



Universidad Nacional Autónoma de México



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

**TITULO
PACIENTES CON INSULINORESISTENCIA EN TRATAMIENTO
CON METFORMINA, CON ÍNDICE DE "HOMA" MAYOR DE 2.5 EN
LA CLÍNICA DE REPRODUCCIÓN HUMANA DEL HOSPITAL 1° DE
OCTUBRE**

**Tesis que, en cumplimiento parcial para obtener el Diploma como
Especialista en Gineco Obstetricia
Presenta**

Dra. Griselda Guadalupe Trejo García

Titular:

Dr. Gaudencio Islas Cruz

**México, D. F. a Noviembre de 2007
FOLIO: 384.2007**





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



Universidad Nacional Autónoma de México



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

**TITULO
PACIENTES CON INSULINORESISTENCIA EN TRATAMIENTO
CON METFORMINA, CON ÍNDICE DE "HOMA" MAYOR DE 2.5 EN
LA CLÍNICA DE REPRODUCCIÓN HUMANA DEL HOSPITAL 1° DE
OCTUBRE**

**Tesis que, en cumplimiento parcial para obtener el Diploma como
Especialista en Gineco Obstetricia
Presenta**

Dr. Griselda Guadalupe Trejo García

Titular:

Dr. Gaudencio Islas Cruz

Asesores:

México, D. F. a Noviembre de 2007

le Firmas.



AGRADECIMIENTOS.

A dios:

Por permitirme la dicha de existir

A mi hija (Alexa):

Por que este sacrificio es para darte una mejor vida

A mis padres:

Gracias por el apoyo incondicional que siempre recibí de ustedes.

A mi mamá Sarita:

Por ser la persona que siempre me impulsa para seguir adelante.

A mi esposo:

Por confiar en mi en todos los aspectos y apoyarme en lo académico. Te amo.

A mi hermana Carmen Trejo:

Gracias por el amor que has tenido hacia mi hija durante el tiempo que he estado en el hospital.

A los profesores:

Gracias por la paciencia, dedicación que han tenido hacia nosotros

Resumen

Objetivos .- Determinar la incidencia de insulinoresistencia de las pacientes que acuden a la clínica de biología la reproducción humana del Hospital Regional "1º de Octubre" del ISSSTE. Obtener la frecuencia de casos insulinoresistentes que acuden a la clínica de biología de la reproducción humana del hospital 1º de octubre del ISSSTE. Determinar las características clínicas de las pacientes insulinoresistentes que acuden a la clínica de biología de la reproducción humana del hospital 1º de octubre del ISSSTE. Obtener las complicaciones observadas en las pacientes insulinoresistentes que acuden a la clínica de biología de la reproducción humana del hospital 1º de octubre del ISSSTE.

Material y Métodos .- Se realizó un estudio Observacional y Transversal, y fueron utilizados criterios de morbilidad para conocer los factores de riesgo asociados al no embarazo y al éxito de la terapia con metformina.

Resultados .- Se estudiaron un total de 100 pacientes obtuvo que para el hospital se realizaron un total de 119 histerectomías, hubo una incidencia acumulada de 66.25 por cada 1000,. Se encontró una mortalidad de 4 casos por cada 10,000. La supervivencia a los 6, fue de 0.75 a los 10 meses la probabilidad era de 0.6563 a los 12 meses la probabilidad de sobrevivida era de 0.5625, a los 15 meses la probabilidad de sobrevivir fue de 0.45 a los 17 meses esta probabilidad se reducía a 0.30 y finalmente a los 22 meses esta probabilidad era de 0.000

Conclusiones .- De acuerdo a nuestra hipótesis no pudimos observar diferencia entre los grupos que presentaron embarazo y aquellas donde no se presentó en lo respectivo a la edad y al índice de masa corporal. Las complicaciones encontradas entre los productos de aquellas madres con metabolismo de carbohidratos alterado el común encontrar dentro de esta la macrosomía, la cual se presentó como la primera complicación fetal. Se observó un éxito mayor del 50% en las pacientes que estando sometidas al tratamiento con metformina les fue posible embarazarse, lo cual se encuentra por arriba de las referencias de éxito en el embarazo en otras partes del mundo y aún México.

Palabras clave (keywords).- metformina, resistencia a la insulina, factores de riesgo

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	1
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	15
JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVOS	17
HIPÓTESIS.....	18
METODOLOGÍA.....	19
Diseño de estudio	19
Criterios de selección.....	19
Variables.....	20
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	21
Fuentes de información.....	23
Plan de análisis.....	23
ÉTICA	24
RESULTADOS	25
Descripción de la muestra.....	25
Medidas de Frecuencia.....	30
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	33
LIMITANTES Y RECOMENDACIONES	34
BIBLIOGRAFÍA	35

Antecedentes

La insulinoresistencia es un trastorno metabólico que se caracteriza por una hiposensibilidad de los tejidos del organismo a la acción de la insulina. Esto determina que las células beta de los islotes pancreáticos incrementen la producción de la hormona provocando hiperinsulinemia.

La resistencia insulínica es una anomalía celular compleja que afecta múltiples sistemas orgánicos y predispone a la aparición de varias alteraciones metabólicas. Son abrumadoras las evidencias que indican la asociación entre insulinoresistencia, hiperinsulinemia y morbimortalidad ; asimismo, dichas alteraciones son estímulos vasopresores – proliferativos que participan en la patogénesis de diversos padecimientos en la mujer.

Existen factores nutricionales y no nutricionales que pueden predisponer a un estado de insulinoresistencia.

Las evidencias apoyan la hipótesis de que la alimentación puede influir sobre la sensibilidad a la insulina, tanto positiva como negativamente. Así, el tipo de alimentación habitual puede actuar como preventivo del desarrollo de insulinoresistencia en individuos predispuestos o, en contraposición, estimular un estado de hiperinsulinemia en individuos insulinoresistente, Asimismo, la localización central de la adiposidad corporal, es un determinante de la mayor resistencia insulínica.

La resistencia a la insulina es un elemento fundamental para el desarrollo de la Diabetes tipo 2 y para el Síndrome Metabólico. En el primer caso se produce porque el páncreas sufre un deterioro paulatino en su función endócrina (producción de insulina), lo que conlleva a un estado de insuficiencia. Es decir, de intolerancia a los hidratos de carbono (posterior diabetes).

Una de los efectos más conocidos es sobre el curso del embarazo, así como la afectación de fertilidad en la mujer.

INFERTILIDAD

Según los conceptos internacionales infertilidad es la incapacidad de una pareja para lograr una concepción después de un año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva.

La infertilidad se denomina primaria cuando nunca se ha logrado un embarazo y secundaria cuando hubo embarazos previos.

Esterilidad es la condición absoluta e irreversible de concebir un embarazo.

La incidencia de la infertilidad va en aumento con cifras que varían entre el 15% y el 20%, muchos factores emergentes se señalan como fundamentales en este incremento como la influencia ambiental, nuevas enfermedades de transmisión sexual, la disminución de la fertilidad masculina, las tendencias de posponer los embarazos para edades mas avanzadas, los cambios en la orientación sexual, etc.

Los factores causales de infertilidad en una pareja varían de acuerdo con la población que se trate; en la mujer los trastornos tubarios infecciosos son más comunes en grupos de bajo nivel socioeconómico, mientras que la endometriosis y anovulación son más frecuentes en clases de nivel más alto.

Los estudios muestran que la distribución de las causas de infertilidad es de origen: masculino 25%, trastornos ováricos 20-30%, trastornos tubarios 15-20%, trastornos cervicales 5-10%, y de causa desconocida 5-10%.

La fertilidad es máxima en la mujer entre los 24 y 26 años declina en forma gradual después de los 30 años, con caída mas acentuada después de los 35 años.

La fertilidad disminuye después de suspender la anticoncepción hormonal pero se recupera pronto, la edad de la mujer es el determinante más importante, ya que a los 35 años las probabilidades de lograr un embarazo son la mitad de las que se tienen a los 25 y después de los 40 años es mínima.

La prevalencia de esterilidad en una población es difícil de evaluar porque va a depender de diversos factores como son la distribución etaria de la muestra, las tasas de fertilidad específicas para los diferentes grupos de edad, la edad a la que las parejas empiezan a intentar tener hijos, el tipo de anticoncepción usado antes de intentar tener hijos, y el periodo de tiempo que las parejas consideran suficiente para intentar tener hijos . Existe la dificultad adicional del tipo de estudio que se realice, ya que los resultados pueden variar según se trate de un estudio basado en una muestra clínica o en la población general, por encuesta, epidemiológico, retrospectivo, etcétera. A todo ello hay que añadir el hecho que con frecuencia no es posible saber si se trata de una esterilidad voluntaria (aquellas parejas que deciden no tener hijos) o no (aquellas parejas que tienen problemas para concebir). Un estudio realizado en diversos países europeos encontró que el 7.4% de las parejas eran estériles a propósito.

También hay que tener en consideración que hay toda una serie de factores sociales, conductuales y culturales que pueden ser de riesgo para enfermedades de transmisión sexual y otras enfermedades del tracto reproductivo que pueden asociarse a esterilidad clínica. Un estudio encontró que el riesgo de subfertilidad (definido como un año o más de sin concebir de manera involuntaria) aumentaba con la edad y disminuía con el nivel de educación, Por todo ello es difícil saber con exactitud la tasa de parejas estériles. Una estimación conservadora permitiría asumir que hasta el 10% de las parejas presentan algún problema de esterilidad a

lo largo de su vida reproductiva, lo que representaría de 50 a 80 millones de personas en todo el mundo . En algunos países en vías de desarrollo como Nigeria la esterilidad es el principal motivo de consulta ginecológica .

Diversos autores sitúan la tasa de esterilidad entre el 6 y el 20% en los países industrializados, mientras que en zonas en vías de desarrollo como el Africa subsahariana, la prevalencia puede ser del 30% o superior. Estos datos significan que en nuestro medio entre una mujer de cada cinco y una de cada diecisiete van a consultar por un problema de esterilidad durante su vida reproductiva.

Un estudio realizado en tres regiones francesas encontró una prevalencia del 14.1% , mientras que un estudio llevado a cabo entre 2000 mujeres casadas en Tomsk, Siberia, fue del 16.7% . Otro trabajo realizado en una comunidad rural británica presentaba una tasa de esterilidad del 17.3% a los 12 meses (esterilidad primaria: 10.6%; secundaria: 6.7%) y del 12% a los 24 meses. Un estudio finlandés entre mujeres que participaban en un programa de cribaje de cáncer de cérvix encontró una tasa de esterilidad primaria del 5% y global del 15.4%. En un estudio realizado en diversos países europeos, la proporción de parejas estériles con deseo de tener hijos era del 5.9%, oscilando entre el 2.3% en Polonia y el 9.3% en Dinamarca. Cuando sólo se analizaban las mujeres estériles con deseo de tener hijos la tasa era del 4.9% (del 1.8% en Polonia al 7% en Dinamarca), mientras que para los varones era del 1.2% (del 0.3% en España al 2.5% en Dinamarca). Una aproximación realizada en España a partir del censo de mujeres casadas indicaba una tasa de esterilidad del 3% .

En la evaluación de la infertilidad incluye: la historia clínica de la pareja, edad y numero de embarazos previos, duración de las relaciones sexuales, tiempo y duración de la infertilidad, ritmo menstrual, fecha de la ultima menstruación, debe haber antecedentes de enfermedades infecciosas, tuberculosis, peritonitis, cervicitis, salpingitis, abscesos tuboovaricos, etc.

Se debe interrogar sobre alteraciones endocrinas, nutricionales, enfermedades sistémicas, intervenciones quirúrgicas, como apendicectomías, hernioplastias, extirpación de quistes ováricos, cesáreas etc.

Los estudios básicamente son determinaciones hormonales como la determinación de progesterona sérica. Para evaluar la integridad del aparato reproductor femenino se utiliza la histerosalpingografía que diagnostica obstrucciones y malformaciones u otras anomalías uterinas y tubarias; se utilizan estudios del moco cervical y en ciertos casos biopsia endometrial.

Dependiendo de los resultados de estos estudios es como se llevara a cabo el tratamiento el cual idealmente deber ser llevado a cabo en la Clínica de la Reproducción Humana.

Existen diferentes causas fisiológicas para la infertilidad en la mujer, esta pueden clasificarse de la siguiente manera:

* Factores generales

- o Diabetes mellitus, problemas tiroideos, enfermedades suprarrenales
- o Lesiones hepáticas, enfermedades renales
- o Factores psicológicos

* Factores hipotalámico-pituitario

- o Síndrome de Kallmann
- o Disfunción hipotalámica
- o Hiperprolactinemia
- o Hipopituitarismo

* Factores ováricos

- o Síndrome de ovario poliquístico
- o Anovulación
- o Reserva ovarica disminuida
- o Disfunción Luteica
- o Menopausia prematura
- o Síndrome de Turner
- o Neoplasma ovárico

* Factores peritoneales y tubarios

- o Endometriosis
- o Adhesiones pelvicas
- o Enfermedad Inflamatoria Pelvica
- o Oclusión tubarica

* Factores uterinos

- o Malformaciones uterinas
- o Leiomyoma
- o Síndrome de Asherman

* Factores Cervicales

- o Estenosis Cervical
- o Antigenos antiesperma
- o Insuficiencia de moco cervical

* Factores vaginales

- o Vaginismo
- o Obstrucción vaginal

* Factores genéticos

- o Síndrome de insensibilidad androgenica
- o Condición intersexual

Dentro de los principales factores para la infertilidad, aparecen aquellos relacionados a otros trastornos endocrinos, de forma importante aquellos relacionados con la función de las glándulas suprarrenales, lo cual es debido en parte a la interacción existente con el metabolismo de los carbohidratos, el cual se ve afectado en las pacientes que tiene al antecedente de afectación suprarrenal, en la cual existe una asociación directa entre la insulina resistencia y las causas de infertilidad debidas en gran parte a la condición de Aumento de la ACTH y una consecuencia directa el Síndrome de ovarios poliquísticos en cual esta directamente vinculada con los trastornos derivados de el hiperandrogenismo.

Casi todas las mujeres con ovario poliquístico tienen concentraciones circulantes exageradas de andrógenos de origen suprarrenal y ovárico. En el ovario se demuestra la falta de regulación del citocromo P450c17 y en la suprarrenal hiperestimulación de la P450C17,7 3β y 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, así como disminución de la actividad de la 17,20 liasa. En diversos estudios se ha encontrado que la actividad de la aromatasa es mayor en ovarios poliquísticos que en los normales, esto podría explicar el estrogenismo persistente observado en esta enfermedad.

En la práctica clínica es común que las mujeres con ovario poliquístico tengan infertilidad (74%), irregularidades menstruales, como sangrado disfuncional (29%), amenorrea (51%), hiperandrogenismo (69%) y virilización (21%).⁸ Con frecuencia, la anovulación se relaciona con infertilidad y sangrado disfuncional (oligomenorrea o amenorrea). Las alteraciones menstruales de pacientes con este padecimiento se inician con la menarquia y, aunque la amenorrea puede ocurrir, se manifiesta como oligomenorrea. El porcentaje de ovario poliquístico con menstruaciones

regulares se incrementa con la edad, incluso en 70% entre los 39 y 41 años. La infertilidad es el problema principal; no obstante, al lograrse un embarazo pueden surgir otros problemas reproductivos, como el aborto. El porcentaje de abortos en mujeres que sufren esta enfermedad es aproximadamente del 30%. Aún se desconoce el mecanismo exacto; sin embargo, las concentraciones elevadas de LH y andrógenos son causa de una pobre historia reproductiva.⁹ El ambiente endocrino desfavorable al que se exponen los folículos puede contribuir al bajo porcentaje de embarazos, debido a que se afecta la calidad del ovocito y la eficacia de la fase lútea. En este síndrome la resistencia a la insulina puede considerarse factor de riesgo para diabetes gestacional y su prevalencia va del 40 al 46%.¹⁰ Se ha reportado relación con la resistencia a la insulina y trastornos hipertensivos del embarazo. La resistencia a la insulina, la obesidad y el riesgo incrementado de diabetes gestacional en pacientes con ovario poliquístico sugieren que las complicaciones hipertensivas pueden ser comunes en la gestación. La preeclampsia es más frecuente en pacientes con este padecimiento que en mujeres sanas, la insulinoresistencia se considera el factor de mayor riesgo para la diabetes tipo 2 en pacientes con ovario poliquístico .

Los mecanismo por lo que se lleva a cabo esta alteración son debido a que el receptor de insulina es heterotetramérico, está compuesto por dos subunidades extracelulares, a las que se une la insulina, y dos subunidades b transmembrana. La unión de la insulina a su receptor inicia la actividad intracelular a través de la tirosín cinasa. Esta autofosforilación del receptor cinasa activa sustratos proteínicos intracelulares conocidos como sustratos del receptor de insulina (IRSs). Éstos comprenden una familia de proteínas (IRS1-IRS4) cuya función es: activar otras moléculas; amplificar y diversificar la señal generada por la insulina; promover la utilización de glucosa y aminoácidos, lo mismo que la síntesis de glucógeno, lipogénesis y mitogénesis. Cualquier cambio en el receptor de insulina puede alterar la respuesta celular a la misma y provocar la resistencia. Los receptores de insulina han sido ampliamente identificados en células de la granulosa, de la teca y del estroma ovárico. Existen muchos factores que pueden

alterar la expresión del receptor insulínico y su regulación en el ovario, como la misma insulina, IGFs y las hormonas sexuales.

Diversos estudios sugieren que existe deficiencia cuantitativa de los sitios de unión de la superficie celular de la insulina, que en un inicio se demostró en fibroblastos, células sanguíneas y, por último, en adipocitos. Sin embargo, aún no se comprueba que esta alteración desempeñe un papel determinante en el desencadenamiento de la resistencia insulínica. Defectos de la señal de insulina postunión al receptor Otro mecanismo que participa en la patogénesis de la resistencia a la insulina es el que se genera en las señales de transmisión postunión, como: 1) Deficiencia en la autofosforilación de la tirosín cinasa, causada por la serín cinasa. Esta última desempeña un papel importante en la regulación de la enzima P450c17 que interviene en la síntesis de esteroides sexuales. La alteración en la fosforilación de la tirosín cinasa puede ser causa de insulinoresistencia e hiperproducción androgénica; sin embargo, esto no se ha comprobado. 2) Disminución de la expresión de la IRS1-IRS4, mediadores de la activación de fosfatidil inositol 3- cinasa (PI3K) que estimulan el transporte de glucosa, síntesis de carbohidratos y proteínas, en especial en el músculo esquelético. 3) Diversas alteraciones en la expresión del GLUT-4 (transportador de glucosa insulinoirregulado, localizado en el adipocito y músculo esquelético).

Otra de las causas importantes lo son los defectos en los receptores a la insulina tipo A, los cuales se han descrito como un efecto de las mutaciones puntuales de el DNA que codifica las subunidades alfa y las subunidades beta de los receptores a la insulina y el procesamiento de precursores de los receptores. El leprechaunismo, un raro síndrome genético con mutación puntual de la subunidad alfa y severa resistencia a la insulina en niñas es con frecuencia que se asocia a ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo y acantosis nigricans.

Finalmente presencia de autoanticuerpos contra los receptores de insulina asociada con enfermedad autoinmune (tipo B).

Diagnostico.

Las pruebas para diagnosticar la resistencia a la insulina incluyen: 1) Prueba con pinza euglucémica: requiere equipo adecuado y personal debidamente capacitado. Se aplica una infusión de insulina intravenosa a ritmo constante para alcanzar concentraciones fisiológicas suprabasales de glucosa. La glucemia se monitoriza con regularidad y se aplican infusiones de glucosa en cantidades variables para mantener constante la concentración de la misma.

Cuando las cantidades de glucosa se estabilizan, se dividen entre la concentración de insulina y se denomina sensibilidad a la insulina. Esta prueba se considera el “estándar de oro” para medir la acción insulínica. 2) Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa: ésta consiste en la aplicación intravenosa de una cantidad fija de glucosa, seguida de tomas seriadas de sangre durante 180 minutos, mide la glucosa e insulina plasmática para determinar la sensibilidad hormonal. 3) Curva de tolerancia a la glucosa oral. Esta prueba es fácil de realizar; sin embargo, diversos factores pueden influir en sus resultados: hora del día, ingestión de carbohidratos, actividad física y alteraciones gastrointestinales.

Para evitar las limitantes señaladas, en la práctica diaria pueden utilizarse índices basados en la medición de insulina y glucosa en ayuno. A continuación, se describe un ejemplo: paciente de 30 años de edad, con antecedentes de opsomenorrea desde la menarquia, hirsutismo (índice de Ferriman- Gallwey 15), obesidad grado 1, acantosis nigricans, dislipidemia, hipotiroidismo y ovarios poliquísticos.

Glucosa: 76 mg/dL e insulina 19.5 µg/mL. Hay una fórmula simple para determinar el grado de resistencia: $\text{glucosa/insulina} = 4.5$, lo cual indica resistencia insulínica. Al despejar los valores se obtiene $\text{glucosa } 76.0/\text{insulina } 19.5 = 3.89$; por tanto, se confirma la resistencia a la insulina (sensibilidad y especificidad del 95 y 84%, respectivamente). El cuadro 1 muestra los hallazgos clínicos y bioquímicos de la

resistencia insulínica. Estos hallazgos ayudan al médico a identificar a las mujeres con alto riesgo de resistencia a la insulina.

Determinación del “ HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT INDEX” (índice de HOMAIR).

La resistencia a la insulina se caracteriza por la ausencia, en los tejidos periféricos, de una respuesta normal a la acción de la misma .

Los datos objetivos para determinar el síndrome de insulino-resistencia son:

1- Insulinemia en ayunas ³ 16,7 mU/l (17,3 mU/l en mujeres y 15,7 mU/l en hombres).

2- El Índice HOMA ³ 3,8 (3,9 en mujeres y 3,5 en hombres). El índice HOMA (Homeostasis model assessment), se calcula según la fórmula de Matthews: $\text{insulina (uU/ml)} \times \text{glucosa (mmol/l)} / 22,5$.

3- Glucemia en ayunas ³ 110 mg/dl.

4- Índice masa corporal ³ 25kg/m².

5- Triglicéridos ³ 150 mg/d

TRATAMIENTO

El reconocimiento de la resistencia a la insulina como factor principal desencadenante de la patogénesis del síndrome de ovario poliquístico propició el uso de medicamentos hipoglucemiantes por ser “sensibilizantes de insulina”. De éstos, la metformina (biguanida) es el agente más estudiado para tratar dicho padecimiento. Demostró ser útil para tratar la anovulación y eficaz en la prevención del aborto recurrente, además de dar protección cardiovascular, regular los lípidos y activar el PAI- 1. Otra ventaja de la metformina es la reducción del riesgo de sufrir diabetes tipo 2. Existen otros medicamentos, como las tiazolidinedionas, cuyos efectos son similares a la metformina pero su uso es

limitado debido a sus efectos teratogénicos. Hoy en día existen algunos medicamentos en proceso experimental, como: diazóxido, acarbosa, somatostatina y D-chiro-inositol cuya utilidad aún no ha sido comprobada.

METFORMINA

Es un hipoglucemiante que se descubrió en 1957, de la familia de las biguanidas, cuyo mecanismo de acción no es del todo conocido; sin embargo, se sabe que inhibe la producción hepática de glucosa del 9 al 30% y aumenta su utilización periférica. Asimismo, disminuye las concentraciones de ácidos grasos libres, inhibe la gluconeogénesis en el hígado y la glucólisis en el tejido graso. Incrementa la sensibilidad a la insulina en el tejido periférico y favorece la utilización de glucosa por su mecanismo no oxidativo, el cual, a su vez, incluye su almacenamiento como glucógeno, conversión a lactato e incorporación a triglicéridos. Facilita la traslocación de la glucosa en sus transportadores, como GLUT-4, a nivel intracelular. Algunos estudios señalan que favorece la unión de la insulina a sus receptores, principalmente en células sanguíneas; sin embargo, hay autores que indican que la metformina es capaz de atravesar la membrana y estimular directamente la actividad de tirosín cinasa.

EFFECTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD

Por lo general, ocurren en 30% de los casos y son de origen gastrointestinal, como: náusea, vómito, diarrea, malestar abdominal, anorexia y sabor metálico en la boca. Otros efectos adversos consisten en malabsorción del ácido fólico y vitamina B12; sin embargo, no representan síntomas clínicos graves. El peor efecto de la metformina es la acidosis láctica, pues la padecen 5 de cada 100,000 pacientes y se relaciona con mortalidad del 50%.^{21,22} Los criterios de exclusión para su prescripción son: enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca o respiratoria, alcoholismo e insuficiencia renal. La metformina no debe administrarse si la creatinina sérica es mayor de 1.4 mg/dL. Aún no se demuestra

actividad teratogénica, por lo que puede utilizarse con seguridad durante el embarazo.

El efecto en la reducción de la resistencia a la insulina se logra al producir una reducción de la hiperinsulinemia debido a la disminución de la producción de glucosa hepática y al aumento de la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina. De igual forma, reduce las concentraciones de ácidos grasos libres, los cuales desempeñan un papel importante en la patogenia de la resistencia a la insulina. Dado que el índice cintura-cadera disminuye en los pacientes tratados con metformina, se cree que su mayor efecto reside en la movilización del tejido graso. Se sabe que sólo 50% de las pacientes con ovario poliquístico reaccionan al tratamiento con metformina. Debido a que muchas mujeres con insuficiencia tienen índice de masa corporal > 30, se sugiere tratamiento coadyuvante en la reducción ponderal a fin de mejorar la sensibilidad a la insulina inducida por metformina .

DIETA

La ingesta de calorías durante el embarazo debe de mantenerse entre las 30-40 Kcals/ Kg peso, de las cuales: 50-60% deberán ser carbohidratos, 10-20% deben ser proteínas y 30- 40 % son grasas.

La distribución reviste suma importancia , ya que ésta idealmente debe ser manejada en siete momentos de los cuales se recomienda sea de la siguiente como lo indica la tabla No 1.

Tabla No. 1 distribución de los alimentos en pacientes con diabetes gestacional.

Hora	Alimento	% de calorías
7:00	DESAYUNO	10
9:00	COLACIÓN	5
12:00	COMIDA	30
14:00	COLACIÓN	10
18:00	CENA	30
20:00	COLACIÓN	10
22:00	COLACIÓN	5

Pregunta de investigación

¿Cual es la incidencia de insulinoresistencia en pacientes tratados con Metformina e índice de HOMA superior a 2.5 y su probabilidad de embarazo en las pacientes que acuden a la Clínica de Reproducción Humana del hospital 1° de Octubre del ISSSTE?

Justificación

El embarazo constituye un estado prediabético debido a la resistencia de los efectos glucorreductores de la insulina, esto obliga a la vigilancia y control adecuado de las pacientes con factores de riesgo para diabetes mellitus durante el embarazo para evitar los diferentes tipos de complicaciones tanto para la madre como para el producto. Éste estudio permitirá a nuestra institución conocer la frecuencia de la insulinoresistencia y complicaciones que se presentan en pacientes con embarazo y diabetes. De ésta manera podremos ofrecer a nuestros pacientes mejores esquemas de atención así como proponer mejoras al proceso diagnóstico y de manejo permitiendo al hospital una mejor atención de estas pacientes.

Objetivos

General

- Determinar la incidencia de insulinoresistencia de las pacientes que acuden a la clínica de biología la reproducción humana del Hospital Regional “1º de Octubre” del ISSSTE.**

Específicos

- Obtener la frecuencia de casos insulinoresistentes que acuden a la clínica de biología de la reproducción humana del hospital 1º de octubre del ISSSTE.**
- Determinar las características clínicas de las pacientes insulinoresistentes que acuden a la clínica de biología de la reproducción humana del hospital 1º de octubre del ISSSTE.**
- Obtener las complicaciones observadas en las pacientes insulinoresistentes que acuden a la clínica de biología de la reproducción humana del hospital 1º de octubre del ISSSTE.**

Hipótesis

Existe una incidencia superior de embarazos en las pacientes con índice de HOMA superior a 2.5 tratadas con Metformina en las pacientes que acuden a la clínica de biología de la reproducción humana del Hospital Regional 1° de octubre ISSSTE, que el reportado en la bibliografía.

Metodología

Diseño de estudio

Se realizará un estudio de incidencia de casos de insulinoresistencia que hallan acudido a la clínica de biología de la reproducción humana del Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Acudir a la clínica de biología de la reproducción humana del hospital Regional 1° de octubre del ISSSTE.
- Contar con expediente clínico completo.
- Tener diagnóstico de resistencia a la insulina.
- Manejo único en el hospital.

Criterios de eliminación

- Control I irregular.
- Falta de expediente clínico.

Variables

Para realizar este estudio se tomo en cuenta las siguientes variables obtenidas tanto de las libretas de la clínica de biología de la reproducción humana

1. No. De derechohabencia
2. Número de expediente
3. Nombre
4. Talla
5. Peso
6. Edad
7. No. de partos
8. No. de abortos
9. No. de Cesáreas
10. Fecha de cirugía
11. Diagnostico
12. Complicaciones

DEFINICIÓN DE VARIABLES

No. De derechohabiencia

Definición	Número asignado por el ISSSTE con criterios de identificación del paciente así como de su estatus de derechohabiencia
Operacionalización	Número registrado en las libretas quirúrgicas y expedientes clínicos
Escala	Cualitativa, nominal

Nombre

Definición	Primera letra de nombre y apellidos del paciente
Operacionalización	Iniciales del nombre registrado en el expediente clínico
Escala	Cualitativa, nominal

Edad

Definición	Tiempo cronológico trascurrido desde el nacimiento hasta el momento de la recolección del dato
Operacionalización	Edad en años cumplidos registrada en el expediente
Escala	Cuantitativa, discreta

No. de partos

Definición	Número de nacimientos de productos vivos por el canal de parto
Operacionalización	Número de partos registrados en el expediente
Escala	Cuantitativa, discreta

No. de abortos

Definición	Número de productos que no pesaron mas de 500 gramos o no cumplieron al menos 20 semanas de gestación
Operacionalización	Número de abortos registrados en el expediente clinico
Escala	Cuantitativa, discreta

No. de Cesáreas

Definición	Número de nacimientos de productos, por vía abdominal por medio de una intervención quirúrgica
Operacionalización	Número de cesáreas registradas en el expediente
Escala	Cuantitativa, discreta

Complicaciones en la madre

Definición	Diagnostico presuntivo de alteraciones patológicas durante el embarazo en la madre
Operacionalización	Diagnostico registrado en los expedientes de cada paciente
Escala	Cualitativa, nominal

Complicaciones Fetales

Definición	Diagnostico presuntivo de alteraciones patológicas en el producto
Operacionalización	Diagnostico registrado en los expedientes de cada paciente
Escala	Cualitativa, nominal

Fuentes de información

Los datos para el análisis de obtuvieron de las siguiente fuentes.

- Libretas de la clínica de biología de la reproducción humana.
- Expedientes clínicos de los pacientes

Plan de análisis

Se realizará una incidencia temporal y análisis de frecuencias.

Ética

En este estudio no se tiene contacto con ninguno de los pacientes, esta respetada la identidad de los pacientes y no representa riesgo alguno para estos, por lo que es concordante con los acuerdos internacionales y las leyes nacionales que rigen estas consideraciones.

Resultados

Descripción de la muestra

Fueron revisadas las libretas de la clínica de biología de la reproducción humana del hospital 1º de octubre del ISSSTE, de marzo de 2006 a junio de 2007. Durante este periodo se encontraron que 100 pacientes que fueron sometidas a tratamiento con Metformida por diversas indicaciones de.

Se realizó seguimiento vía los expedientes de acuerdo a su número de derechohabencia.

De acuerdo a los datos obtenidos podemos mencionar que el promedio de edad de las pacientes fue de 34.6 años.

En lo que respecta a sus antecedentes gineco-obstétricos encontramos que para las pacientes estudiadas el promedio de:

- Gestas = **2.35**
- Cesáreas = **0.90**
- Partos = **0.93**
- Abortos = **0.52**

En lo respectivo al índice de masa corporal (IMC), este fue de 26.83 es decir en promedio la población atendida por la clínica de biología de la reproducción se encontraba en exceso de peso.

Durante el periodo estudiado se encontraron 100 pacientes que acudieron a la clínica de biología de la reproducción de marzo de 2006 a junio de 2007.

Las pacientes fueron diagnosticadas como pacientes con Diabetes 1, 2 o Diabetes Gestacional y fueron manejadas de la siguiente manera:

Su dieta fue regulada a 35 calorías por kilo de peso ideal para periodo de gestación balanceadas de 50% de carbohidratos, 20% de proteínas y 30 de grasas, este balanceo de alimentos.

En lo que respecta a su abordaje farmacológico, este fue manejado fue con metformida.

En lo que respecta a la atención médica esta se dio a razón de una consulta cada dos meses hasta que se presentara el embarazo.

Respecto de la muestra estudiada podemos decir que:

La media de la edad de la población estudiada de 34.6 años. Sin embargo fueron agrupados los grupos que presentaron embarazo y los grupos que no presentaron, encontrándose que para las pacientes que presentaron embarazo el promedio de edad fue de 34.51 años y para el grupo que no presentó fue de 34.72 años además, se observó diferencia en la desviación estándar ya que mientras en el grupo que presentó el embarazo fue de 4.03 para el grupo donde no se presentó el embarazo fue de 3.95.

Debido a que a pesar que existió una pequeña diferencia entre los grupos si se existió diferencia, fue necesario realizar una prueba de hipótesis para comparar medias, ya que la edad es generalmente conocida como factor confusor y debía despejarse este dato. Con este fin se realizó una prueba t para promedios.

Encontrándose los siguientes resultados para los grupos donde se presentaron complicaciones obstétricas. Tabla No 1.

Tabla No. 1 Pruebas de hipótesis para promedio de las edades de las pacientes que acudieron a la clínica de biología de la reproducción del Hospital 1° de Octubre

Embarazo	Casos	Promedio	Valor de <i>t</i>	p
Si	57	34.5	0.213	0.832
No	43	34.7		

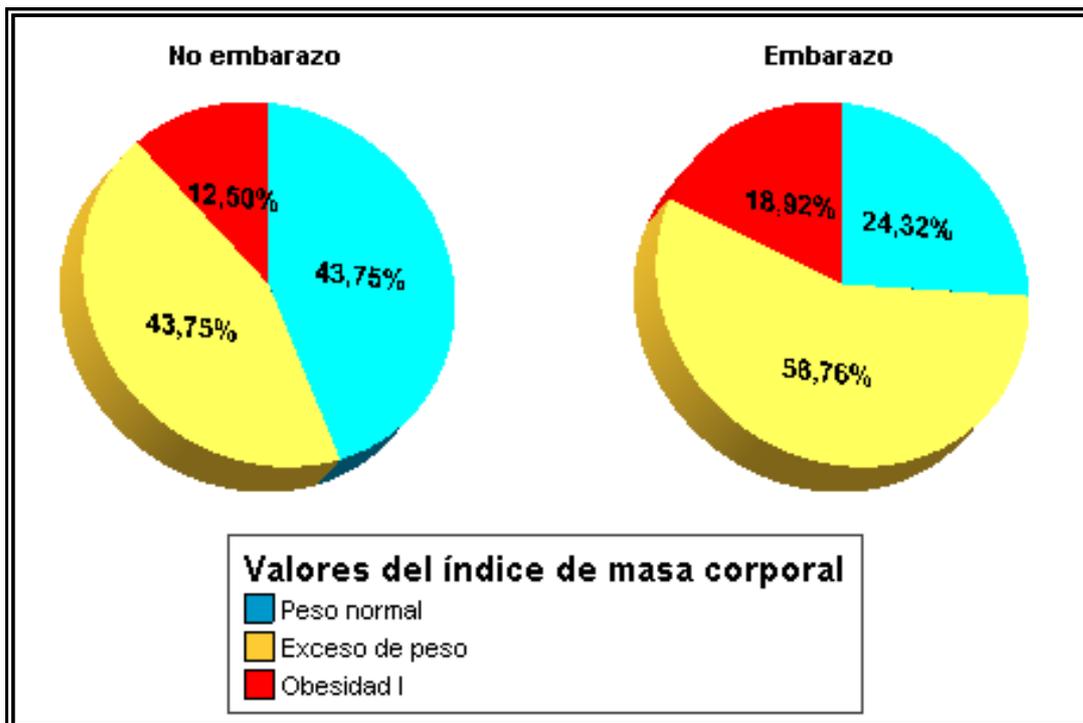
Se realizó para el índice de masa corporal una prueba de medias para conocer si existieron diferencias entre los dos grupos encontrándose que no existieron diferencias, como puede observarse en la tabla No.2

Tabla No. 2 Pruebas de hipótesis para promedio del IMC de las pacientes que acudieron a la clínica de biología de la reproducción del Hospital 1° de Octubre

Embarazo	Casos	Promedio	Valor de <i>t</i>	p
Si	57	27.51	-1.91	0.06
No	43	26.04		

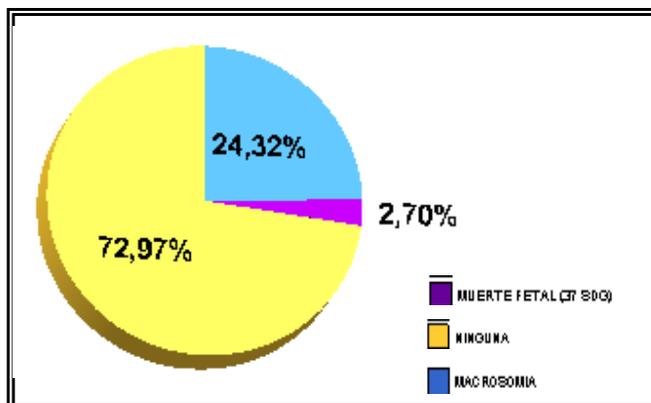
De acuerdo a su índice de masa corporal las pacientes que se embarazaron presentaron una proporción menor de casos de pacientes con peso normal que aquellas no que se pudieron embarazar, como puede observarse en el grafico No. 1

Grafico No. 1 Distribución del índice de masa corporal de acuerdo a la presentación del embarazo en las pacientes que acudieron a la clínica de biología de la reproducción del Hospital 1° de Octubre



Dentro de las pacientes que pudieron embarazarse el producto no presentó ninguna complicación en la mayoría de los casos presentaron embarazo, seguida por la macrosomía de los productos como puede observarse en el grafico No.2

Grafico No. 2 Distribución de las complicaciones en el producto de las pacientes que acudieron a la clínica de biología de la reproducción del Hospital 1° de Octubre



Dentro de las complicaciones que se presentaron dentro de las pacientes embarazadas el polihidramnios más la amenaza de parto pretérmino y la preeclampsia leve fueron las más comunes, aunque un 16.22% de las pacientes no presentaron ningún tipo de complicación, como se observa en la tabla No.3.

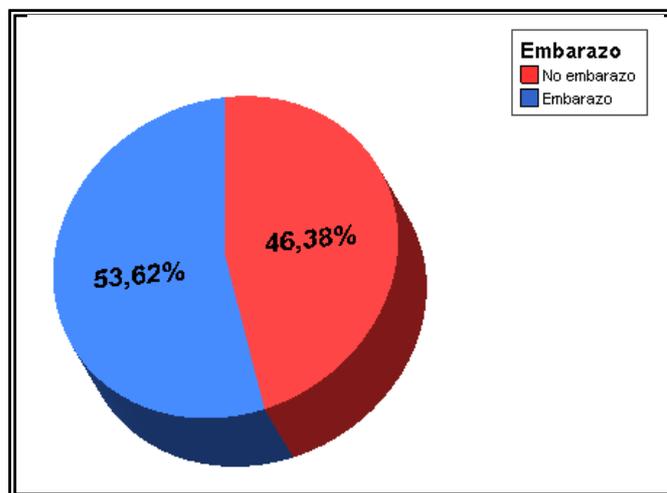
Tabla No. 3 Distribución de las patologías presentadas por las madres que se pudieron embarazar entre las que acudieron a la clínica de biología de la reproducción del Hospital 1° de Octubre

DX	Frecuencia	Porcentaje
Polihidramnios mas amenaza de parto pretérmino	7	18,92
Preeclampsia leve	7	18,92
Amenaza de parto pretérmino	4	10,81
Preeclampsia severa	4	10,81
Polihidramnios	3	8,11
Oligohidramnios	2	5,41
Preeclampsia leve mas amenaza de parto pretermino	2	5,41
Preeclampsia severa mas amenaza de parto pretermino	2	5,41
Total	37	100,00

Medidas de Frecuencia

De acuerdo con el número de pacientes tratadas con metformina por la clínica de biología de la reproducción se encontró que un 53.62% de las pacientes consiguieron embarazarse respecto de un 46.38 que no lo logró tal y como se observa en el grafico No.3.

Grafico No. 3 Distribución del éxito en el embarazo de las pacientes tratada con metformina en aquellas que acudieron a la clínica de biología de la reproducción del Hospital 1° de Octubre



Discusión

De los resultados obtenidos en el análisis descriptivo del presente trabajo encontramos que la edad promedio es prácticamente la misma para los grupos de que lograron embarazarse de aquellas que no lo pudieron hacer, se realizó el cálculo de una diferencia de medias (t) para intentar controlar el grado de distorsión que a todos los estudios agrega la variable edad pues conocida esta variable como un confusor universal en la expectativa de que el grupo de paciente que tenía mayor edad no influyera en la posibilidad de embarazo y fuera este el factor que permitiese pensar que era la edad y no la presentación de diabetes quien presentara el factor de las alteraciones.

Encontramos que la edad promedio de las pacientes 34.6 años de edad en lo respectivo las diferencias encontradas entre estos grupos de pacientes los valores obtenidos en la prueba t los cuales fueron de 0.83 para las pacientes que pudieron o no embarazarse.

De igual forma se realizó una prueba para conocer si el peso de la paciente se encontraba influyendo los resultados encontrados sin embargo, tampoco aquí encontramos diferencias ya que el índice no presentó diferencias y a pesar que el valor encontrado (0.06) se encuentra muy cercano a los valores de significancia estadística, no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Cabe mencionar que dentro de las complicaciones encontradas en el producto la macrosomía ocupa el primer lugar conjuntamente con el polidramnios más amenaza de parto pretérmino, lo cual es muy significativo ya que si se observan factores de riesgo conocidos para los productos de madres con alteraciones del metabolismo de los carbohidratos.

Para saber el éxito de las pacientes que presentaron embarazo después de haber sido tratadas con metformina se obtuvo una frecuencia y un porcentaje simple

encontrando un éxito mayor del 50%, el cual se encuentra por arriba de los estándares habituales para este tipo de pacientes.

Conclusiones

De acuerdo a nuestra hipótesis no pudimos observar diferencia entre los grupos que presentaron embarazo y aquellas donde no se presentó en lo respectivo a la edad y al índice de masa corporal.

Las complicaciones encontradas entre los productos de aquellas madres con metabolismo de carbohidratos alterado el común encontrar dentro de esta la macrosomia, la cual se presentó como la primera complicación fetal dentro de este estudio pero cabe mencionar que aquellos padecimientos relacionados con los trastornos de la tensión arterial presentaron cifras considerablemente altas por lo que a demás de la amenaza de parto pretérmino significan circunstancias que requieren la máxima a tensión posible.

Por último observamos un éxito mayor del 50% en las pacientes que estando sometidas al tratamiento con metformida les fue posible embarazarse, lo cual se encuentra por arriba de muchas de las referencias de éxito en el embarazo en otras partes del mundo y aún México.

Por último y más importante no existió ningún caso de defunción en pacientes con diabetes ni en sus productos excepto en uno de los casos en que el embarazo no pudo llegar a termino.

Limitantes y Recomendaciones

Existen limitantes importantes para el desarrollo de este tipo investigaciones ya que el número de casos es limitado y no necesariamente se encuentran disponibles de manera rápida todos los expedientes de los cuales recoger información.

La falta de tiempo también es importante para la búsqueda y recolección de datos, ya que no se dispone por estar comprometidos de manera previa con la atención de los pacientes, sin embargo cualquier aportación que se realice en este sentido será aprovechada.

La recomendación más importante sería la de realizar un seguimiento de las pacientes y así poder conocer el efecto del control metabólico en la madre y su producto.

Bibliografía

1. Metzger BE, Coustan DM. Organizing Committee. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(Suppl2):161-7.
2. Balsells M. Reflexiones sobre la diabetes gestacional. A propósito del cuarto Workshop. *Endocrinología* 1999; 46:219-23.
3. Cerqueira MJ. El diagnóstico de la diabetes gestacional. *Prog Obstet Ginecol* 2001;44:8-16.
4. Davey R, Hamblin S. Selective versus universal screening for Gestational Diabetes Mellitus: an evaluation of predictive risk factors. *MJA* 2001;174: 118-21.
5. Williams C, Iqbal S, Zawacki C Yu D, Brown M, Herman W. Effect of selective screening for Gestational Diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(3):418-21.
6. Stone C, Mclachlan K, Halliday J, Wein P, Tippett C. Gestational Diabetes in Victoria in 1996: incidence, risk factors and outcomes. *MJA* 2002;177:486-91.
7. Moses R, Moses J, Davis W. Gestational Diabetes: do lean young caucasian women need to be tested? *Diabetes Care* 1998;21(11):1803-6.
8. Ricart W, Bach C, Fernández-Real JM, Barnés J, Sabriá J. Impacto de un cribado selectivo de la diabetes gestacional en una población española. *Med Clin* 1999; 113:331-3.

9. U.S.Preventive Services Task Force. Screening for Gestational Diabetes Mellitus: recommendation and rationale. *American Family Physician* 2003;68(2): 331-5
10. Jiménez-Monleón JJ, Cavanillas A, Lardelli Claret P. Diabetes mellitus gestacional: ¿cribado sistemático o selectivo? Continúa la discusión. *Med Clin* 2000;114: 397-8.
11. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;62(2):131-7.
12. Jiménez-Moleón JJ, Bueno Cavanillas A, Jiménez Aguilar MC, García-Martín M, Lardelli Claret P, Gálvez Vargas R. Prevalencia de diabetes mellitus gestacional. Un estudio de base poblacional. *Toko-Gin Pract* 2002;61(5):255-63.
13. Cerqueira MJ. ¿Nuevos límites en la curva de glucemia? Curso Intensivo de Formación Continuada Materno-Fetal. Madrid: Laboratorios Menarini. SA, 2003;257-61.
14. Mathew Sermer .Does screening for gestational diabetes mellitus make a difference? *CMAJ* 2003;168(4): 429-30.
15. S.E.G.O. Protocolos asistenciales en Obstetricia. Protocolo nº 15: *Atención a la gestante diabética*.
16. Gorgojo Martínez JJ, Almodóvar Ruiz F, López Hernández E, Donnay Candil S. Incidencia de la diabetes mellitus gestacional según distintos criterios diagnósticos en la zona suroeste de Madrid. Influencia del diagnóstico sobre los parámetros materno-fetales. *Rev Clin Esp* 2002;202(3):136-41.
17. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Encuesta Nacional de Salud 2000 México 2000.