

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADC

104

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

ANDROGENOS, RESISTENCIA A LA
INSULINA Y PREECLAMPSIA

200012

T E S I S
QUE PRESENTA LA
DRA. MAYRA RESENDIZ IBÁÑEZ
PARA OBTENER EL TITULO DE:
E S P E C I A L I S T A E N
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

ASESOR DE TESIS: DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN



MEXICO, D. F.

ENERO DEL 2001



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.

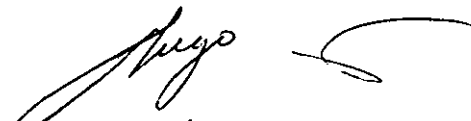
HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
DIRECCION DE
INVESTIGACION

DRA. DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS
DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. GERMÁN FAJARDO DOLCI
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DRA. MARIA TERESA VELASCO JIMÉNEZ
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. HUGO MARTÍNEZ AYALA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE OBSTETRICIA



HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
SUBDIRECCION DE
INVESTIGACION

DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN
Subdirector de Investigación
Asesor de Tesis

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

DRA. SUMIKO MORIMOTO MARTÍNEZ

Laboratorio de Hormonas Esteroides

Departamento de Biología de la Reproducción

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición

Salvador Zubirán.

Q.F.B. SILVIA VILLANUEVA

Laboratorio Clínico.

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

QUIM. CELESTE ARRANZ

Instituto Nacional de Endocrinología.

La Habana, Cuba.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES POR HABERME PERMITIDO REALIZAR TODOS MIS PROYECTOS

A MIS HERMANOS MIRNA, MIRIAM Y MIGUEL POR EL APOYO QUE ME HAN BRINDADO.

A MI ESPOSO GERMAN POR SU APOYO INCONDICIONAL EN TODOS LOS MOMENTOS DE MI VIDA.

A MI PROFESOR DR LUIS A. VILLANUEVA EGAN POR MOSTRARME CON CLARIDAD EL CAMINO A SEGUIR, POR SUS ENSEÑANZAS, SU APOYO Y PACIENCIA.

INDICE

<i>Introducción</i>	<i>7</i>
<i>Hipótesis</i>	<i>13</i>
<i>Objetivos</i>	<i>14</i>
<i>Material y métodos</i>	<i>15</i>
<i>Resultados</i>	<i>18</i>
<i>Discusión</i>	<i>24</i>
<i>Bibliografía</i>	<i>27</i>

INTRODUCCIÓN.

La mortalidad materna en América Latina constituye un problema social y de salud de profunda relevancia. Las defunciones por aborto y por complicaciones del embarazo, del parto y del puerperio continúan figurando entre las primeras diez causas de defunción de las mujeres en edad fértil. La disminución de la mortalidad materna depende del mejoramiento de la calidad de vida y de intervenciones adecuadas de los servicios de salud que permitan paliar los efectos de las desventajas socioeconómicas. Entre éstas, aquellas destinadas a la prevención e identificación temprana son las de mayor importancia.

La preeclampsia representa la primera causa de mortalidad materna en 6 de 23 países analizados por la OPS y la segunda en nueve más y se encuentra entre las primeras 5 causas de morbilidad materna en todos los países de la región. En México, en 1986 ocurrieron 1681 defunciones por complicaciones del embarazo, parto y puerperio y de esas el 20% se atribuyó a preeclampsia (1). Además, la preeclampsia se asocia a retardo en el crecimiento intrauterino, sufrimiento fetal agudo, secuelas neurológicas en el recién nacido, muerte fetal y neonatal, desprendimiento placentario, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda, edema pulmonar, ruptura hepática y enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágico (2).

Hasta ahora no se conoce su etiología, y no existen predictores seguros para diagnosticarla, de allí la importancia del desarrollo de modelos tendientes a conocer su fisiopatogenia, con el eventual aislamiento de marcadores para identificación temprana.

Para explicar la hipertensión que se desarrolla en la preeclampsia se han postulado hipótesis de orden diverso: deficiencias nutricionales (3), alteraciones en los sistemas antioxidantes(4), incrementos en la concentración de agentes vasopresores (endotelina-1) o mayor sensibilidad a su acción (angiotensina II), un desequilibrio prostaciclina/tromboxano A2(5), alteraciones en el metabolismo intracelular de sodio, calcio, magnesio y un estado de sobreactividad del sistema nervioso simpático(6). Sin embargo, hasta el momento ninguna se considera definitiva.

La asociación de la preeclampsia con la obesidad y la diabetes(7), siendo estos estados de resistencia a la insulina sugieren la posibilidad de que a semejanza con la hipertensión esencial(8-10), en la preeclampsia, la hiperinsulinemia pueda participar en su fisiopatogenia. Se han propuesto diferentes mecanismos(11,12) por los que la hiperinsulinemia puede causar hipertensión: activación de la reabsorción renal de sodio, estimulación del sistema nervioso simpático con elevación de catecolaminas plasmáticas, promoción de la proliferación de células de músculo liso vascular, modulación de la conductancia iónica, incremento en los niveles circulantes del potente vasoconstrictor endotelina-1 e hiperreactividad vascular a angiotensina II y catecolaminas(13).

Las hormonas que participan en la resistencia fisiológica a la acción de la insulina sobre la utilización de glucosa durante el embarazo son, el lactógeno placentario (hPL), la progesterona (P4), los andrógenos y el cortisol. Por lo que al encontrarse alterados es factible sospechar su participación en la fisiopatogenia de la preeclampsia.

Diversos investigadores han demostrado, la asociación de los andrógenos, especialmente testosterona, con la hipertensión. De manera semejante ha sido la asociación entre niveles altos de cortisol e hipertensión. Se dispone de evidencias que apuntan hacia la participación de los andrógenos y cortisol en la reactividad vascular, la función del sistema renina-angiotensina-aldosterona y, la síntesis de eicosanoides y de óxido nítrico.

En el embarazo, la concentración plasmática de la Hormona Liberadora de Corticotrofina (CRH) se incrementa progresivamente durante el segundo y tercer trimestre, alcanzando su pico al momento del parto. El incremento de CRH se debe principalmente a su producción placentaria, e induce un incremento semejante en los niveles de ACTH y cortisol. Durante la gestación, se pierde el mecanismo de retroalimentación negativa del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, pero se conservan el ritmo diurno y la respuesta de cortisol al estrés. Una vez secretado el cortisol se une hasta en un 90% a la Globulina Ligadora de Cortisol (CBG o transcortina), proteína que durante el embarazo se incrementa en 3 a 4 veces su valor en comparación al estado no gestante, en respuesta al estímulo estrogénico del hígado. No obstante, el incremento en la producción de cortisol excede la producción de CBG, por lo que el cortisol libre se mantiene en concentraciones del doble en comparación con las no grávidas, lo que contribuye al estado de resistencia a la insulina durante el embarazo.

En el embarazo humano, la placenta es el sitio principal de la biosíntesis de esteroides. No obstante, carece de la enzima citocromo P₄₅₀ C17, por lo que es incapaz de utilizar los esteroides C21, como la

progesterona y la pregnenolona, como sustratos para la producción de andrógenos C19, precursores necesarios para la síntesis de estrógenos. Sin embargo, la placenta humana utiliza los andrógenos provenientes de la glándulas suprarrenales materna y fetal, principalmente la dehidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEAS) para la biosíntesis de estrógenos. Además, la DHEAS derivada de la suprarrenal fetal es susceptible de 16α hidroxilación en el hígado fetal, llevando a la formación de 16α DHEAS, la cual es aromatizada en la placenta para formar estriol. Las concentraciones de DHEA y DHEA-S disminuyen en el embarazo porque no se unen a la globulina fijadora de esteroides sexuales (SHBG), hay aumento en su depuración, y conversión a estrógenos por la unidad fetoplacentaria.

Por otra parte, los estrogénos durante el embarazo provocan un incremento en la concentración plasmática de la globulina de unión de hormonas sexuales (SHBG), observándose elevados los niveles de testosterona plasmática total (T) y reducida la proporción de testosterona libre y el aclaramiento metabólico(14).

Estudios recientes han demostrado que las mujeres con enfermedad de ovarios poliquísticos, entidad caracterizada por hiperandrogenismo, tienen un riesgo mayor que el de la población general, de padecer hipertensión inducida por el embarazo, independientemente del índice de masa corporal(15,16). En diversos estudios realizados en primigrávidas con preeclampsia se han observado niveles significativamente elevados de testosterona, indicando su participación en su patogénesis, incluso hasta 17 años después, lo cual puede

contribuir a un aumento de la morbilidad materna por riesgo vascular en dichas mujeres(17,18).

El embarazo se considera un estado fisiológico de resistencia a la insulina, que se acentúa en estados patológicos como la diabetes gestacional. En una fase temprana, el embarazo se caracteriza por una mayor secreción de insulina en respuesta a la glucosa y, en fase tardía por un crecimiento acelerado del feto, incremento brusco de varias hormonas diabetógenas, estrógenos y resistencia a la insulina.

Si bien la relación de la resistencia a la insulina y la preeclampsia ha sido observada por algunos autores(19,20), existen grupos de investigación que no sólo no han encontrado dicha asociación, sino que incluso han reportado menor resistencia a la acción de la insulina sobre la utilización de glucosa en los embarazos complicados con preeclampsia(21-23). Además, entre los modelos animales desarrollados para reproducir una condición experimental semejante a la preeclampsia, una de las estrategias empleadas ha sido la restricción proteico-calórica en ovejas gestantes. Los animales en estado de privación, hipoglucemia y menor resistencia a la insulina exhiben hipertensión, proteinuria y fetos con retardo en el crecimiento intrauterino. De lo anterior se desprende que tanto un incremento como una disminución en la resistencia a la insulina fisiológica del embarazo, repercuten de manera adversa en la fisiología materno-fetal (24).

Por lo anterior y considerando las implicaciones metabólicas de las hormonas esteroideas y las repercusiones que las alteraciones del metabolismo puedan tener en la patogénesis de la preeclampsia, se

diseñó esta investigación con objeto de comparar las concentraciones séricas de testosterona, DHEA-S y cortisol en mujeres con preeclampsia severa y las obtenidas en mujeres con embarazos no complicados. Además, se realizaron curvas de tolerancia a la glucosa con medición simultánea de insulina en condiciones basales y 1 hora después de la administración de una solución de 100 grs., de glucosa por vía oral, con objeto de contar con una aproximación sobre la secreción y acción de la insulina en respuesta a glucosa.

HIPÓTESIS.

Si los andrógenos y el cortisol se han asociado a la patogénesis de la hipertensión e inducen un estado de resistencia a la insulina, condición que participa en la fisiopatogenia de la hipertensión arterial, **entonces** los andrógenos o el cortisol se encuentran elevados en la preeclampsia en asociación a un estado de resistencia a la insulina.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la relación entre testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona, cortisol, resistencia a la insulina y preeclampsia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la concentración plasmática de testosterona, sulfato dehidroepiandrosterona y cortisol en mujeres con embarazo normal y en mujeres con preeclampsia severa.
- Determinar el comportamiento de la Curva de Tolerancia a la Glucosa en mujeres con embarazo normal y en mujeres con preeclampsia severa.
- Determinar las modificaciones en la concentración plasmática de insulina en respuesta a 100 gr., de glucosa por vía oral, en mujeres con embarazo normal y en mujeres con preeclampsia severa.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de tipo prospectivo, abierto, observacional, comparativo y transversal en el que se incluyeron 35 mujeres primigestas con edades de 15 a 25 años de edad cursando el tercer trimestre del embarazo (>35 semanas) con feto único, que acudieron a la División de Obstetricia del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" para su atención. Las pacientes constituyeron dos grupos: el grupo A quedó conformado por 15 mujeres con embarazo no complicado y constituyó el grupo control. El grupo B se integró con 20 mujeres con preeclampsia severa. Se realizó historia clínica y exploración física al momento del ingreso de todas las pacientes. Así mismo, en todos los casos la interrupción del embarazo fue por operación cesárea. En los complicados con preeclampsia severa, la interrupción por vía abdominal respondió al protocolo de manejo de esta institución. En los controles la indicación se realizó por causas obstétricas (desproporción cefalo-pélvica, presentación pélvica, sufrimiento fetal, entre otros), excluyendo complicaciones obstétricas asociadas a hemorragia o infección, p ej., desprendimiento placentario, placenta previa, complicaciones quirúrgicas o infección. Todas las pacientes consumió suplementos vitamínicos con hierro y ninguna recibió tratamiento antihipertensivo.

Además, se excluyeron aquellas con un trastorno hipertensivo crónico o enfermedad hipertensiva inducida por el embarazo en la que no se alcanzara a integrar el diagnóstico de preeclampsia, diabetes mellitus, enfermedad renal o cardiovascular previa al embarazo, antecedente de infertilidad, hirsutismo o lupus. Así como las pacientes con

embarazo gemelar o bajo tratamiento con corticosteroides. Se eliminó del estudio a las participantes en caso de información incompleta o toma de muestra inadecuada. La preeclampsia severa se diagnosticó como hipertensión de inicio en el embarazo, caracterizada por un incremento de 30 mmHg en la presión sistólica o de 15 mmHg en la presión diastólica en comparación con los valores obtenidos antes de la semana 20 de gestación o un valor absoluto de al menos 160/110 o una presión arterial diastólica de 110 mmHg o mayor obtenida en cualquier determinación única durante el embarazo, en presencia de proteinuria, la que se aceptará como 300mg/L en una muestra de 24 horas ó (++) con el empleo de cinta reactiva.

Las muestras sanguíneas para la cuantificación de las hormonas y de glucosa fueron obtenidas por venopunción en condiciones de ayuno, entre 7:30-8:30 a.m., encontrándose las pacientes con una línea venosa permeable utilizando solución de NaCl 0.9%. Se realizaron determinaciones de glucosa en ayuno y a los 30, 60, 120 y 180 minutos después de la administración de 100 grs., de glucosa por vía oral. Para la insulina plasmática solo se midieron en condiciones basales y 1 hora posterior a la carga de 100 gr., de glucosa por vía oral. Después de la extracción del suero por centrifugación a 1000 rpm durante 10 minutos, las muestras fueron congeladas a -20°C hasta su procesamiento. La insulina, testosterona, DHEAS y cortisol se cuantificaron mediante RIA específico, con una sensibilidad de 4.04 $\mu\text{UI/mL}$ para insulina (ICN Pharmaceuticals, Inc, Costa Mesa CA), de

1.7 $\mu\text{g/dL}$ para DHEAS, de 0.2 ng/mL para testosterona y de 11 ng/mL para cortisol (Diagnostic Systems Laboratories, Inc, Webster Tex).

La glucosa plasmática se cuantificó con la técnica de la glucosa oxidasa.

VARIABLES DEPENDIENTES:

Diagnóstico de preeclampsia o de embarazo normotenso sin complicaciones médicas asociadas.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Valores de testosterona, DHEAS, cortisol, insulina pre y poscarga, glucemia en ayuno y curva de tolerancia a la glucosa.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Para resumir los datos se realizaron pruebas de estadística descriptiva del tipo de media, mediana y desviación estándar. Los valores de los parámetros medidos se expresaron como media \pm desviación estándar. Para la comparación entre grupos se realizó la prueba t de Student para grupos independientes. En los casos en los que no se alcanzó la normalidad se empleó la prueba de la U de Mann-Whitney. Para la comparación en cada grupo, entre las cifras de insulina en condiciones de ayuno y 1 hora posterior a recibir la carga de 100 gr., de glucosa por V.O., se empleó la prueba de t pareada y en ausencia de una distribución normal, la prueba de Wilcoxon. Las curvas de tolerancia a la glucosa se analizaron calculando el área bajo la curva con el método del trapezoide y se informó en unidades arbitrarios (min por mg/dl). Se consideró una diferencia como estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.05$

CONSIDERACIONES ÉTICAS

"Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Art. 17 Fracción II. Investigación con riesgo mínimo".

RESULTADOS

No se observaron diferencias entre ambos grupos en relación a su edad, edad gestacional, paridad y peso de los recién nacidos. Con objeto de considerar la participación de la hemoconcentración en las diferencias en las concentraciones hormonales, se midieron la hemoglobina y el hematocrito, sin observarse diferencias al comparar los grupos control y con preeclampsia severa.

	<i>Control</i> (n=15)	<i>Preeclampsia</i> (n=20)	<i>p</i>
Edad (años)	21 ± 2.5	21.6 ± 2	0.454
Edad gestacional (semanas)	39.68 ± 1.3	39.03 ± 1.8	0.343
Peso del recién nacido (grs)	3053.12 ± 403	3050 ± 669	0.991
Hemoglobina (gr/dl)	10.83 ± 1.78	11.33 ± 2.41	0.597
Hematocrito (%)	33.85 ± 4.5	34.32 ± 6.64	0.853

Al evaluar las condiciones basales y posteriores a un reto de glucosa, se observó que la glucemia en ayuno no fue diferente entre ambos grupos. De la misma manera, las cuantificaciones de glucosa plasmática realizadas a los 60', 120' y 180' posterior a la carga de 100

CONSIDERACIONES ÉTICAS

"Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Art. 17 Fracción II. Investigación con riesgo mínimo".

RESULTADOS

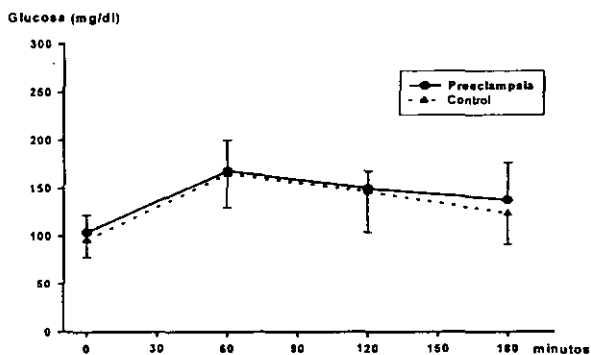
No se observaron diferencias entre ambos grupos en relación a su edad, edad gestacional, paridad y peso de los recién nacidos. Con objeto de considerar la participación de la hemoconcentración en las diferencias en las concentraciones hormonales, se midieron la hemoglobina y el hematocrito, sin observarse diferencias al comparar los grupos control y con preeclampsia severa.

	<i>Control</i> (n=15)	<i>Preeclampsia</i> (n=20)	<i>p</i>
Edad (años)	21 ± 2.5	21.6 ± 2	0.454
Edad gestacional (semanas)	39.68 ± 1.3	39.03 ± 1.8	0.343
Peso del recién nacido (grs)	3053.12 ± 403	3050 ± 669	0.991
Hemoglobina (gr/dl)	10.83 ± 1.78	11.33 ± 2.41	0.597
Hematocrito (%)	33.85 ± 4.5	34.32 ± 6.64	0.853

Al evaluar las condiciones basales y posteriores a un reto de glucosa, se observó que la glucemia en ayuno no fue diferente entre ambos grupos. De la misma manera, las cuantificaciones de glucosa plasmática realizadas a los 60', 120' y 180' posterior a la carga de 100

gr de glucosa por vía oral, no exhibieron diferencias al comparar los valores obtenidos en mujeres con embarazo sin complicaciones y con preeclampsia severa. Es notoria la tendencia a la superposición observada en las curvas de tolerancia a la glucosa, como puede advertirse en la Fig. 1.

CURVAS DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

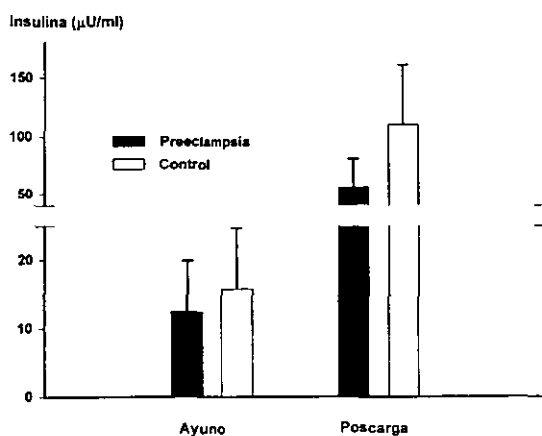


	<i>Control</i>	<i>Preeclampsia</i>	<i>p</i>
Glucosa ayuno (mg/dl)	95.85 ± 17.94	104.06 ± 18.05	0.217
Glucosa 60' (mg/dl)	164.78 ± 34.86	168.29 ± 31.88	0.772
Glucosa 120' (mg/dl)	146.71 ± 42	150.11 ± 18.12	0.634
Glucosa 180' (mg/dl)	124.14 ± 32.30	138.17 ± 39.25	0.088

De manera semejante, no se observaron diferencias en las concentraciones de insulina en ayuno. Sin embargo, la concentración de insulina sérica obtenida una hora posterior a la ingesta de una solución de 100 gr., de glucosa, demostró una diferencia significativa

en el grupo de preeclampsia severa en comparación al grupo control ($55.69 \pm 28.05 \mu\text{U/ml}$ vs $110.21 \pm 50.72 \mu\text{U/ml}$, respectivamente; t de Student, $p < 0.01$), sin observarse modificaciones en las concentraciones de glucosa medidas en las mismas condiciones. (Fig.2)

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE INSULINA EN AYUNO Y 1 HR POSCARGA DE 100 GR. DE GLUCOSA V.O.

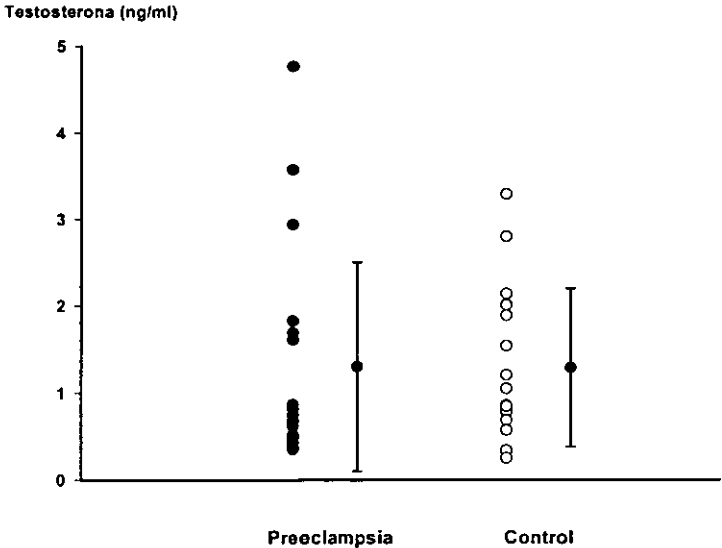


	<i>Control</i>	<i>Preeclampsia</i>	<i>p</i>
Insulina ayuno ($\mu\text{U/ml}$)	15.79 ± 8.9	12.50 ± 7.45	0.34
Insulina poscarga ($\mu\text{U/ml}$)	110.21 ± 50.7^a	55.69 ± 28.0^b	0.007*

^a Control, insulina ayuno vs poscarga; Prueba de Wilcoxon, $p=0.004$
^b Preeclampsia, insulina ayuno vs poscarga; Prueba de Wilcoxon, $p < 0.001$
* $p < 0.01$. Diferencia estadísticamente significativa.

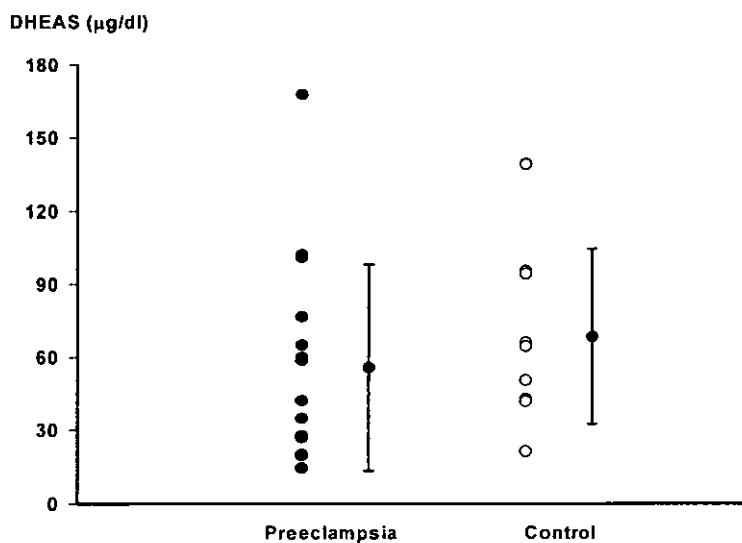
No se demostraron diferencias significativas al comparar las concentraciones de testosterona total entre los grupos normotenso y con preeclampsia (1.28 ± 0.91 ng/ml vs 1.3 ± 1.2 ng/ml, respectivamente; U de Mann-Whitney, $p=0.644$). (Fig.3)

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE TESTOSTERONA



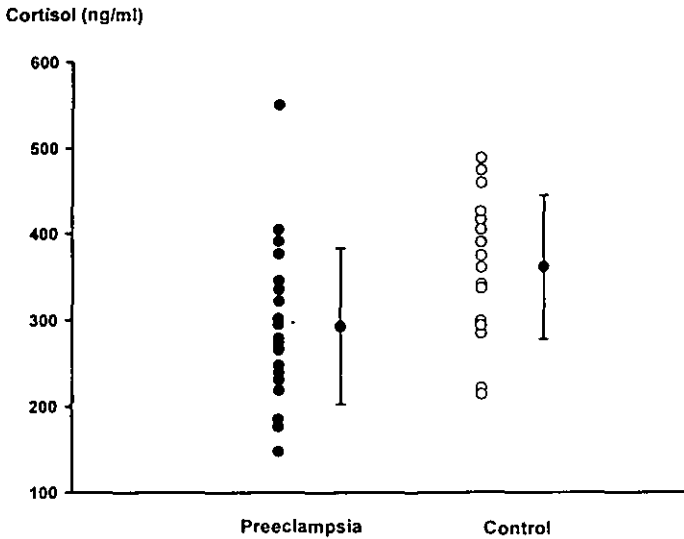
De manera semejante no se observaron diferencias en las concentraciones de DHEAS en los grupos preeclámptico y control ($55.85 \pm 42.4 \mu\text{g/dl}$ vs $68.51 \pm 35.9 \mu\text{g/dl}$, respectivamente; t de Student, $p=0.644$). (Fig.4)

CONCENTRACIONES DE DHEAS SÉRICA



Al comparar las concentraciones de cortisol sérico, se demostró una disminución estadísticamente significativa en las correspondientes al grupo con preeclampsia severa en comparación al grupo control (292.86 ± 90.43 ng/ml vs 361.75 ± 83.82 ng/ml, respectivamente; t de Student, p=0.024).(Fig.5)

CONCENTRACIONES DE CORTISOL SÉRICO



DISCUSIÓN.

En este estudio se demostró una disminución estadísticamente significativa en la concentración de cortisol sérico en las mujeres con preeclampsia severa en comparación con embarazadas sanas. Este resultado concuerda con lo reportado por Furuhashi et al.,(25) quienes observaron una concentración de cortisol significativamente menor en mujeres con hipertensión inducida por el embarazo en comparación con la de embarazadas normales. Por otra parte, Laatikainen et al.,(26) demostraron un incremento en la concentración de CRH y ACTH en el plasma venoso del cordón umbilical y en el plasma materno de mujeres con preeclampsia. Estos hallazgos en conjunto, pueden ser explicados por una disminución en la capacidad de respuesta a ACTH de la glándula suprarrenal en mujeres con preeclampsia, secundaria a un deterioro en la perfusión tisular o por una disfunción de la barrera placentaria para glucocorticoides, por pérdida o reducción de la actividad de la 11β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β HSD), lo que incrementaría el paso transplacentario de cortisol de la madre al feto, con una disminución consecutiva en la concentración de cortisol materno y un aumento en la exposición fetal al glucocorticoide. En 1998, Mc Calla et al.,(27) reportaron una disminución significativa en la actividad de la 11β HSD placentaria, así como un incremento en el nivel de cortisol en la sangre de cordón umbilical en casos de preeclampsia en comparación al de pacientes normotensas.

La barrera placentaria para glucocorticoides está representada por la enzima 11 β HSD, responsable de la conversión de cortisol a cortisona, un esteroide biológicamente inactivo(28). En estudios con animales de experimentación se ha demostrado que la disminución en la actividad de la 11 β HSD placentaria se relaciona con bajo peso al nacimiento y alto peso placentario, combinación que en humanos se considera un poderoso predictor de hipertensión en la vida adulta(29), lo que de verificarse en el caso de la preeclampsia, permitiría explicar el riesgo mayor de presentar la enfermedad en las hijas de madre preecláptica, sin que por el momento se haya logrado identificar un patrón hereditario definido. La disminución en la actividad de la 11 β HSD placentaria puede ser congénita o adquirida, en este último punto, se ha reportado que la corticotropina (ACTH) es un factor inhibidor de la enzima(30) que se ha encontrado aumentado en embarazos complicados con preeclampsia(26).

Además, en nuestro estudio no se logró demostrar un incremento en la resistencia a la insulina en las mujeres con preeclampsia, sino una mayor sensibilidad a la acción de la insulina sobre la utilización de glucosa. La menor resistencia a la insulina observada en las mujeres preeclápticas puede ser resultado de la menor concentración de cortisol sérico. Si la resistencia fisiológica a la insulina que ocurre en el embarazo permite privilegiar la transferencia materno-fetal de glucosa y facilita el almacenamiento materno de energía, un deterioro en la resistencia a la insulina acompañada de una disminución en la producción hepática de glucosa orientaría el metabolismo materno

hacia un estado catabólico, lo que repercutiría adversamente en el binomio materno-fetal.

En relación a los andrógenos evaluados en este estudio, ha diferencia de lo reportado por Acromite(18), la testosterona no fue diferente entre ambos grupos. Aún cuando las diferencias puedan responder a variaciones de tipo racial entre las poblaciones estudiadas y la nuestra, es conveniente señalar que en el estudio mencionado no se eliminó la posibilidad de que sus hallazgos fueran debidos a hemoconcentración, lo que en nuestro trabajo contemplamos midiendo la concentración de hemoglobina y el hematocrito. A semejanza de los reportado en los diferentes estudios en los que se ha cuantificado DHEAS, en nuestro trabajo no observamos diferencias entre los grupos preeclámptico y control.

Si bien, la mayoría de los autores coinciden en que las causas que provocan preeclampsia se instalan en las primeras diez semanas del embarazo, un grupo importante de los estudios clínicos se han realizado en el tercer trimestre, cuando la enfermedad ya está presente y cuando las mediciones sobre las posibles marcadores bioquímicos pueden encontrarse alteradas por el estado de disminución de la perfusión tisular, constituyendo mas bien efectos que causas de la preeclampsia. Es necesario realizar estudios clínicos que evalúen la función de la placenta desde el inicio del embarazo y así poder reconocer los cambios antes de la aparición de la enfermedad y eventualmente evaluar su utilidad como pruebas diagnósticas para su identificación temprana.

BIBLIOGRAFIA

1. Mora G, Yunes J. Mortalidad materna: una tragedia ignorada. En: Género, mujer y salud en las Américas. Gómez GE, ed. Organización Panamericana de la Salud 1993. Publicación científica No. 54, pp 68-86.
2. Roberts JM, Taylor RN, Friedman SA, et al. New developments in pre-eclampsia. *Fetal Med Rev* 1990; 2:125-41.
3. Belizán JM, Villar J, González L, et al. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Eng J Med* 1991; 325:1399-405.
4. Davidge ST, Hubel CA, Brayden RD, et al. Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1992; 79:897-901.
5. Andre Van Assche F, Spitz B, Hanssens M, et al. Increased thromboxane formation in diabetic pregnancy as a possible contributor to preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:84-7.
6. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, et al. Preeclampsia a state of sympathetic overactivity. *N Eng J Med* 1996; 335:1480-5.
7. Gabbe SG,. Pregnancy in women with diabetes mellitus. The beginning. *Clin Perinatol* 1993; 20:507-15.
8. Sechi LA, Tedde R, Manigliano A, et al. Insulin resistance and beta cells hypersecretion in essential hypertension. *J Hypertens* 1990; 8:87-9.
9. Denker PS, Pollock VE. Fasting serum insulin levels in essential hypertension: a metanalysis. *Arch Int Med* 1992; 152:1469-51.

10. Reaven GM, Chang H. Relationship between blood pressure, plasma insulin and triglyceride concentration and insulin action in SHR and WKY rats. *Am J Hypertens* 1991; 4:34-8.
11. Schi LA, Bartoli E. Mechanisms of insulin resistance leading to hypertension: what we can learn from experimental models. *J Investing Med* 1997; 45:238-51.
12. Sopwors JR. Insulin and insulin-like growth factor in normal and pathological cardiovascular physiology. *Hypertension* 1997; 29:691-99.
13. Piatti PM, Monti LD, Conti M, et al. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. *Diabetes* 1996; 45:316-321.
14. Tulchinsky D, Little AB. *Maternal-fetal endocrinology*. 2th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994: 10-46.
15. Urman B, Sarac E, Dogan L, Gurgan T. Pregnancy in infertile PCOD patients. Complications and outcome. *J Reprod Med* 1997; 42:501-5.
16. Kashyap S, Claman P. Polycystic ovary disease and the risk of pregnancy-induced hypertension. *J Reprod Med* 2000; 45:991-4.
17. Laivuori H, Kaaja R, Rutanen EM, Viinikka L, Ylikorkala O. Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:344-7.
18. Acromite MT, Mantzoros CS, Leach RE, et al. Androgens in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:60-3.

19. Martínez AE, González OM, Quiñones GA, et al. Hyperinsulinemia in glucose-tolerant women with preeclampsia. A controlled study. *Am J Hypertens* 1996;9:610-4.
20. Kaaja R. Insulin resistance syndrome in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16:41-6.
21. Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S, et al. Gestational hypertension but not pre-eclampsia is associated with insulin resistance syndrome characteristics. *Hum Reprod* 1999; 14:219-23.
22. Roberts RN, Henriksen JE, Hadden DR. Insulin sensitivity in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 1095-100.
23. Berkowitz KM. Insulin resistance and preeclampsia. *Clin Perinatol* 1998 Dec;25(4):873-85.
24. Conrad KP. Animal models of pre-eclampsia: do they exist? *Fetal Medicine Review* 1990; 2:67-88.
25. Furuhashi N, Kono H, Hiruta M, et al. Serum cortisol levels in pregnancy induced hypertension patients. *Tohoku J Exp Med* 1986; 149:21-4.
26. Laatikainen T, Virtanen T, Kaaja R, Salminen-Lappalainen K. Corticotropin-releasing hormone in maternal and cord plasma in pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 39:19-24.
27. McCalla CO, Nacharaju VL, Muneyyirici-Delale O, Glasgow S, Feldman JG. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in normotensive and pre-eclamptic pregnancies. *Steroids* 1998; 63:511-5.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

28. Sun K, Yang K, Challis JRG. Glucocorticoid actions and metabolism in pregnancy: implications for placental function and fetal cardiovascular activity. *Placenta* 1998; 19: 353-60.
29. Barker DJP, Bull AR, Osmond C, et al. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990; 301:259-62.
30. Walker BR, Campbell JC, Fraser R, et al. Mineralocorticoid excess and inhibition of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in patients with ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 37:483-92.