/L; p < 0,01), glicina (181,4 +/- 21,4 picomol/L comparado con 151,4 +/- 22,3 picomol/L; p < 0,01) y serina (113,8 +/- 25,2 picomol/L comparado con 103,6 +/- 14,4 picomol/L; p < 0,05). Las concentraciones de aspartato y tirosina presentaron disminuciones de 1,7% y 1,4%, respectivamente comparado con los

valores iniciales. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativa (p = ns). Las concentraciones de glutamato tampoco mostraron diferencias significativas con los valores iniciales (p = ns). Las concentraciones de aminoácidos que mostraron mayores porcentajes de cambio en la tercera medición fueron alanina (39,3%), glicina (19,8%) y serina (9,8%).

En la tabla 3 y 4 se muestran las concentraciones de aminoácidos esenciales y no esenciales antes y después del uso de betametasona. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores promedios de aminoácidos de ambos grupos cuando se compararon las concentraciones cuando se administró a las 30-32 semanas y a las 33 semanas o más con aquellas pacientes que recibieron la betametasona antes de las 30 semanas (p = ns).

Discusión

Los resultados de la investigación demuestran que la mayoría de los aminoácidos libres maternos presentan aumentos significativos en los valores promedio hasta 7 días después de la administración de betametasona para la maduración pulmonar fetal. Es ampliamente conocido los efectos catabólicos de los corticosteroides, ya que reducen la síntesis y estimulan el catabolismo proteico en el tejido muscular esquelético a través de varios mecanismos (18,19).

Previamente Marconi y col. (20) reportaron aumento en las concentraciones de los aminoácidos luego de la administración de la primera dosis de betametasona. Sin embargo, existen varias diferencias entre los resultados de esta investigación y lo que ha sido previamente reportado. En esta investigación no

Tabla 2. Modificaciones de los aminoácidos no esenciales antes y después del uso de betametasona.

picomol/L	Primera medición (antes de la primera dosis)	Segunda medición (24 horas después de la segunda dosis)	Porcentaje de cambio (P1 - P2)	P ^x	Tercera medición (7 días después de la segunda dosis)	Porcentaje de cambio (P1 - P3)	P ^x
Alanina	306,5 +/- 46,5	401,4 +/- 39,5	+ 30,9	< 0,0001	427,2 +/- 44,0	+ 39,3	< 0,0001
Aspartato	5,7 +/- 1,8	5,7 +/- 1,7	- 0,7	0,9999	5,6 +/- 1,8	- 1,7	0,6863
Glutamato	37,5 +/- 7,7	39,3 +/- 7,4	+ 4,8	0,1042	39,8 +/- 7,5	+ 6,1	0,0687
Glicina	151,4 +/- 22,3	166,7 +/- 26,1	+ 10,1	< 0,0001	181,4 +/- 21,4	+ 19,8	< 0,0001
Serina	103,6 +/- 14,4	108,5 +/- 14,4	+ 4,7	0,0640	113,8 +/- 25,2	+ 9,8	0,0004
Tirosina	48,7 +/- 10,4	54,3 +/- 7,7	+ 11,4	< 0,0001	48,0 +/- 8,7	- 1,4	0,5956

¥ Comparado con la primera medición

se observaron aumentos en las concentraciones de histidina, aspartato y glutamato en ninguna de las dos mediciones. Por otra parte, en esa investigación se observó que el aspartato fue el único aminoácido que no presentó aumentos en las dos mediciones. En ambos estudios se observó que la alanina fue el aminoácido que mayor aumento presentó en ambas mediciones.

La administración de corticosteroides altera la composición plasmática de los aminoácidos. La presente investigación demostró que las concentraciones maternas de alanina, treonina, glicina y metionina mostraron los mayores incrementos posterior a la administración de betametasona hasta 7 días después de la segunda dosis. Los resultados de esta investigación son similares a los obtenidos por Ronzoni y col. (21) en el cual las concentraciones maternas de aminoácidos aumentaron en las embarazadas luego de la infusión con aminoácidos sin ser tratadas con corticosteroides. Estos hallazgos son compatibles con la síntesis de novo de algunos aminoácidos y proteínas, como se ha demostrado en adultos no embarazados a los cuales se les ha sometido a infusión con hidrocortisona (22). Esta abundante concentración de aminoácidos desempeña un papel importante en la regulación energética y su degradación produce una transferencia de un grupo de aminoácidos para la formación de glutamato (17).

Ente los aminoácidos no esenciales, el glutamato es transformado en glutamina y su grupo amino es transferido al piruvato para formar alanina y alfa-cetoglutarato por una acción catalítica de la alanino-aminotransferasa. Tanto esta enzima como la

deshidrogenasa láctica producen un equilibrio bioquímico entre la alanina, piruvato y lactato en el plasma. Además, algunas condiciones que están asociadas con la disfunción mitocondrial y la preferencia hacia la producción de energía anaeróbica están acompañadas de altas concentraciones de alanina. Por ejemplo, las elevadas concentraciones plasmáticas de alanina se observa en sujetos con concentraciones plasmáticas elevadas de ácido láctico secundario a alteración congénita de la fosforilización oxidativa mitocondrial (23). Puede ser de interés investigar si la administración de corticosteroides puede producir algún tipo de alteración mitocondrial en tejidos como el músculo esquelético. Además, la glutamina y la alanina son aminoácidos claves en la regulación de la secreción de insulina y pueden estar involucrados junto a la glucosa, en la hipersulinemia inducida por los corticosteroides (24).

El aumento de las concentraciones de alanina observado en esta investigación es sorprendente. Estudios animales han demostrado que existe una gran captación de este aminoácido por el tejido hepático (25). El aumento de las concentraciones plasmáticas representa la suma de la proteólisis y la producción de síntesis de novo (26,27). Las concentraciones aumentaron cerca de 40% por encima de las concentraciones previas a la administración de betametasona. Este hallazgo junto con el hecho que las concentraciones de alanina se incrementan con la infusión de cortisol en sujetos no embarazados puede sugerir la estimulación de la síntesis de novo de proteínas en las pacientes tratadas con betametasona (7).

Tabla 3. Modificaciones de los aminoácidos esenciales por semanas de gestación antes y después del uso de betametasona.

picomol/L	Semanas de gestación		
	< 30 semanas (n = 16)	30-32 semanas (n = 49)	> 33 semanas (n = 41)
Arginina			
Primera medición	54,3 +/- 15,2	56,1 +/- 14,7	55,7 +/- 15,5
Segunda medición	59,4 +/- 15,5	60,7 +/- 15,5	59,5 +/- 15,8
Tercera medición	65,1 +/- 16,1	65,1 +/- 16,0	64,8 +/- 16,0
Fenilalanina			
Primera medición	47,8 +/- 15,0	48,9 +/- 14,7	47,8 +/- 14,7
Segunda medición	55,3 +/- 14,8	54,9 +/- 14,3	55,1 +/- 14,8
Tercera medición	51,7 +/- 14,6	53,3 +/- 14,2	53,7 +/- 15,2
Histidina			
Primera medición	89,1 +/- 17,2	91,6 +/- 17,2	91,5 +/- 17,8
Segunda medición	94,1 +/- 16,3	91,9 +/- 16,8	93,8 +/- 17,5
Tercera medición	95,2 +/- 13,0	95,0 +/- 13,5	95,2 +/- 13,6
Isoleucina			
Primera medición	44,2 +/- 8,3	43,4 +/- 7,4	43,3 +/- 8,3
Segunda medición	50,3 +/- 7,9	50,1 +/- 6,8	50,0 +/- 9,3
Tercera medición	48,8 +/- 8,3	50,0 +/- 8,3	48,4 +/- 9,4
Leucina			
Primera medición	76,4 +/- 10,9	76,2 +/- 11,9	76,4 +/- 10,0
Segunda medición	81,7 +/- 8,4	81,8 +/- 8,3	81,6 +/- 10,4
Tercera medición	86,5 +/- 10,3	84,1 +/- 11,6	84,1 +/- 10,0
Lisina			
Primera medición	133,8 +/- 20,2	136,4 +/- 19,9	135,1 +/- 20,7
Segunda medición	151,2 +/- 19,0	148,6 +/- 17,4	147,6 +/- 17,0
Tercera medición	155,5 +/- 18,0	158,3 +/- 19,0	156,8 +/- 17,4
Metionina			
Primera medición	24,0 +/- 3,4	23,8 +/- 3,5	23,6 +/- 3,4
Segunda medición	28,3 +/- 3,5	28,6 +/- 3,7	28,4 +/- 3,3
Tercera medición	28,2 +/- 3,6	27,9 +/- 3,6	28,3 +/- 3,5
Treonina			
Primera medición	199,4 +/- 27,7	206,5 +/- 25,2	198,1 +/- 26,3
Segunda medición	246,9 +/- 29,2	246,9 +/- 28,9	251,1 +/- 28,9
Tercera medición	272,3 +/- 26,4	251,1 +/- 28,9	277,0 +/- 25,5
Valina			
Primera medición	142,8 +/- 17,5	144,8 +/- 17,4	142,6 +/- 17,7
Segunda medición	159,9 +/- 16,4	156,4 +/- 16,6	157,4 +/- 16,6
Tercera medición	160,5 +/- 17,4	157,4 +/- 16,5	163,7 +/- 17,5

El incremento en las concentraciones de leucina puede ser derivado de las proteínas corporales y puede ser utilizada para síntesis de proteína o ser sometida a descarboxilación oxidativa irreversible posterior a la transaminación a alfa-cetoisocaproato (10). Las dosis altas de corticosteroides inhibe la síntesis de proteína en el músculo esquelético de la rata (11-14), pero sus efectos sobre el músculo no esquelético son desconocidos. La tasa de oxidación de la leucina después de la administración de corticosteroides aumenta de forma significativa, llevando a pérdida de este aminoácido esencial y a severa depleción proteica (11). Por lo tanto el aumento de las concentraciones de leucina observada

en esta investigación puede representar un aumento de la síntesis de proteínas en algunos tejidos.

Las variaciones de las concentraciones de treonina en la sangre materna pueden ser causadas por diferentes mecanismos. Varios estudios en adultos de diferentes especies han demostrado que los corticosteroides incrementan el catabolismo proteico, por lo que el aumento de las concentraciones puede deberse a incremento del catabolismo proteico (18).

Existe un creciente debate sobre los beneficios y riesgos de la administración repetida de los corticosteroides en embarazos pretérminos para disminuir las complicaciones neonatales (3,4,28) y del uso de grandes dosis de corticosteroides en el tratamiento y manejo de las pacientes con síndrome

Tabla 4. Modificaciones de los aminoácidos no esenciales por semanas de gestación antes y después del uso de betametasona.

picomol/L	Semanas de gestación		
	< 30 semanas (n = 16)	30-32 semanas (n = 49)	> 33 semanas (n = 41)
Alanina			
Primera medición	301,0 +/- 46,3	313,4 +/- 45,3	304,7 +/- 47,7
Segunda medición	401,3 +/- 39,4	400,3 +/- 38,3	402,4 +/- 40,8
Tercera medición	431,0 +/- 54,0	421,3 +/- 56,8	429,0 +/- 51,8
Aspartato			
Primera medición	5,7 +/- 1,8	5,7 +/- 1,8	5,6 +/- 1,7
Segunda medición	5,7 +/- 1,7	5,7 +/- 1,7	5,8 +/- 1,8
Tercera medición	5,5 +/- 1,8	5,8 +/- 1,8	5,8 +/- 1,8
Glutamato			
Primera medición	37,6 +/- 7,9	37,4 +/- 7,7	37,6 +/- 7,5
Segunda medición	40,1 +/- 7,2	38,1 +/- 7,4	39,6 +/- 7,3
Tercera medición	40,3 +/- 7,4	39,5 +/- 7,5	39,6 +/- 7,7
Glicina			
Primera medición	148,8 +/- 22,4	149,1 +/- 22,9	154,2 +/- 21,4
Segunda medición	171,0 +/- 26,6	162,5 +/- 23,6	167,0 +/- 27,2
Tercera medición	180,6 +/- 20,0	181,0 +/- 27,2	182,1 +/- 21,8
Serina			
Primera medición	103,5 +/- 14,7	102,3 +/- 14,3	104,6 +/- 14,5
Segunda medición	107,7 +/- 14,3	108,6 +/- 14,2	109,0 +/- 14,7
Tercera medición	113,1 +/- 14,9	113,3 +/- 14,8	114,7 +/- 15,7
Tirosina			
Primera medición	48,4 +/- 8,9	50,2 +/- 9,7	47,5 +/- 10,3
Segunda medición	54,5 +/- 7,5	54,0 +/- 7,7	54,3 +/- 8,8
Tercera medición	47,6 +/- 8,6	48,7 +/- 8,9	47,6 +/- 7,7

de HELLP (29,30). Los datos de esta investigación apoyan el uso cuidadoso de estos fármacos.

Sobre la base de los resultados de la investigación, se puede concluir que el uso de betametasona para inducir la maduración pulmonar

fetal produce modificaciones significativas en las concentraciones plasmáticas maternas de aminoácidos esenciales y no esenciales.

Referencias

1. Cleal JK, Lewis RM. The mechanisms and regulation of placental amino acid transport to the human foetus. *J Neuroendocrinol* 2008; 20: 419-26. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Sengers BG, Please CP, Lewis RM. Computational modelling of amino acid transfer interactions in the placenta. *Exp Physiol* 2010; 95: 829-40. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Crowther CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 15: CD003935. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Murphy K, Willan A, Hannah M, Ohlsson A, Kelly E, Matthews S, Saigal S, Asztalos E, Ross S, Delisle M, Amankwah K, Guselle P, Gafni A, Lee S, Armson B; Multiple Courses of Antenatal Corticosteroids for Preterm Birth Study Collaborative Group. Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet Gynecol.* 2012; 119: 917-23. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Bruce K, Hanson M. The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome. *J Nutr.* 2010; 140: 648-52. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
6. Dalziel SR, Walker NK, Parag V, Mantell C, Rea HH, Rodgers A, Harding JE. Cardiovascular risk factors after antenatal exposure to betamethasone: 30-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 365: 1856-62. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Meynial-Denis D, Foucat L, Mignon M, Chavaroux A, Prugnaud J, Bayle G, Renou JP, Arnal M. Despite similar rates of alanine release, fasting and diabetes affect de novo alanine synthesis

- differently. *Diabetologia*. 1998; 41: 606-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Lee YM, Choi MJ, Chang KJ. The effect of dietary taurine supplementation on plasma and urinary free amino acid concentrations in diabetic rats. *Adv Exp Med Biol*. 2003; 526: 75-82. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 9. Jin T, Guo F, Wang Y, Zhang YZ. Identification of human dim1 as a peptidase with autocleavage activity. *Chem Biol Drug Des*. 2006; 68: 266-72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 10. Tomas FM, Munro HN, Young VR. Effect of glucocorticoid administration on the rate of muscle protein breakdown in vivo in rats, as measured by urinary excretion of N tau-methylhistidine. *Biochem J*. 1979; 178: 139-46. [\[PubMed\]](#)
 11. Bowes SB, Jackson NC, Papachristodoulou D, Umpleby AM, Sönksen PH. Effect of corticosterone on protein degradation in isolated rat soleus and extensor digitorum longus muscles. *J Endocrinol*. 1996; 148: 501-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 12. Rodríguez T, Alvarez B, Busquets S, Carbó N, López-Soriano FJ, Argilés JM. The increased skeletal muscle protein turnover of the streptozotocin diabetic rat is associated with high concentrations of branched-chain amino acids. *Biochem Mol Med*. 1997; 61: 87-94. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 13. Zamir O, Hasselgren PO, von Allmen D, Fischer JE. In vivo administration of interleukin-1 alpha induces muscle proteolysis in normal and adrenalectomized rats. *Metabolism*. 1993; 42: 204-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 14. Semmar N, Simon N. Review in pharmacokinetic models on corticosteroids. *Mini Rev Med Chem*. 2006; 6: 417-28. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 15. Young A. Inhibition of glucagon secretion. *Adv Pharmacol*. 2005; 52: 151-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 16. Brillon DJ, Zheng B, Campbell RG, Matthews DE. Effect of cortisol on energy expenditure and amino acid metabolism in humans. *Am J Physiol*. 1995; 268: E501-13. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 17. Verhaeghe J, Vanstapel F, Van Bree R, Van Herck E, Coopmans W. Transient catabolic state with reduced IGF-I after antenatal glucocorticoids. *Pediatr Res*. 2007; 62: 295-300. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 18. Tisdale MJ. Biochemical mechanisms of cellular catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2002; 5: 401-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 19. Menconi M, Fareed M, O'Neal P, Poylin V, Wei W, Hasselgren PO. Role of glucocorticoids in the molecular regulation of muscle wasting. *Crit Care Med*. 2007; 35: S602-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 20. Marconi AM, Mariotti V, Teng C, Ronzoni S, D'Amato B, Morabito A, Battaglia FC. Effect of antenatal betamethasone on maternal and fetal amino acid concentration. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 202: 166.e1-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 21. Ronzoni S, Marconi AM, Cetin I, Paolini CL, Teng C, Pardi G, Battaglia FC. Umbilical amino acid uptake at increasing maternal amino acid concentrations: effect of a maternal amino acid infusate. *Am J Obstet Gynecol*. 1999; 181: 477-83. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 22. Ensinger H, Träger K, Geisser W, Anhäupl T, Ahnefeld FW, Vogt J, Georgieff M. Glucose and urea production and leucine, ketoisocaproate and alanine fluxes at supraphysiological plasma adrenaline concentrations in volunteers. *Intensive Care Med*. 1994; 20: 113-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 23. Janssen AJ, Trijbels FJ, Sengers RC, Wintjes LT, Ruitenbeek W, Smeitink JA, Morava E, van Engelen BG, van den Heuvel LP, Rodenburg RJ. Measurement of the energy-generating capacity of human muscle mitochondria: diagnostic procedure and application to human pathology. *Clin Chem*. 2006; 52: 860-71. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 24. Newsholme P, Bender K, Kiely A, Brennan L. Amino acid metabolism, insulin secretion and diabetes. *Biochem Soc Trans*. 2007; 35: 1180-6. [\[PubMed\]](#)
 25. Teng C, Battaglia FC, Meschia G, Narkewicz MR, Wilkening RB. Fetal hepatic and umbilical uptakes of glucogenic substrates during a glucagon-somatostatin infusion. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2002; 282: E542-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 26. Holecek M. Relation between glutamine, branched-chain amino acids, and protein metabolism. *Nutrition*. 2002; 18: 130-3. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 27. Chevalier S, Gougeon R, Kreisman SH, Cassis C, Morais J. The hyperinsulinemic amino acid clamp increases whole-body protein synthesis in young subjects. *Metabolism*. 2004; 53: 388-96. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 28. Guilherme R, Renaud C, Dommergues M, Mitanchez D. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth: a difficult consensus. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2009; 38: 459-68. [\[PubMed\]](#)
 29. Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 914-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
 30. O'Brien JM, Milligan DA, Barton JR. Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 183: 921-4. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Jiménez-Castillejo K, Reyna-Villasmil E, Torres- Cepeda D, Santos-Bolívar J, Mejía-Montilla J, Reyna-Villasmil N. Cambios en la función ventricular fetal posterior a la administración de betametasona para maduración pulmonar fetal. *Avan Biomed* 2016; 5: 2-9.