

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Instituto Mexicano del Seguro Social  
Dirección de Prestaciones Médicas  
Unidad de Atención Médica  
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Hospital de Especialidades “Antonio Fraga Mouret” Centro Medico Nacional La Raza  
Departamento de Medicina Interna y Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia

**ASOCIACIÓN ENTRE SÍNDROME DE RESISTENCIA A LA INSULINA Y  
PREECLAMPSIA SEVERA**

Tesis

Para Obtener GRADO De Especialista En Medicina Interna

Presenta

Dr. Edmundo Rivero Sánchez

ASESORES.

Dr. Jorge Fuentes León

Dr. Moises Casarrubias Ramirez

Dr. Juan Carlos Jiménez Ballesteros

México, D.F.

2009



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.

## HOJA DE AUTORIZACION

---

Dr. Edmundo Rivero Sánchez

Residente cuarto año Medicina Interna  
Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”

---

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de Enseñanza Hospital Especialidades  
Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”

---

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Profesor Titular Curso de Medicina Interna  
Hospital Especialidades Centro Medico Nacional La Raza “Dr. Antonio Fraga Mouret”

Número de registro institucional: R-2008-3504-10.

## INDICE

Índice		Página
II	Resumen	4
III	Antecedentes	6
IV	Material y Métodos	12
V	Resultados	14
VI	Discusión	24
VII	Conclusiones	26
VIII	Bibliografía	27
IX	Anexos	33

## **RESUMEN**

**Título:** Asociación entre síndrome de resistencia a la insulina y preeclampsia severa

**Objetivo:** Determinar si las pacientes embarazadas con preeclampsia severa cursan con mayor expresión de resistencia a la insulina y síndrome metabólico en comparación con embarazadas sanas.

**Material y Métodos:** Diseño: estudio de casos y controles que incluyó 35 embarazadas con preeclampsia severa y 70 embarazadas sanas, a todas se les realizó determinación en sangre de insulina, glucosa, colesterol total, colesterol HDL, LDL, triglicéridos, ácido úrico y se determinó la medida de HOMA para evaluar la resistencia a insulina. Se catalogó a las pacientes con síndrome metabólico en base a los criterios de la ATP III. El análisis estadístico se realizó mediante Chi cuadrada y T Student.

**Resultados:** Se encontró la presencia de resistencia a insulina en 24 pacientes del grupo de embarazadas con preeclampsia severa que representa el 68.6% de los casos y en 13 pacientes del grupo de embarazadas sanas que correspondió al 18.6%, razón de momios (OR) de 9.5 con rango de 3.76 a 24.34, con 95% de intervalo de confianza (IC) y  $p = 0.001$ . El síndrome metabólico, se encontró en 26 pacientes con preeclampsia severa representando el 74.6% de los casos y en 4 pacientes del grupo control representando el 5.7%, OR 47.66 rango de 13.49 a 168.41, con 95% IC y  $p = 0.001$ .

**Conclusiones.** Los resultados del estudio demuestran que la preeclampsia severa se asocia con síndrome de resistencia a la insulina y se manifiesta clínicamente como síndrome metabólico.

**Palabras clave:** Preeclampsia severa, síndrome de resistencia a insulina, síndrome metabólico

## **ABSTRACT**

**Title:** Association between resistance insulin syndrome and severe preeclampsia

**Objective:** To determine whether pregnant patients with severe preeclampsia occur with greater expression of insulin resistance and metabolic syndrome compared with healthy pregnant.

**Material and Methods:** A case-control study that included 35 pregnant women with severe preeclampsia and 70 healthy pregnant women, all determination was performed in blood insulin, glucose, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, uric acid and will determine the HOMA to assess resistance to insulin. It catalogued the patients with metabolic syndrome based on the criteria of the ATP III. The statistical analysis was performed by Chi square and T Student.

**Results:** We found the presence of insulin resistance in 24 patients in the group of pregnant women with severe preeclampsia representing 68.6% of cases and 13 patients in the group of healthy pregnant women who corresponded to 18.6%, odds ratio (OR) 9.5 with range of 3.76 to 24.34, with 95% confidence interval (CI) and  $p = 0,001$ . Metabolic syndrome was found in 26 patients with severe preeclampsia representing 74.6% of cases and 4 patients in the control group representing 5.7%, OR 47.66 range of 13.49 to 168.41, with 95% CI  $p = 0,001$ .

**Conclusions.** The results of this study show that severe preeclampsia syndrome is associated with insulin resistance and manifests clinically as metabolic syndrome.

**Keywords:** Severe preeclampsia, insulin resistance syndrome, metabolic syndrome.

## **ANTECEDENTES**

La hipertensión complica 5 a 10% de los embarazos e incluye diversos desórdenes: preeclampsia, hipertensión gestacional e hipertensión crónica con o sin preeclampsia sobreagregada. La preeclampsia es un desorden multisistémico que se caracteriza por la aparición de hipertensión y proteinuria después de la semana 20 de gestación, que es propia del embarazo y una de las principales causas de morbi-mortalidad materna y fetal (1). En países industrializados la preeclampsia complica de 4.5 a 11.2% de los embarazos, ocurre con mayor frecuencia en los extremos de la edad reproductiva pero todavía es mayor en mujeres menores de 20 años de edad (2). En una revisión de Saftlas et al (3) las mujeres blancas y afroamericanas de 15 a 17 años de edad tuvieron 2.6 veces y 2.4 veces más riesgo, respectivamente, a desarrollar preeclampsia que aquellas de 25 a 34 años. Un factor de riesgo importante para preeclampsia es el primer embarazo (4). Muchos investigadores han demostrado que la incidencia de preeclampsia en mujeres multíparas es más baja que en primíparas (5-6). Esto sugiere que el riesgo se reduce con la exposición repetida a un antígeno de la pareja. La preeclampsia ocurre cuando hay tejido placentario, aun sin la presencia de feto. Las mujeres con gestaciones múltiples, (múltiples placentas) desarrollan preeclampsia con mayor frecuencia, así como mujeres con embarazos molares parciales o completos (7). También es más probable que ocurra en mujeres con hipertensión u otras enfermedades crónicas como enfermedades autoinmunes, renales o diabetes. El riesgo de que una persona con hipertensión previa curse con preeclampsia es del 25% (8). El tabaquismo se ha encontrado asociado al riesgo de preeclampsia por el daño endotelial que produce (9). Las mujeres con trombofilias hereditarias o adquiridas tienen mayor probabilidad de desarrollo de preeclampsia, esta tendencia ha sido sugerida por mujeres que tienen síndrome antifosfolípido, deficiencia del factor V de Leiden, resistencia a proteína C

y S, e hiperhomocisteinemia (10,11). Las alteraciones lipídicas también pueden estar asociadas con el desarrollo de preeclampsia. Wetzka encontró niveles altos de triglicéridos y lipoproteínas en mujeres con preeclampsia severa con o sin síndrome de HELLP comparados con mujeres embarazadas sanas, esto sugiere que los triglicéridos pueden jugar un papel importante en la generación de trombina y en la agregación plaquetaria (12). Sin embargo la causa de preeclampsia permanece aun desconocida, se sabe que el órgano inicial en el síndrome de preeclampsia es la placenta, una placentación anormal en particular la pérdida de la dilatación de las arteriolas espirales es un común denominador en preeclampsia. La disfunción endotelial es una característica central en la preeclampsia provocando reactividad vascular, activación de la cascada de la coagulación y pérdida de la integridad vascular. La etiología de la disfunción endotelial en la preeclampsia es desconocida pero ha sido postulada una respuesta inflamatoria exagerada durante el embarazo (13,14). La disfunción endotelial también está asociada con aterosclerosis, una enfermedad inflamatoria que comparte diversas características con las preeclampsia. Metabólicamente la preeclampsia y la aterosclerosis están asociadas con resistencia a la insulina, dislipidemia e hipercoagulabilidad. Además las placentas de los embarazos complicados con preeclampsia muestran ateromatosis de arteriolas espirales, incluso el aumento de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva se ha encontrado que al medirlas en embarazos tempranos predicen el desarrollo subsecuente de preeclampsia. (15). Otra línea de investigación como condicionante de preeclampsia ha implicado a la resistencia a la insulina y factores de crecimiento similares a la insulina (16). En un estudio realizado por Kaaja, (17) se encontró que las mujeres preeclámpicas mostraron una respuesta alta durante la prueba de tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina fue 37% más baja que en las mujeres sanas. La concentración de ácidos grasos libres fue mayor



70% en las preeclámpticas. También los niveles basales de péptido C, ácido úrico y triglicéridos fueron mayores en las preeclámpticas hasta en un 26%.

La resistencia a la insulina se define como una condición caracterizada por una menor actividad biológica de la hormona que se expresa en sus diferentes acciones metabólicas, condicionando reducción en la utilización de glucosa, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia, disminución de los niveles de colesterol HDL, hipertensión e hiperuricemia y predispone a un incremento en el riesgo cardiovascular (18). Esto se manifiesta en órganos y tejidos como el hígado, tejido adiposo y muscular y también en el endotelio. También se sabe que un cierto grado de resistencia a la insulina es fisiológico durante el embarazo siendo normalmente compensada por una mayor secreción de insulina por las células beta del páncreas, que no alcanza a ser patológica. La resistencia a la insulina se incrementa durante el embarazo con un pico mayor en el tercer trimestre y rápidamente retorna a la normalidad después del nacimiento. La base de la resistencia a la insulina en el embarazo normal no está bien comprendida (19-22), aunque se ha sugerido que las hormonas placentarias, tales como lactógeno, cortisol, progesterona, estrógenos y factor de necrosis tumoral pueden ser responsables (23-24). Las anomalías lipídicas características de la resistencia a la insulina se acentúan en mujeres con preeclampsia establecida condicionando niveles elevados de triglicéridos, ácidos grasos libres colesterol LDL y niveles bajos de colesterol HDL. Aunque la observación de la asociación entre la resistencia a la insulina y preeclampsia no provee una asociación causal, esta observación nos daría la posibilidad de desarrollar estrategias preventivas antes y durante el embarazo. La obesidad es el principal factor patogénico y más del 80% de los obesos son insulino-resistentes. Ramsay (25) encontró que las concentraciones de adiponectina no están elevadas en mujeres con embarazos normales y paradójicamente se elevan 47% de las

mujeres con preeclampsia. El índice de masa corporal se asocia con un riesgo elevado de desórdenes hipertensivos del embarazo y a su vez se asocia con mayores tasas de mortalidad (26) Otra proteína implicada es la leptina y se ha encontrado que está elevada en preeclampsia, y la insulina es un importante determinante de la leptina sérica en mujeres preeclámpticas y normotensas durante el embarazo y el puerperio y la hiperleptinemia puede ser parte del síndrome de resistencia a la insulina también en mujeres con preeclampsia previa (27-29). Respecto a los factores de crecimiento se ha encontrado la disminución de los niveles de IGFBP-1 (factor de crecimiento de unión a proteína 1 similar a la insulina) a las 16 semanas de gestación en mujeres que desarrollan preeclampsia y la hiperinsulinemia puede contribuir a tal disminución. (30).

En mujeres preeclámpticas, los cambios metabólicos son similares a aquellos con síndrome de resistencia a la insulina e hiperandrogenismo y persisten aproximadamente 17 años después del embarazo (31-34). Se ha documentado que los desórdenes hipertensivos se incrementan 2 a 3 veces en los embarazos complicados con diabetes y la resistencia a la insulina se ha propuesto como un factor etiológico importante. En las mujeres con diabetes pregestacional y gestacional, se ha reportado un incremento en el riesgo de preeclampsia (10 al 50% y 10 al 30% respectivamente) comparado con mujeres con tolerancia la glucosa normal, en quienes el porcentaje de preeclampsia es de 5 a 7%.

Existen diversos procedimientos clínicos para la evaluación de la sensibilidad a la insulina durante el embarazo, tales como el clamp euglucémico-hiperglucémico, la curva de tolerancia a la glucosa oral e intravenosa, incluyendo el índice de sensibilidad a la insulina valorado por el modelo homeostático en ayuno (HOMA) y el índice de sensibilidad cuantitativo a la insulina (QUICKI). Particularmente el HOMA es un modelo matemático que permite realizar estimaciones clínicas de resistencia a la insulina y función de las

células beta, mediante la concentración de glucosa e insulina en ayunas y se considera resistencia a la insulina cuando el índice es mayor de 2.5. Se ha reportado como un modelo confiable con altos coeficientes de correlación con el clamp hiperinsulinémico euglucémico que se considera el estándar de oro. De acuerdo a un estudio (36) de casos y controles en 438 mujeres normotensas se encontró que 23 desarrollaron preeclampsia y que estas presentaron mayores niveles de HOMA 1.48 vs 0.96 lo cual se asoció con un riesgo incrementado de desarrollar la enfermedad.

A pesar de que el embarazo produce una resistencia a la insulina transitoria y fisiológica que se puede manifestar como glucemia posprandial elevada, hiperlipidemia en ayuno con incremento de triglicéridos, colesterol LDL y ácidos grasos libres, así como aumento en los niveles de inhibidor del activador del plasminogeno 1, factor de necrosis tumoral y proteína C reactiva, estos últimos marcadores de la respuesta inflamatoria, parece ser que esta resistencia se incrementa en mujeres con preeclampsia, junto con inflamación y activación endotelial. Colectivamente todos estos datos sugieren que la resistencia a la insulina puede contribuir a la patogénesis de la preeclampsia adicionando un riesgo considerable de diabetes y enfermedad cardiovascular severa, por tanto se puede mencionar que las mujeres embarazadas presentan un síndrome metabólico que no ha sido consistente. Sin embargo no ha sido bien establecido si los estados hipertensivos del embarazo cursan con más resistencia a la insulina que los embarazos normales, y no está claro si las características metabólicas son similares en preeclampsia (37-45). También hay otros estudios en los cuales no se ha encontrado una asociación directa entre las mediciones de resistencia a la insulina y preeclampsia. Caruso et al encontró que las mujeres que presentan hipertensión gestacional son similares a aquellas con síndrome de resistencia a la insulina, sin embargo no encontró tal asociación entre síndrome de resistencia a la insulina

y preeclampsia (46). Salamalekis realizó un estudio comparativo que incluyó 30 primigrávidas 15 mujeres normotensas y 15 con preeclampsia. Se evaluó el índice de resistencia a la insulina con HOMA, QUICKI y no se encontró diferencia entre los 2 grupos todos con índice HOMA promedio de 1.4 (47) En un estudio realizado en mujeres con diabetes gestacional se encontró que todas fueron resistentes a la insulina, sin embargo, aquellas que desarrollaron preeclampsia comparadas con las que no, no presentaron mayor resistencia a la insulina desde el tercer trimestre hasta 15 meses después del parto (48). La mayoría de los estudios de resistencia a la insulina fueron transversales o retrospectivos y como resultado permanece sin aclararse si la resistencia a la insulina envuelve la patogénesis de preeclampsia o es consecuencia de la enfermedad y no existe ningún estudio que evalúe la prevalencia real de la resistencia a la insulina en pacientes preeclámpicas o que compare la expresión fenotípica de los rasgos del síndrome metabólico. Por otro lado, las diferencias encontradas en los valores del HOMA en estudios previos son cuantitativas y no alcanzan los valores reales para considerar resistencia a la insulina. Por lo tanto la intención de este trabajo es evaluar si efectivamente las mujeres con preeclampsia cursan con un grado de resistencia a la insulina significativamente mayor, y si este trastorno metabólico se manifiesta en una expresión diferente en los rasgos fenotípicos del síndrome metabólico.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio de casos y controles para evaluar la asociación de resistencia a la insulina y síndrome metabólico en pacientes embarazadas con preeclampsia severa. El tamaño de muestra se calculó con el paquete estadístico Epi Info 2000, para un estudio de casos y controles, asumiendo una prevalencia no menor de 10% de síndrome metabólico en población joven no seleccionada en el Distrito Federal, con un nivel de confianza del 95%, un poder del 80%, una relación sana/preecláptica del 30%, es decir se consideraron como clínicamente significativa una diferencia de 20% en la prevalencia de síndrome metabólico entre los grupos. El grupo de estudio estuvo formado por pacientes embarazadas de 20 o más semanas de gestación con preeclampsia severa, consideradas así cuando tuvieran presión arterial sistémica igual o mayor de 160/110 mmHg, proteinuria mayor de 3g en orina de 24 horas o +++ o más en una tira reactiva después de la semana 20 de gestación, las cuales fueron reclutadas de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Ginecoobstetricia número 3 del Centro Médico Nacional la Raza y el grupo control estuvo formado por pacientes embarazadas sanas de 20 o más semanas de gestación que fueron reclutadas del Hospital de Ginecoobstetricia de Tlatelolco. Se excluyeron del estudio a pacientes embarazadas con las siguientes características: diabetes mellitus previa al embarazo, con enfermedad hepática, con uso crónico de esteroides, con enfermedad renal crónica por cualquier causa, con hipertensión arterial previa al embarazo, con enfermedad del tejido conectivo, con dislipidemia previa al embarazo o uso de hipolipemiantes, con diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos, con trombofilias primarias o secundarias. A todas las pacientes se les tomó una muestra de sangre en ayuno para determinación de glucosa, colesterol total, colesterol HDL y LDL, triglicéridos, ácido úrico, creatinina e insulina, así como una muestra de orina para investigar proteinuria. Se midió la talla y peso actual, así

como la presión arterial en reposo y por la mañana. Se considero que las mujeres tenían obesidad cuando tuvieran índices de masa corporal previo al embarazo igual o mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>. Se interrogo a todas ellas acerca de la edad, peso antes del embarazo, medida de cintura antes del embarazo, antecedentes de preeclampsia en embarazos previos o embarazos molares, tabaquismo previo o durante el embarazo, número de embarazos, enfermedades concomitantes como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, trombofilias, uso crónico de medicamentos. Una vez obtenidos los resultados se realizo un análisis de resistencia a la insulina mediante el modelo homeostático (HOMA) empleando los valores de glucosa e insulina, considerando con resistencia a todas las pacientes con valores de 2.5 o mayores. Se identificaron a las pacientes que presentaran síndrome metabólico de acuerdo a los criterios de la ATP III, considerando a las pacientes con síndrome metabólico a aquellas que cumplieran cuando menos 3 de los 5 criterios siguientes: Circunferencia de cintura mayor 88 cm (previa al embarazo), triglicéridos  $\geq$  150 mg/dL, colesterol de HDL: $<$  50 mg/dL, presión arterial:  $\geq$  130/85 mmHg, glucosa en ayunas  $\geq$  110 mg/dL. Se evaluaron las diferencias fenotípicas entre ambos grupos y para el análisis de los datos se empleo el programa SPSS versión 12 para Windows. El análisis descriptivo se hizo con distribución de frecuencias, media y mediana de acuerdo a la escala de medición de las variables. El análisis bivariado se realizo con análisis de riesgos, calculando razón de momios (OR) con intervalos de confianza del 95% mediante el método de Chi cuadrada para diferencias de proporciones y se empleo T Student para comparación de medias, se considero resultado estadísticamente significativo con p menor de 0.05.

## RESULTADOS

Se reclutaron en total 105 mujeres embarazadas divididas de ellas 35 mujeres cursaban con preeclampsia severa y 70 mujeres eran sanas para tener una relación 2:1. La edad promedio del grupo de estudio fue de 28 años con un rango de 15 a 41 años y del grupo control de 27 años con un rango de 15 a 42 años de edad sin diferencias significativas entre ambos grupos. Se encontró la presencia de resistencia a insulina considerado como HOMA igual o mayor de 2.5 en 24 pacientes del grupo de embarazadas con preeclampsia severa lo que representa el 68.6% de los casos y en 13 pacientes del grupo de embarazadas sanas lo que correspondió al 18.6%, razón de momios (OR) de 9.5 con rango de 3.76 a 24.34, con 95% de intervalo de confianza (IC) y  $p = 0.001$  (gráfica 1). Respecto a la traducción clínica de dicha resistencia, es decir el síndrome metabólico, este se encontró en 26 pacientes con preeclampsia severa lo que representa el 74.6% de los casos y en 4 pacientes del grupo control lo que representa el 5.7%, OR 47.66 rango de 13.49 a 168.41, con 95% IC y una  $p = 0.001$  (gráfica 2). En cuanto a las variables de confusión se encontró la presencia de tabaquismo solo 3 pacientes (8.6%) del grupo de estudio y 16 del grupo de estudio (22.9%), OR 0.31 rango de 0.086 a 1.17, con 95% IC con una P no significativa en la diferencia de 0.10 entre ambos grupos (gráfica 3). En cuanto a obesidad se encontró una proporción similar en ambos grupos 6 (17.1%) del grupo de estudio y 8 del grupo control (11.4%), OR 1.6 rango de 0.5 a 5.04, con IC 95% y una P no significativa de 0.54 en la diferencia (Gráfica 4). Respecto al antecedente de preeclampsia se encontró en 2 pacientes del grupo de estudio (5.7%) y en 7 del grupo control (10%), OR 0.54 rango de 0.1 a 2.77, con IC 95% y una P de 0.71 no significativa en la diferencia (Gráfica 5). En cuanto al número de embarazos primigestas en el grupo de estudio 17 pacientes (48.6%) con 2 embarazos 4 pacientes (11.4%), 3 embarazos 10 pacientes (28.6%) y 4 embarazos 4 pacientes (11.4%), respecto al grupo control primigestas

25 pacientes (35.7%), 2 embarazos 25 pacientes (35.7%), 3 embarazos 16 pacientes (22.9%) y con 4 embarazos 4 pacientes (5.7%) (Gráfica 6). No se encontraron antecedentes de embarazo molar en ningún grupo (Tabla 1).

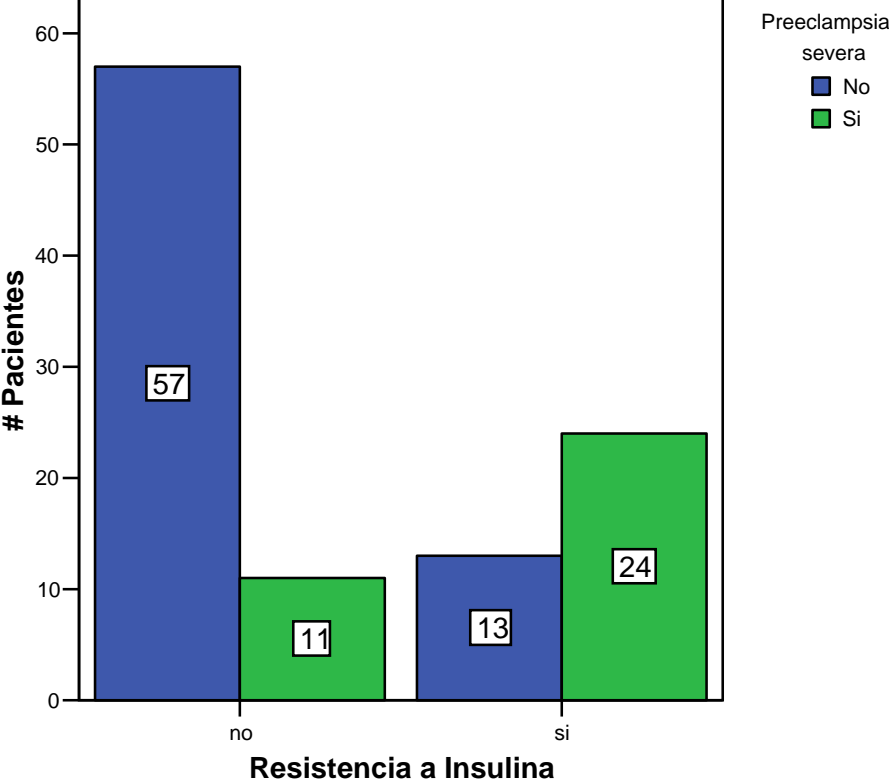
Respecto a las características fenotípicas del síndrome metabólico en cada grupo, en el grupo control la media del valor de HOMA fue de 1.6 con un mínimo de 0.38 y máximo de 5.06 con un rango de 4.68 y una desviación estándar (DE) de 0.93, mientras que en el grupo de estudio la media de HOMA fue de 5.01 con un mínimo de 0.42 y un máximo de 16.4, un rango de 15.98 y una desviación estándar de 4.2 con una P estadísticamente significativa de 0.001. El valor promedio de insulina en el grupo control fue de 9.8, mientras que en el grupo de estudio de 21.73 con una diferencia clínicamente significativa de 0.0001. La media de glucosa en el grupo de estudio fue de 90.37 mg/dl (DE de 27.09) y grupo control 67.18 (DE de 11.73) con  $p= 0.0001$ , la media colesterol total 205mg/dl (DE 87.18) vs 232.4mg/dl (DE 52.1) con  $p= 0.048$ , media de colesterol HDL 49 mg/dl (DE 14.3) vs 54.65mg/dl (11.5) con  $p= 0.031$ , media colesterol LDL 96 mg/dl (DE 53.69) vs 122.91 mg/dl (DE 41.98) con  $p= 0.006$ , media cifras triglicéridos de 281 mg/dl (DE 125.36) vs 270.78 mg/dl (DE 90.76) con  $p= 0.62$ , media de ácido úrico 5.41 mg/dl (DE 2.02) vs 4.16 mg/dl (DE 1.24) con  $p= 0.001$ , la media de cintura fue de 84 cm (DE 8.7) vs 80 cm (DE 6.8) con  $p= 0.030$ , índice de masa corporal 25.65 (DE 5.66) vs 24.08 (DE 3.98)  $p= 0.10$ , presión arterial sistólica 155 mmHg (DE 10.37) vs 112 mmHg (DE 7.4) con  $p= 0.001$  y presión arterial diastólica 100 mmHg (DE 9.3) vs 70 mmHg (6.6) con  $p= 0.001$ , (tabla 2).



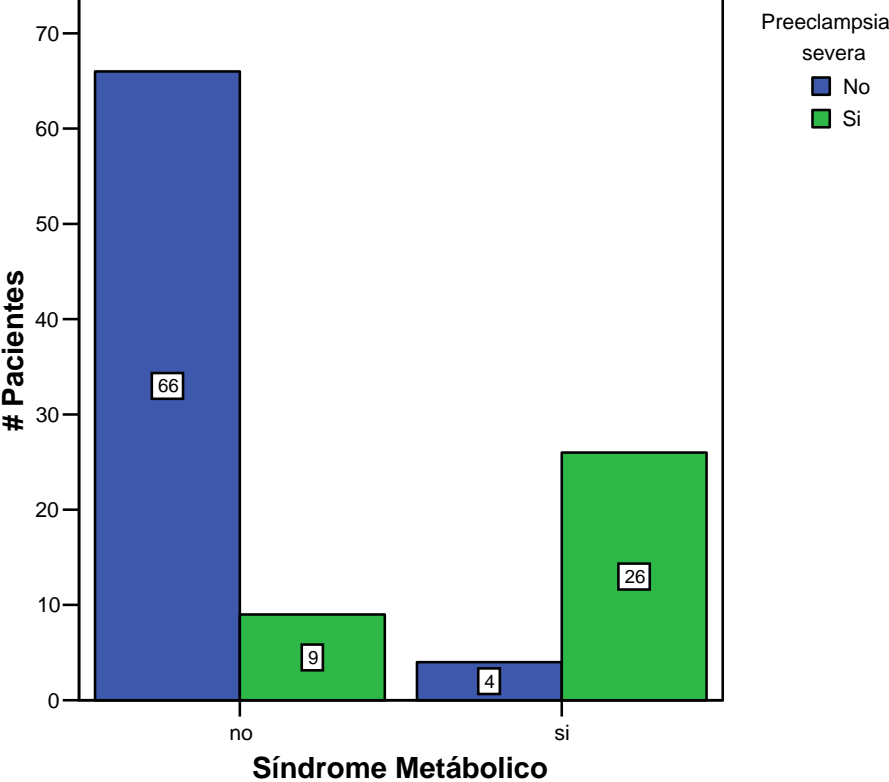
Tabla 1. Resultados

<b>Variables</b>	Embarazadas con Preeclampsia severa (N=35)	Embarazadas sanas (N = 70)	P
Con síndrome resistencia insulina	24 (68.6%)	13 (18.6%)	0.001
Con síndrome metabólico	26 (74.6%)	4 (5.7%)	0.001
Con antecedente tabaquismo	3 (8.6%)	16 (22.9%)	0.10
Con obesidad	6 (17.1%)	8 (11.4%)	0.54
Con antecedentes Preeclampsia	2 (5.7%)	7 (10%)	0.71
Con antecedente embarazo molar	0%	0%	

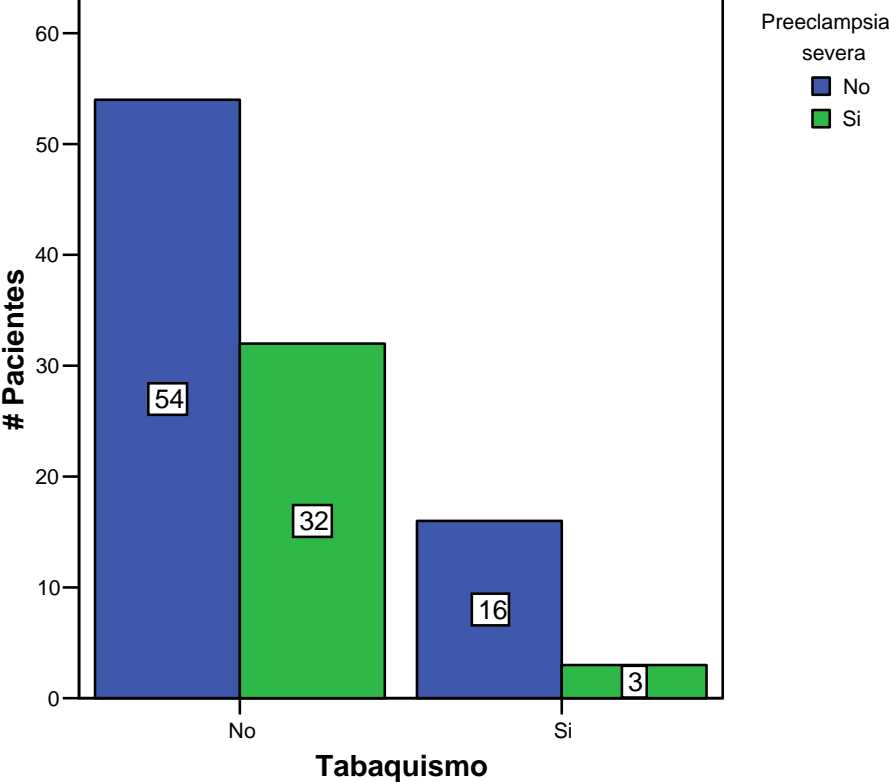
**Gráfica 1. Pacientes con y sin preeclampsia severa en relación a presencia o no de resistencia a Insulina**



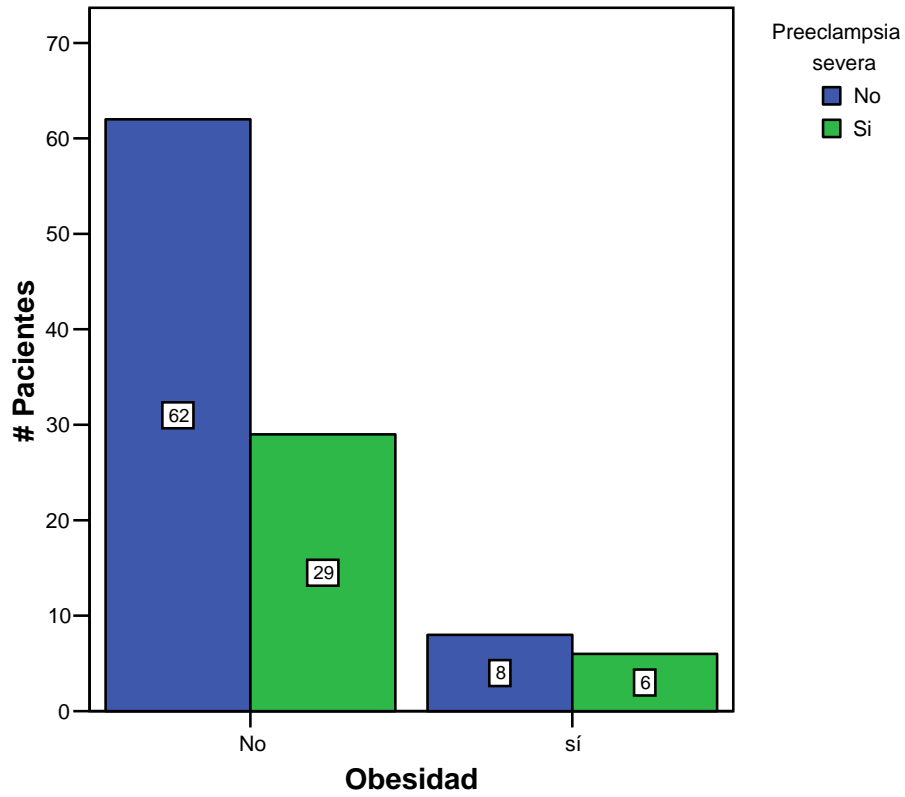
**Gráfica 2. Pacientes con y sin preeclampsia severa en relación a la presencia o no de síndrome metabólico**



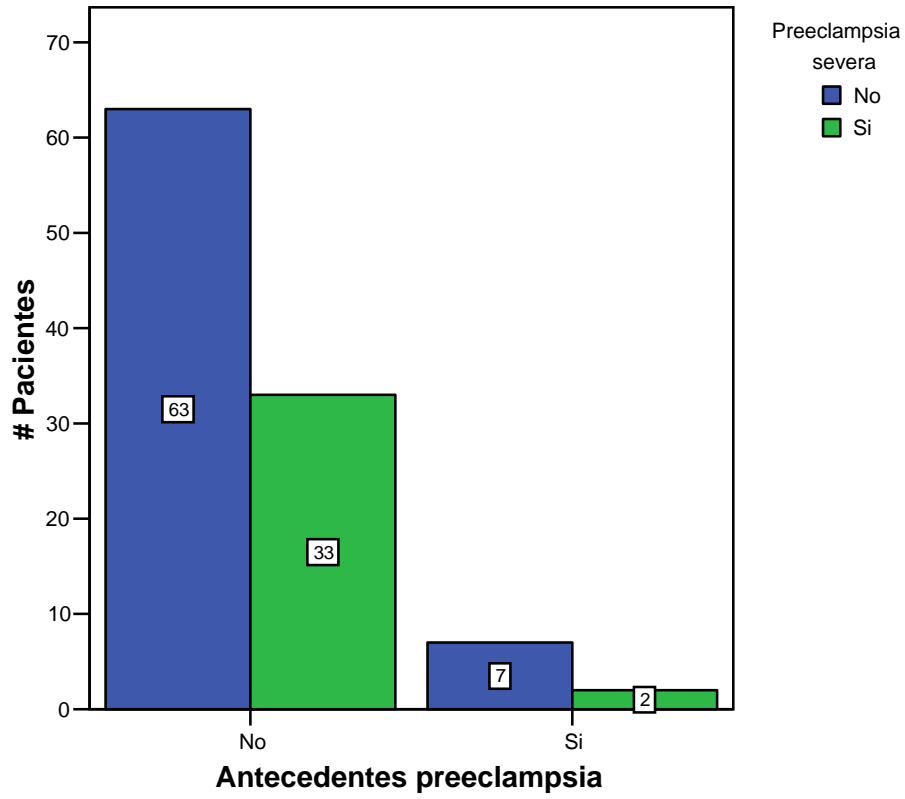
**Gráfica 3. Pacientes con y sin preeclampsia severa en relación a la presencia o no de tabaquismo**



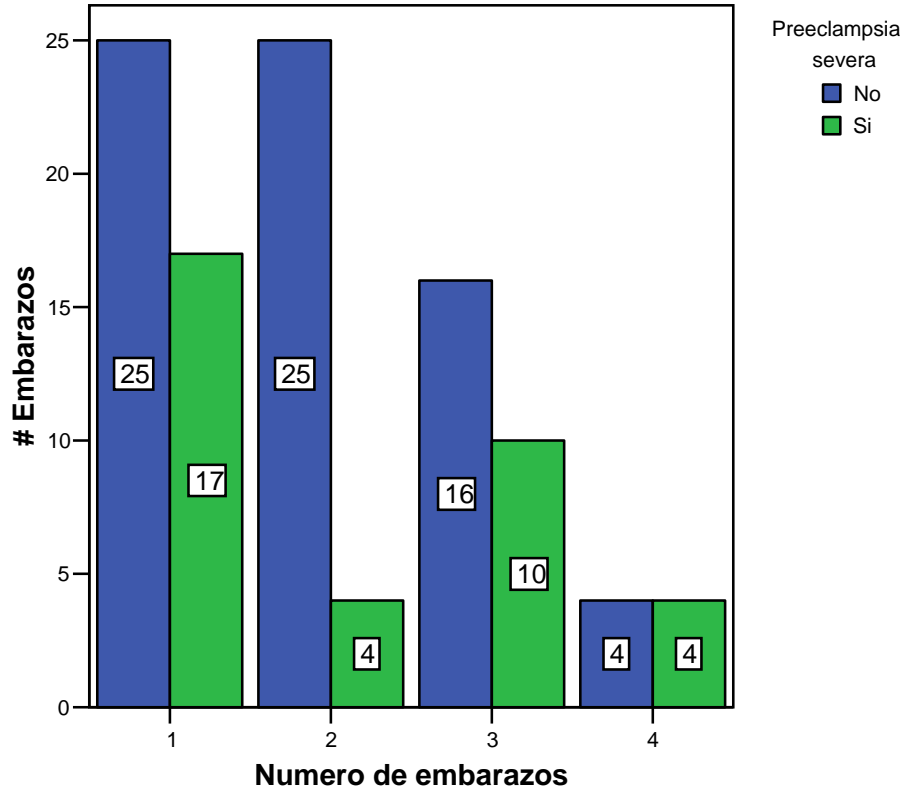
**Gráfica 4. Pacientes con y sin preeclampsia severa en relación a presencia o no de obesidad**



**Gráfica 5. Antecedentes de preeclampsia en embarazadas con y sin preeclampsia**



**Gráfica 6. Numero de embarazos por grupo**



**Tabla 2 Características Fenotípicas por Grupo**

	Preeclampsia severa	N	Media	Desviación Estándar	Valor P
HOMA	No	70	1.6581	.93708	0.001
	Si	35	5.0183	4.26217	
Insulina	No	70	9.8561	4.90188	0.001
	Si	35	21.7377	14.91157	
Glucosa	No	70	67.1857	11.73165	0.001
	Si	35	90.3714	27.09470	
Colesterol	No	70	232.4000	52.10508	0.048
	Si	35	205.1429	87.18612	
Colesterol HDL	No	70	54.6571	11.52047	0.031
	Si	35	49.0000	14.31166	
Colesterol LDL	No	70	122.9143	41.98196	0.006
	Si	35	96.0571	53.69847	
Triglicéridos	No	70	270.7857	90.76213	0.62
	Si	35	281.1714	125.36241	
Ácido úrico	No	70	4.1686	1.24103	0.001
	Si	35	5.4103	2.02705	
Circunferencia abdominal	No	70	80.7143	6.80397	0.030
	Si	35	84.1429	8.75195	
Índice de masa corporal	No	70	24.0886	3.98103	0.104
	Si	35	25.6543	5.66352	
Tensión arterial sistólica	No	70	112.14	7.400	0.001
	Si	35	155.71	10.371	
Tensión arterial diastólica	No	70	70.71	6.664	0.001
	Si	35	100.29	9.310	



## **DISCUSIÓN**

El incremento en la secreción de insulina durante el embarazo y la resistencia a la insulina son esperados durante el embarazo y la contribución de estos cambios a la fisiopatología de la preeclampsia permanecen desconocidos. Se ha reportado que las mujeres con preeclampsia tienen un incremento en los niveles circulantes de triglicéridos, colesterol, lo cual está asociado a intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina. El síndrome de resistencia a la insulina incluye una serie de anomalías que agrava las tendencias preexistentes al desarrollo de hipertensión y que incrementa la incidencia de problemas cardiovasculares y cerebrales. Muchos estudios han reportado que la preeclampsia es un estado de resistencia a la insulina encontrando que ello condiciona una intolerancia a la glucosa. Sin embargo cuando se habla estrictamente de resistencia a la insulina debe existir un parámetro numérico que permita hacer esta distinción, en este caso el HOMA considerándose así cuando existen valores iguales o mayores de 2.5 y no solo la hiperinsulinemia por sí misma. En el presente estudio se demostró de forma clara que la preeclampsia está asociada fuertemente a resistencia a insulina medida cuando se mide mediante HOMA, lo cual se manifiesta clínicamente como síndrome metabólico en comparación con embarazadas sanas sin resistencia a la insulina. Esto concuerda con lo observado en otros estudios como el de Forest (49) en el que se encontró que la prevalencia de síndrome metabólico se incrementa de 3 a 5 veces en mujeres que cursaron con preeclampsia. En otro estudio realizado por Wolf (50) se encontró que aquellas mujeres que cursan con resistencia a la insulina desde el primer trimestre desarrollan con más frecuencia preeclampsia. En otro estudio realizado también por Wolf (51) se encontró que las mujeres con embarazos normales cuando se comparan con mujeres con preeclampsia tienen un incremento en la cifra promedio de HOMA 2.8 vs 1.9. Por otra parte en el estudio también

se encontraron niveles de insulina significativamente más altos en mujeres con preeclampsia que en aquellas embarazadas sanas lo cual contrasta con el estudio realizado por Grobman (52) en el cual tanto en embarazadas sanas como en preeclámpicas los niveles fueron similares. Respecto a las características fenotípicas que definen al síndrome metabólico también se determinó de forma contundente que los niveles promedio de glucosa, colesterol y su fracción HDL, así como cifras de presión arterial son mayores en mujeres con preeclampsia, no hubo diferencias significativas entre niveles de triglicéridos entre ambos grupos pero sí llama la atención que las cifras de estos están incrementados de forma considerable en ambos grupos, esto pudiera estar relacionado no solo por la resistencia a la insulina sino también condicionado por dietas ricas en carbohidratos. Por otro parte también se estudiaron los niveles de ácido úrico que recientemente se han vinculado a las características del síndrome metabólico y de igual manera se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, de hecho se considera un marcador de severidad en preeclampsia severa. Por otro lado se ha comunicado que el tabaquismo, la presencia de obesidad, el antecedente de preeclampsia y embarazos molares son condiciones que incrementan el riesgo de preeclampsia en este estudio no se encontraron diferencias significativas entre condiciones en ambos grupos, lo cual pudiera haber influido en los resultados. Particularmente el porcentaje de mujeres obesas fue mínimo. Igualmente el promedio de edad fue similar y la relación entre primigestas y multigestas fue similar sin influir en los resultados.

## **CONCLUSIONES**

Los resultados del presente estudio demuestran que la preeclampsia severa se asocia con la presencia de síndrome de resistencia a la insulina lo cual se manifiesta clínicamente como presencia de síndrome metabólico.

La medición rutinaria de los parámetros evaluados en el síndrome metabólico para el seguimiento de las pacientes embarazadas y la identificación oportuna de la resistencia a la insulina permitiría realizar modificaciones en el estilo de vida a fin de intentar prevenir el desarrollo de preeclampsia.

La preeclampsia severa continua siendo un síndrome de etiología multifactorial y el síndrome de resistencia a la insulina solo es un factor causal más de la misma y no el único.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Various. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:S1–S21.
2. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; 97:533–538.
3. Saftlas AF, Olson DR, Franks AL et al. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979–1986; *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:460–465.
4. Li DK, Wi S. Changing paternity and the risk of preeclampsia in the subsequent pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000;151:57–62.
5. Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity: A risk factor for preeclampsia in multiparas. *Epidemiology* 1996;7: 240–244.
6. Mastrobattista JM, Skupski DW, Monga M et al. The rate of severe preeclampsia is increased in triplet as compared to twin gestations. *Am J Perinatol* 1997;14:263–265.
7. Coonrod DV, Hickok DE, Zhu K et al. Risk factors for preeclampsia in twin pregnancies: A population-based cohort study. *Obstet Gynecol* 1995;85:645–650.
8. Rey E, Courturier A. The prognosis of pregnancy in women with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171: 410–16.
9. Magnussen EB, Kjell A, Salvesen KA, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Smith GD, Romundstad RP. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. *BmJ*: 2007:1.
10. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf H et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1146–1150.

11. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13.
12. Wetzka B, Winkler K, Kinner M et al. Altered lipid metabolism in preeclampsia and HELLP syndrome: Links to enhanced platelet reactivity and fetal growth. *Semin Thromb Hemost* 1999;25:455–462
13. Pridjian G, Puschett JB, Preeclampsia. Part 1: Clinical and Pathophysiologic Considerations obstetrical and gynecological survey; 57:9, 598-618.
14. Chambers JC, Fusi L, Iqbal MS, Dorian OH, De Swiet, Jaspal SK. Association of Maternal Endothelial Dysfunction With Preeclampsia. *JAMA* Volume 285(12), 28
15. Wolf M, Kettlyle E, Sandler L, Ecker J, Roberts J, Thadani R. Obesity and Preeclampsia: The Potential Role of Inflammation. *Obstet Gynecol* 2001;98:757– 62.
16. Solomon CG, Seely EW Hypertension in Pregnancy A Manifestation of the Insulin Resistance Syndrome. *Hypertension*. 2001;37:232-239.
17. Kaaja R, Laivuori H, Laakso M, Tikkanen MJ, Ylikorkala O, Evidence of a State of Increased Insulin Resistance in Preeclampsia Metabolism. 1999;148:7:892-896.
18. Davidson MB: Clinical implications of insulin resistance syndromes. *Am J Med* 99:420-426, 1995
19. Kuhl C. Insulin secretion and insulin resistance in pregnancy and GDM: implications for diagnosis and management. *Diabetes*. 1991;40:18 –24.
20. Cousins L, Rigg L, Hollingsworth D, Brink G, Aurand J, Yen SSC. The 1-hour excursion and diurnal rhythm of glucose, insulin, and C-peptide in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1980; 136:483– 488.

21. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR, Calles J, Roman NM, Amini SB, Sims EAH. Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and in women with gestational diabetes. *Am J Physiol.* 1993; 264:E60–E67.
22. Buchanan TA, Metzger BE, Freinkel N, Bergman RN. Insulin sensitivity and beta-cell responsiveness to glucose during late pregnancy in lean and moderately obese women with normal glucose tolerance or mild gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162:1008 –1014.
23. Endocrine disorders in pregnancy. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive Endocrinology.* Philadelphia, PA: WB Saunders Co; 1999.
24. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier GJ, Houston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC, Catalano PM. TNF- $\alpha$  is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes.* 2002;51:2207–2213.
25. Ramsay JE, Jamieson N, Greer IA, Sattar N. Paradoxical Elevation in Adiponectin Concentrations in Women With Preeclampsia. *Hypertension.* 2003;42:891-894.
26. Samuels MEK, Funai EF, Buhimschi C, Norwitz E. Prepregnancy body mass index, hypertensive disorders of pregnancy, and long-term maternal mortality *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:490.e1-490.e6.
27. Laivouri H, Kaaja R, Koistinen H, Karonen SL, Andersson S. Leptin During and After Preeclamptic or Normal Pregnancy: Its Relation to Serum Insulin and Insulin Sensitivity. *Metabolism, Vo149, No 2 (February), 2000: pp 259-263.*
28. Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Rusell E, Sorokin Y, Cotton DB. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 979-83.
29. Catalano P, Management of Obesity in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109:419-33

- 30 Hietala R, Pohja-Nylander P, Rutanen EM, Laatikainen T. Serum Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 at 16 Weeks and Subsequent Preeclampsia *Obstet Gynecol* 2000;95:185-9.
31. Kaaja R, Tikkanen MJ, Viinikka L, et al: Serum lipoproteins, insulin and urinary prostanoid metabolites in normal and hypertensive pregnant women. *Obstet Gynecol* 185:353-356, 1995
32. Hubel CA, McLaughlin MK, Evans RW, et al: Fasting serum triglycerides, free fatty acids, and malondialdehyde are increased in preeclampsia, are positively correlated, and decrease within 48 hours post partum. *Am J Obstet Gynecol* 174:975-982, 1996
33. Laivuori H, Tikkanen MJ, Ylikorkala O: Hyperinsulinemia 17 years after preeclamptic first pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 81:2908-2911, 1996
34. Laivuori H, Kaaja R, Rutanen E-M, et al: Evidence of high circulating testosterone in women with prior preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 83:344-347, 1998
35. Thadhani R, Ecker JL, Mutter WP, Wolf M, Smirnakis KV, et al. Insulin Resistance and Alterations in Angiogenesis Additive Insults That May Lead to Preeclampsia Hypertension. 2004; 43:988-992.)
36. Jesús Sierra LJ, García RG, Celedón J, Pradilla LP, López JP. Determinación del índice de resistencia a la insulina mediante HOMA y su relación con el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo. *Rev. Col. Cardiol.* 2006; 12: 459-465)
37. Solomon CG, Graves SW, Greene MF, et al: Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 23:717-721, 1994
38. Bauman WA, Maimen M, Langer O: An association between hyperinsulinemia and hypertension during the third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 159:446-450, 1988

39. Sowers JR, Saleh AA, Sokol RJ: Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with pre-eclampsia in African-Americans. *Am J Hypertens* 8:1-4, 1995
40. Martinez Abundis E, Gonzáles Ortiz M, Quifiones Galvan A: Hyperinsulinemia in glucose-tolerant women with pre-eclampsia. *Am J Hypertens* 9:610-614, 1996
41. Reaven GM. Banting lecture 1988: role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595–1601.
42. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonnadonna R, Giorico MA, Oleggini M, Graziadei L, Pedrinelli R, Brandi L, Bevilacqua S. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med*. 1987;317:350 –357
43. Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ, Clemens JD, Ewell MG, Sibai BM, et al. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women: Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) study group. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1032-7.
44. Roberts RN, Henriksen JE, Hadden DR. Insulin sensitivity in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1095-100.
45. Lorentzen B, Birkeland KI, Endresen MJ, Henriksen T. Glucose intolerance in women with preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1998; 77:22–27.
46. Caruso A, Ferrazani S, De Carolis S, Lucchese A, Lanzone A, De Santis L, Paradis G. Gestational hypertension but not pre-eclampsia is associated with insulin resistance syndrome characteristics. *Human Reproduction*. 1999; 14:1:219-223.
47. Salamalekis N, Vitoratos E, Markakis G, Mastorakos M, Eleftheriadis . No association between insulin resistance and preeclampsia. *J Mat-Fet and Neon Med*. 2005;18: 2:113-115.



48. Montoro M, Kjos S, Chandler M, Peters R, Xiang A, Buchanan TA. Insulin Resistance and Preeclampsia in Gestational Diabetes Mellitus *Diabetes Care* 28:1995–2000, 2005
49. Forest JC, Girouard JJ, Masse J, Moutquin JM, Kharfi A, Ness RB. Early Occurrence of Metabolic Syndrome After Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;105:1373–80.
50. Wolf M, Sandler L, Muñoz K, Hsu K, Ecker JL, Thadhani R. First Trimester Insulin Resistance and Subsequent Preeclampsia: A Prospective Study *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1563–1568.
51. Wolf M, Hubel C, Lam C, Sampson M, Ecker JL, Ness RB, Rajakumar A. Preeclampsia and Future Cardiovascular Disease: Potential Role of Altered Angiogenesis and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 89: 6239–6243.
52. Grobman W, Kazer RR. Serum Insulin, Insulin-Like Growth Factor-I, and Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 in Women Who Develop Preeclampsia *Obstet Gynecol* 2001;97:521– 6.

## ANEXOS

### Anexo 1. Carta de Consentimiento Informado.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
DR. ANTONIO FRAGA MOURET. HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA  
NUMERO 3 CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**HOJA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN EL PROTOCOLO: “ASOCIACION ENTRE RESISTENCIA A LA INSULINA Y PREECLAMPSIA”**

Este documento, tiene por objeto, formalizar y hacer constar el CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACION Y UTILIZACIÓN de los resultados obtenidos de los estudios realizados a pacientes con preeclampsia y embarazadas incluidos en el protocolo antes mencionado, para los fines al investigador convenga.

El suscrito (paciente, o en su caso, familiar, tutor o representante legal) con nombre: \_\_\_\_\_ y número de seguridad social \_\_\_\_\_, en pleno uso de mis facultades mentales y en ejercicio de mi capacidad legal, DECLARO lo siguiente:

1. Expreso mi libre voluntad para la realización de los estudios requeridos en el presente trabajo de investigación; los cuales incluyen únicamente la toma de muestra de sangre y orina en el Hospital de Ginecoobstetricia numero 3 del Centro Medico Nacional La Raza; objeto cumplir con la normatividad establecida en la ley de Seguro Social y sus reglamentos.
2. Que el médico Jorge Fuentes Leon, con número de matricula \_\_\_\_\_ y número de cedula profesional \_\_\_\_\_ quien es investigador principal en este proyecto y el médico **Edmundo Rivero Sánchez**, residente de la especialidad de Medicina Interna, con número de matrícula **99154967**, cédula profesional **4061819**, como segundo investigador, me ha proporcionado **la información completa** sobre mi enfermedad y estado actual, la cual fue realizada en forma amplia, precisa y suficiente, en lenguaje CLARO y SENCILLO, haciéndome saber las opciones, posibles riesgos y complicaciones consistentes en la realización del estudio antes señalados. Que en algunos casos a pesar de las precauciones y cuidados al realizarse los procedimientos medico-quirúrgicos e intervenciones pueden presentarse complicaciones, haciéndose hincapié que estas pueden derivarse de las condiciones previas de mi organismo y de la complejidad y severidad de la enfermedad y/o estado que presento.
3. Que la realización de estos estudios permite en forma simultánea la obtención de datos relevantes para la elaboración del estudio y útiles en la evaluación integral de mi estado de salud.
4. Se me ha garantizado salvaguarda mi intimidad, privacidad, y que no será divulgada o publicada, información alguna de mi estudio sobre mi enfermedad, salvo con mi consentimiento expreso por escrito.

5. Se me ha permitido externar todas las dudas que me han surgido, derivadas de la información recibida, por lo que manifiesto estar enteramente satisfecho y he comprendido cabalmente los alcances y los riesgos, de los estudios que se me practicarán.
6. Ante la información proporcionada sobre el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de mi enfermedad, mediante el presente escrito expreso mi CONSENTIMIENTO LIBRE, ESPONTANEO y SIN PRESION alguna, para que se realicen los procedimientos requeridos en el presente estudio. ACEPTO Y AUTORIZO se me atiendan las contingencias y emergencias derivadas de la atención médica que pudieran presentarse; teniendo el suscrito en cualquier momento la libertad de REVOCAR ESTE CONSENTIMIENTO y de rehusar el a la realización de los estudios señalados inicialmente, por así convenir a mis intereses, liberando al tomar esta determinación de cualquier tipo de responsabilidad médico-legal, al (los) investigador (es), autoridades y personal de la salud de este Hospital.

México D.F. a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2008.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del paciente, familiar,  
Tutor o representante legal

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del médico.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo.

## Anexo 2. Hoja de Recolección de datos

Paciente No. \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

No. de Afiliación: \_\_\_\_\_

Domicilio: Calle, No, Municipio Estado

\_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Numero de embarazos \_\_\_\_\_

Preeclampsia en embarazos previos \_\_\_\_\_

Enfermedades \_\_\_\_\_

Tabaquismo previo al embarazo \_\_\_\_\_ Tabaquismo durante embarazo \_\_\_\_\_

Embarazos Molares previos \_\_\_\_\_

Medicamentos \_\_\_\_\_

### Parámetros

Peso actual: \_\_\_\_\_ Talla (m.) \_\_\_\_\_ IMC previo al embarazo \_\_\_\_\_ TA \_\_\_\_\_

Peso previo al embarazo: \_\_\_\_\_ Medida de cintura previo al embarazo \_\_\_\_\_

Glucosa \_\_\_\_\_ creatinina \_\_\_\_\_

Colesterol \_\_\_\_\_ triglicéridos \_\_\_\_\_ Colesterol HDL \_\_\_\_\_ Colesterol LDL \_\_\_\_\_

Ácido úrico \_\_\_\_\_ Insulina \_\_\_\_\_

Proteinuria \_\_\_\_\_

HOMA \_\_\_\_\_

Obesidad \_\_\_\_\_

Síndrome Metabólico \_\_\_\_\_