UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION

SUBDIRECCION DE EDUCACION CONTINUA E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

INSULINORESISTENCIA Y SINDROME METABOLICO POSTERIOR A UN EMBARAZO COMPLICADO CON PREECLAMPSIA EN EL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTA

DRA. YOANA ROJAS NICOLAS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR DE TESIS

DR. MARTIN GUILLERMO PEREZ SANTIAGO

2009

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

SUBDIRECCIÓN DE EDUCACIÓN CONTINUA E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

INSULINORESISTENCIA Y SÍNDROME METABÓLICO POSTERIOR A UN EMBARAZO COMPLICADO CON PREECLAMPSIA EN EL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DRA. YOANA ROJAS NICOLÁS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR DE TESIS

DR. MARTÍN GUILLERMO PÉREZ SANTIAGO

2009

INSULINORESISTENCIA Y SINDROME METABOLICO POSTERIOR A UN EMBARAZO COMPLICADO CON PREECLAMPSIA EN EL HOSPITAL GENERAL DR. ENRIQUE CABRERA

Dra. Yoana Rojas Nicolás

Vo. Bo.

Dr. Martín Guillermo Pérez Santiago

_____

Director de Tesis

Profesor Titular del Curso de Especialización en

Ginecología y Obstetricia

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

_____

Director de Educación e Investigación

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por la vida.

A mis Padres, por su amor inmenso e incondicional.

A mis hermanos, por sus inagotables consejos y su enorme afecto.

A mi familia, por sus oraciones y palabras de aliento.

A mis profesores y amigos, por su tiempo y paciencia.

INDICE

Resumen	
Introducción	1
Material y métodos	4
Resultados	5
Discusión	17
Conclusiones	20
Referencias bibliográficas	21

RESUMEN

OBJETIVO: Comparar la frecuencia de Insulinoresistencia y Síndrome Metabólico, en pacientes con antecedente reciente de Embarazo complicado por Preeclampsia y Gestación Normoevolutiva y determinar los factores de riesgo. *MATERIAL Y MÉTODOS*: Se realizó un estudio clínico, prospectivo, transversal, comparativo; mediante un censo; se cito a las pacientes para toma antropometría y de muestra sanguínea, después de terminado el puerperio de un embarazo complicado por Preeclampsia y una gestación normoevolutiva, para conocer diez variables, durante el periodo Marzo-Julio 2008. *RESULTADOS*: El 43.54% de las pacientes con Preeclampsia presentaron Insulinoresistencia contra el 3.22% en las de gestación normoevolutiva, el 75.8% de los embarazos complicado con Preeclampsia presentaron Síndrome Metabólico contra el 20.96% y Odds ratio de 23.14 para Insulinoresistencia y 11.01 para Síndrome metabólico cuando se tiene un embarazo complicado con preeclampsia. *CONCLUSIÓN*: Los cambios cardiovasculares y metabólicos que provoca la preeclampsia en las mujeres embarazadas, las expone a presentar enfermedades crónico degenerativas en su vida futura, en una frecuencia de 10 veces mayor que las que cursan con gestación normoevolutiva, por lo que requieren un seguimiento a corto y largo plazo. *PALABRAS CLAVE*: Embarazo Normoevolutivo, Preeclampsia, Insulinoresistencia. Síndrome Metabólico.

INTRODUCCION

El embarazo es un estado fisiológico, donde existen cambios para mantener la homeostasis, de los cuales señalaremos que durante de la segunda mitad es un estado denominado diabetógeno, puesto que aumenta los niveles de insulina y glucosa debido a la mayor producción de hormonas placentarias “contrarreguladoras” como el lactogeno placentario, el cortisol, los estrógenos, la hormona de crecimiento, la leptina y la prolactina, y las acciones de estas favorecen la Insulinoresistencia y una captación alterada de la glucosa a nivel periférico. Además estas hormonas disminuyen los depósitos de glucógeno e incrementan la producción de glucosa hepática dando lugar a la hiperglucemia.[1-5]

Estos cambios fisiológicos del embarazo se ven incrementados por la presencia de Preeclampsia, ya que el estrés endotelial, que resulta de un desbalance entre sustancias vasoconstrictoras (Endotelina 1, Tromboxano A2, Angiotensina II, etc.) y vasodilatadoras (Prostaciclina y Oxido Nítrico) ocasiona una alteración de la matriz endotelial y un estado procoagulante insitu, fenómeno llamado Endotelitis, aunado a otros factores como dislipidemia, hiperglucemia e hiperinsulinemia, favorecen la Insulinorresistencia y pueden ser causa de Hipertensión Arterial Esencial.[6,7,8,9.0] Lo interesante radica en encontrar un marcador temprano de este daño y evitar la progresión a enfermedades crónicas, es aquí donde surge la inquietud de saber si estas alteraciones metabólicas, llamadas Insulinoresistencia y Síndrome Metabólico persisten después del puerperio de un embarazo complicado por Preeclampsia y compararlo con una gestación normoevolutiva y evitar el desenlace sombrío de las complicaciones como enfermedades crónico-degenerativas ya mencionadas.

Definiremos Insulinoresistencia como un defecto en la acción de la insulina, donde los niveles normales de esta hormona son incapaces de la adecuada absorción de glucosa; se medirá por el método Homeostatic model assessment (HOMA) que evalúa el funcionamiento de las células B pancreáticas y la insulinorresistencia, por medio de la glucosa y la insulina basal; modelo original de Matthews y colaboradores, la ecuación simplificada es la siguiente: IR=Insulina (mU/l) x Glucosa (mmol/l)/22.5, valor normal <5.2. [10-15]

El Síndrome Metabólico es un grupo de anormalidades que han encontrado asociadas con riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral, y aumento en la mortalidad cardiovascular.[16-19] En México la frecuencia reportada es del 26.6% en la población general. La definición del Programa de Educación de Colesterol Nacional del Panel de Expertos en la Detección, Evaluación y Tratamiento del Colesterol Alto en Plasma y en Adultos — también conocido como el Panel de Tratamiento para Adultos III (ATPIII)—en 2001 [(10,11)]considera tres o más de las siguientes características:

1. Obesidad central: circunferencia de la cintura > 88 cm en mujeres.
2. Hipertrigliceridimia: triglicéridos ≥1.7 mmol/L (≥ 150 mg/dl)
3. HDL : Mujeres <1.3 mmol/L (< 50 mg/dl)
4. Hipertensión: presión arterial ≥130/85 mmHg
5. Glucosa plasmática en ayuno: ≥6.1 mmol/L (≥110 mg/dl).[20-24]

No existen estudios en la literatura médica semejantes a este, por lo que la importancia de conocer si los cambios ocurridos durante embarazos complicados por

Preeclampsia, continúan posterior a la culminación del puerperio y de ser así tratar oportunamente para evitar complicaciones de las mismas.

MATERIAL Y METODOS

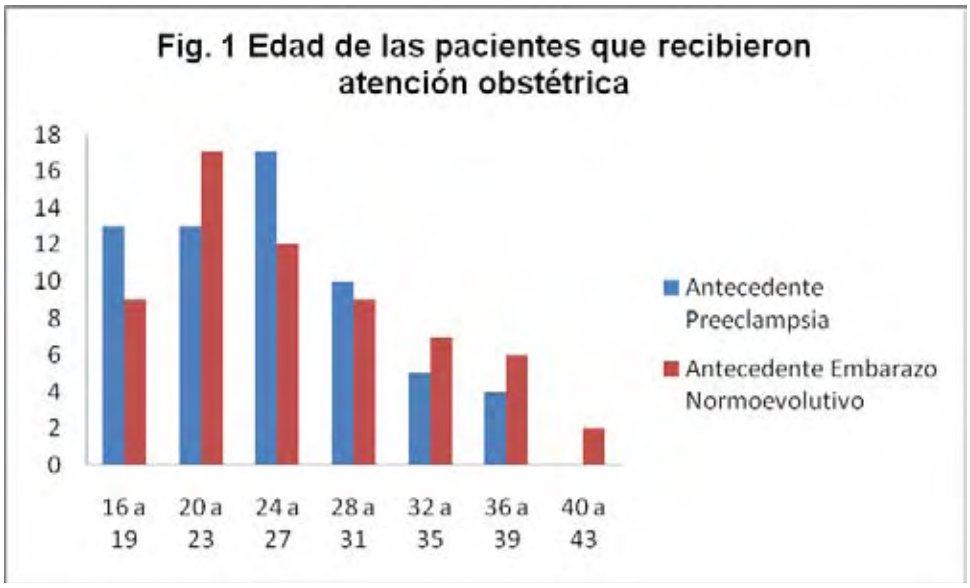
Se trata de un estudio clínico, prospectivo, transversal, comparativo; el universo de estudio fue de tipo finito, obtenido por censo de pacientes que culminaron un puerperio de un embarazo complicado por Preeclampsia con una relación 1:1 de pacientes con gestación normoevolutiva, durante los meses de Marzo – Julio del 2008, en el Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Se cito a las pacientes una semana posterior al termino del puerperio, se solicito autorización, para toma antropometría y una muestra sanguínea, para conocer las siguientes variables: Edad; Antecedentes Heredo-familiares para enfermedad cardiovascular; Primiparidad; Antecedente de Preeclampsia; Control prenatal; Diagnóstico de ingreso; Edad Gestacional; Estado nutricional (Normal, Sobrepeso, Obesidad); Insulinoresistencia, valorado por Homeostatic model assessment (HOMA>5.2) y Síndrome Metabólico según el Panel de Tratamiento para Adultos III (ATPIII), que valora la Obesidad central (circunferencia abdominal >88cm), Hipertrigliceridemia (>150mg/dl), Disminución de Lipoproteinas de Alta Densidad (<50mg/dl), Hipertensión arterial (>130/85mmHg) y Glucosa plasmática en ayuno (>110mg/dl).

La información se vació en una base de datos elaborada en Microsoft Excel y se presentaron los resultados en cuadros y figuras, realizando un análisis estadístico descriptivo (técnicas de resumen, tendencia central, dispersión) y análisis inferencial (Chi cuadrada). De acuerdo al aspecto bioético se considero a este estudio de riesgo mínimo.

RESULTADOS

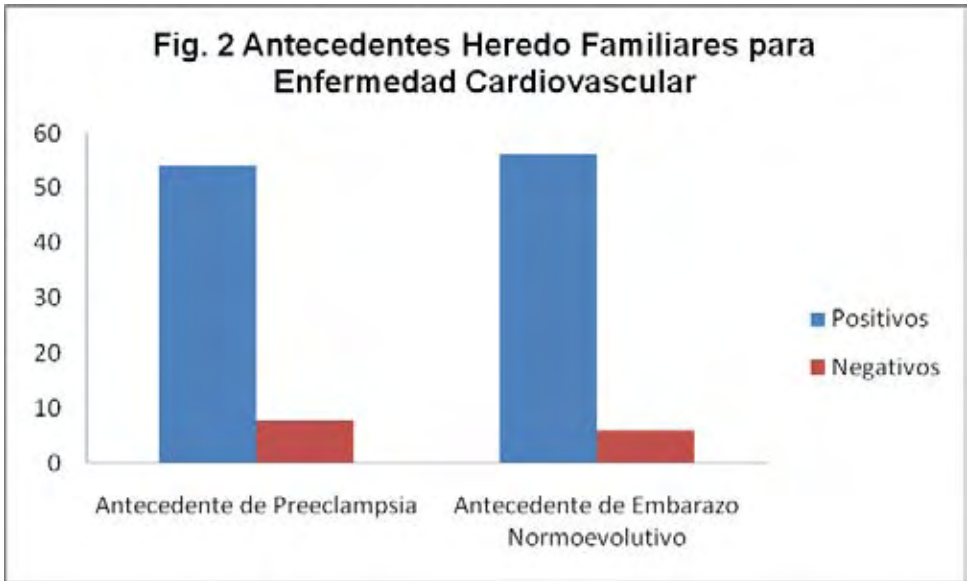
Se obtuvieron 62 embarazos complicados con Preeclampsia, que corresponde al 7% de la población obstétrica del Hospital General Dr. Enrique Cabrera.

La edad media de ambos grupos fue de 24 años, con una desviación estándar de 5.924 y un rango de 16 a 41 años, en la fig. 1 se muestra que los intervalos de clase de 20 a 23 y de 24 a 27 son los más afectados.



Fuente: Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Marzo-Julio 2008.

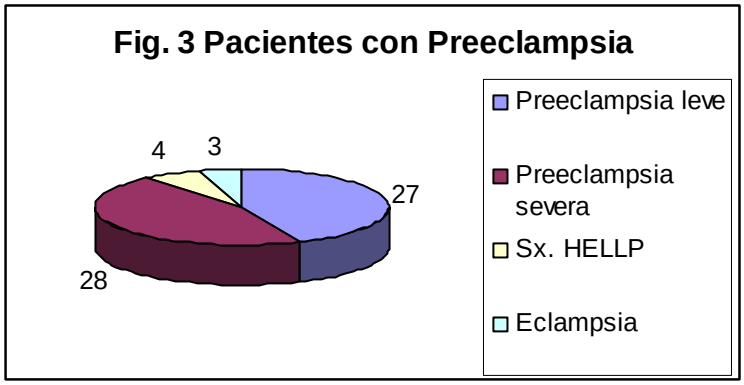
En ambos grupos se encontro el 90% de pacientes con Antecedentes Heredo-familiares positivos para enfermedad cardiovascular, entre los que destacan Diabetes Mellitus e Hipertensión (Fig. 2)



Fuente: Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Marzo-Julio 2008.

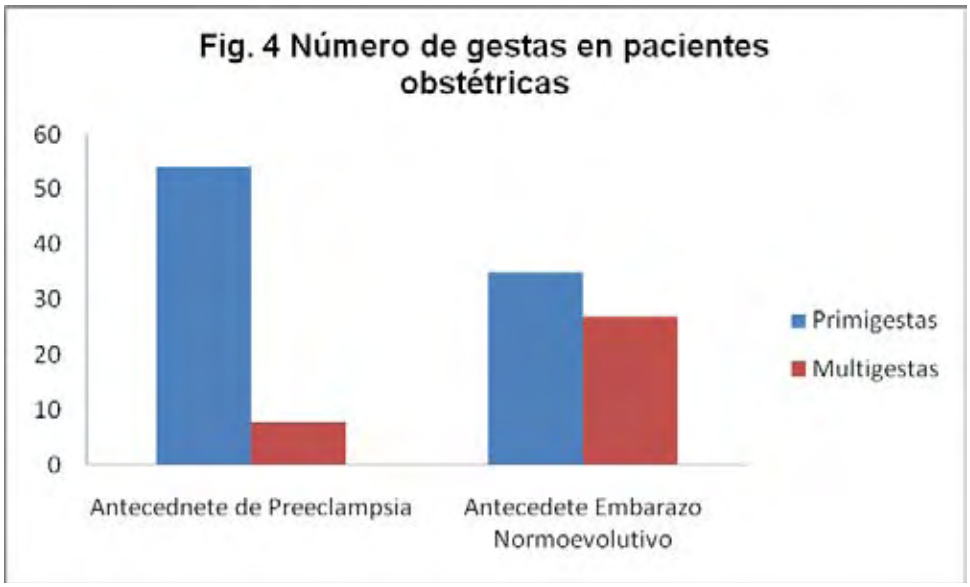
En el grupo de pacientes con preeclampsia el 62.9% (39 pacientes) fueron primigestas , en comparación con el 56.45% (27 pacientes) en las de embarazo normoevolutivo.

Fig. 3



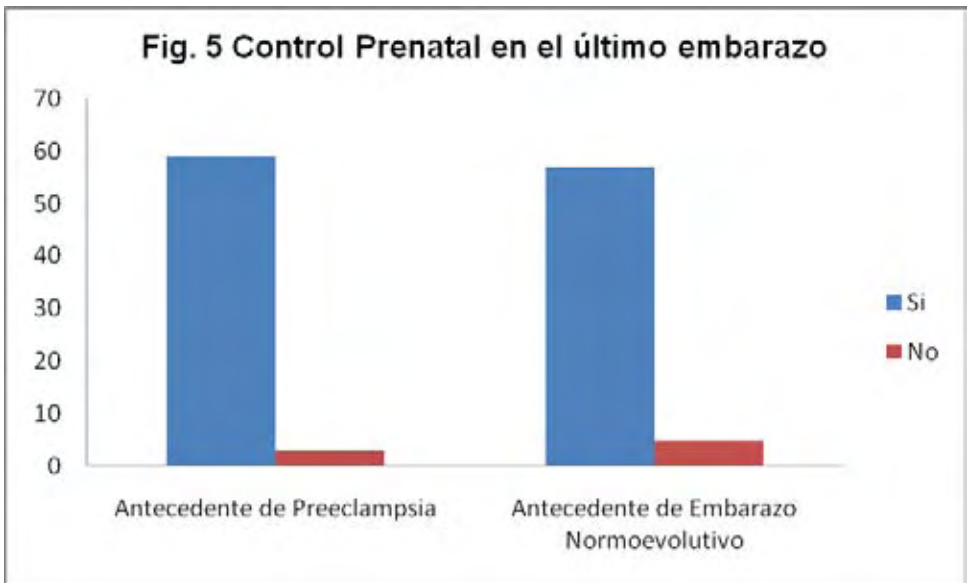
Fuente: Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Marzo-Julio 2008.

En ambos grupos se observo mayor frecuencia de pacientes primigestas en su último evento obstétrico, siendo mayor en aquellas pacientes con antecedente de Preeclampsia en el mismo, con 62.9% que corresponde a 39 mujeres, en comparación con 56.45% (27 pacientes). (Fig. 4)



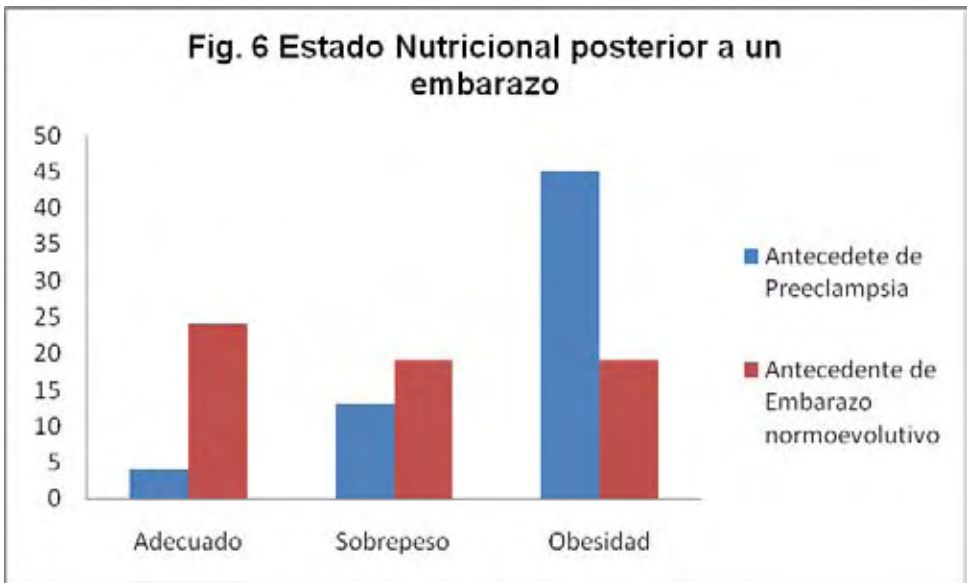
Fuente: Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Marzo-Julio 2008.

El control prenatal fue adecuado para ambos grupos de pacientes, ya que en el primer grupo correspondió al 95% no siendo detectada su complicación (Hipertensión Arterial) hasta su ingreso, en el grupo con antecedente de embarazo normoevolutivo el 91% de las pacientes tuvo un control prenatal adecuado. (Fig. 5)



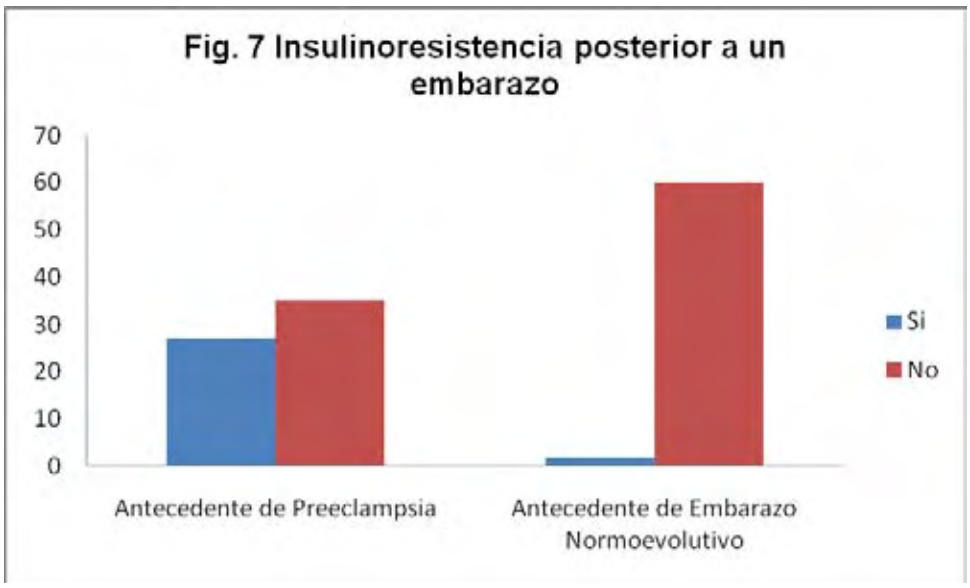
Fuente: Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Marzo-Julio 2008.

Se valoro el Estado Nutricional en ambos grupos donde la Obesidad fue mayor en pacientes con antecedente de embarazo complicado por Preeclampsia, que aquellas que cursaron con gestación normoevolutiva, siendo para el primer grupo 72% y 21% en el segundo. (Fig. 6)



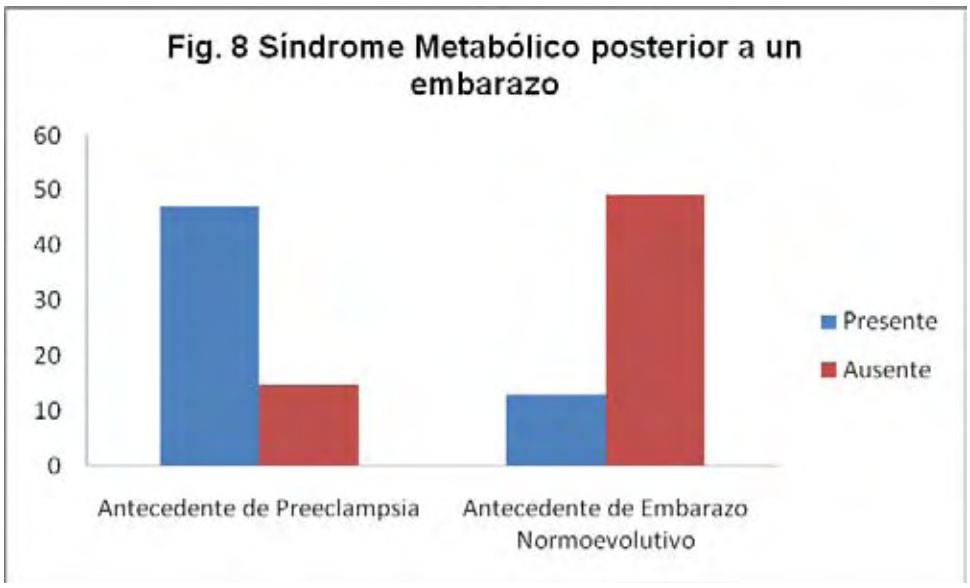
Fuente: Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Marzo-Julio 2008.

La Insulinoresistencia, se valoro con Homeostatic model assessment (HOMA), considerando un valor positivo cuando fue mayor de 5.2, siendo mayor en el grupo con antecedente reciente de Preeclampsia, con 27 casos que corresponde al 43.54%, con una media de 4.07; en el grupo control 2 pacientes presento HOMA alterado, lo que equivale a 3.22%, con una media de 2.1. (Fig. 7). Al comparar los resultados del HOMA de ambos grupos se obtuvo una T de Student de 1.36852 E-17. El Odds ratio fue de 23.14, con un intervalo de confianza de 4.88-150.16. (Tabla 1). El valor de Chi cuadrada fue de 25.93, resultando un valor significativo de diferencia entre ambos grupos.



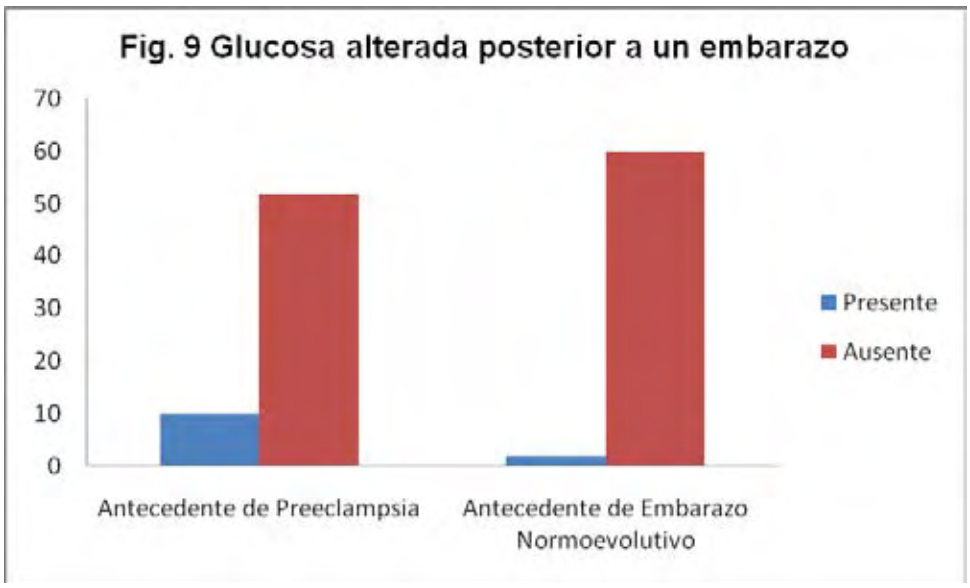
Fuente: Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Marzo-Julio 2008.

El Síndrome Metabólico se analizo según el Panel de Tratamiento para Adultos III (ATPIII), que valora la Obesidad central (circunferencia abdominal >88cm), Hipertrigliceridemia (>150mg/dl), Disminución de Lipoproteinas de Alta Densidad (<50mg/dl), Hipertensión arterial (>130/85mmHg) y Glucosa plasmática en ayuno (>110mg/dl). Su frecuencia fue mayor en el grupo con antecedente de Preeclampsia, presentándose en 47 pacientes que correspondían al 75.8%; en comparación con el grupo que presento embarazo normoevolutivo, donde se valoro Síndrome Metabólico en 13 pacientes correspondiendo al 20.96% (Fig. 8) El Odds ratio fue de 11.01 con un Intervalo de confianza de 4.71-30.29. (Tabla 1). El valor de Chi cuadrada fue de 37.33, resultando un valor significativo de diferencia entre ambos grupos.



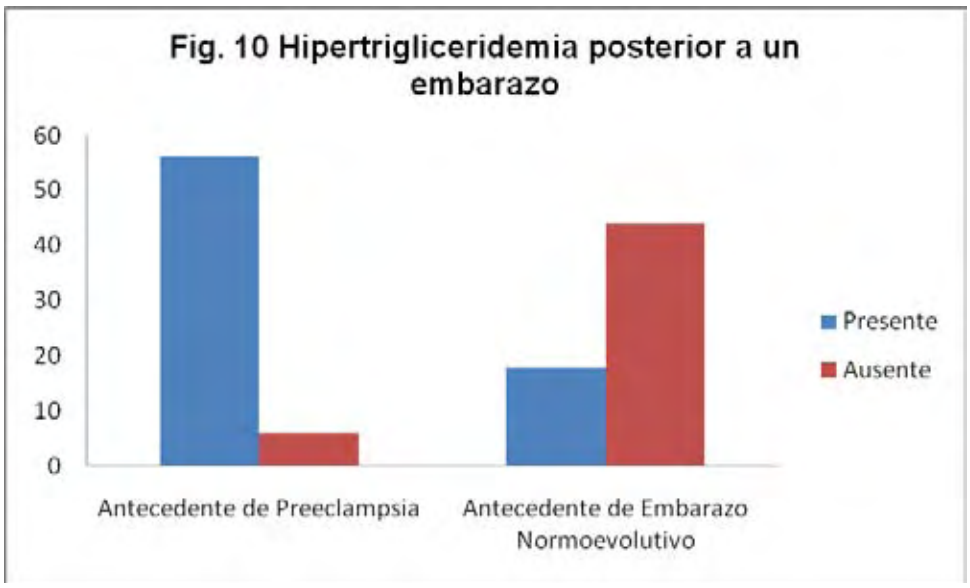
Fuente: Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Marzo-Julio 2008.

Con respecto al nivel sérico de Glucosa en ayuno, se encontró que estuvo alterada en 10 pacientes (16.12%) del grupo con antecedente de Preeclampsia, con una media de 100.7 mg/dl y una Desviación Estándar de 12.21; solo 2 pacientes (3.22%) que cursaron con Embarazo Normoevolutivo, con una media de 86.46 mg/dl y una Desviación Estándar 10.77. (Fig. 9) Al comparar los resultados de Glucosa sérica en ayuno de ambos grupos se obtuvo una T de Student de 2.9251 E-10. El Odds Ratio fue de 5.77 con un Intervalo de Confianza de 1.11 a 40.07 (Tabla 1).



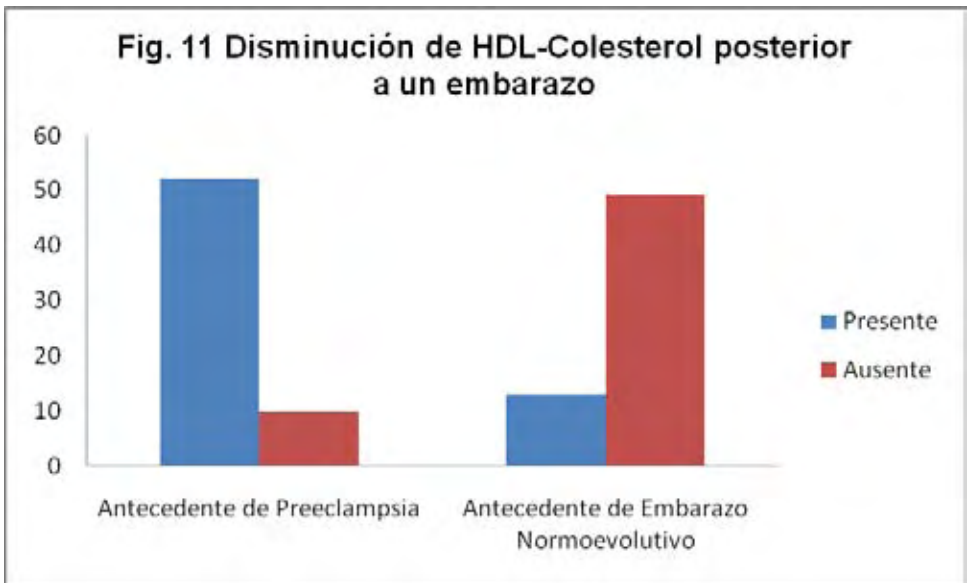
Fuente: Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Marzo-Julio 2008.

La Hipertrigliceridemia, se considero con un valor mayor a 150mg/dl, encontrando que en el grupo con antecedente de Preeclampsia fue mayor 56 mujeres presentaron esta alteración sérica, que corresponde al 90.32%, con una media de 213.62 mg/dl con una desviación estandar de 49.9; el grupo con antecedente de embarazo normoevolutivo solo 18 pacientes (29.03%) presento esta alteración, con una media de 152.25 mg/dl y una desviacíón Estandar de 22.59.(Fig 10). Al comparar los resultados de los valores de Triglicéridos de ambos grupos se obtuvo una T de Student de 8.1452 E-15 . El Odds ratio fue de 22.81, con un intervalo de confianza de 7.67 a 71.61. (Tabla 1).



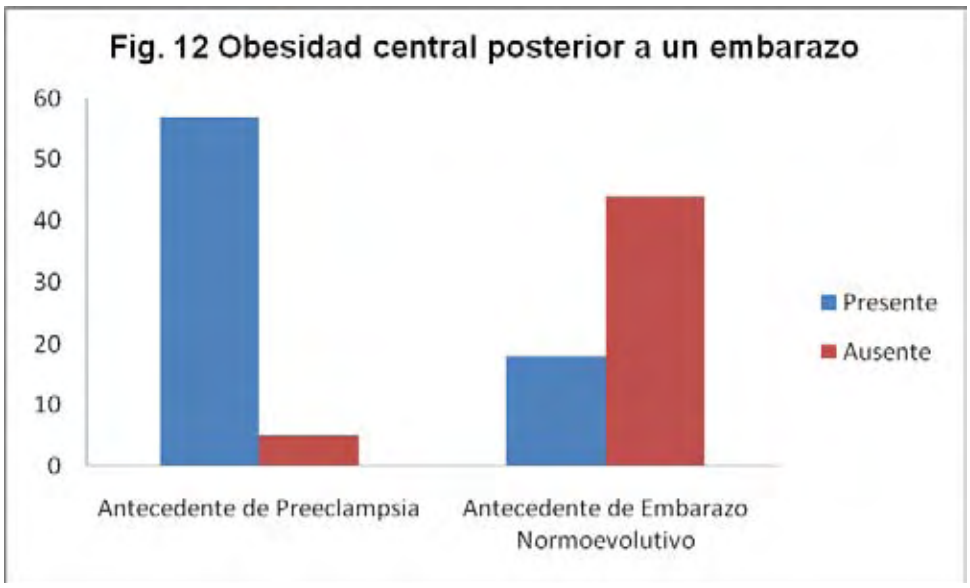
Fuente: Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Marzo-Julio 2008.

Con respecto a la Disminución de Lipoproteinas de Alta Densidad (<50mg/dl) se encontró esta alteración en 52 mujeres con antecedente de Preeclampsia que corresponde al 83.87%, con una media de 42.98mg/dl y una Desviación Estandar de 6.73. El grupo con antecedente de embarazo Normoevolutivo, mostro esta alteración en 20.96% (13 pacientes) con una media de 55.53mg/dl y una Desviación Estandar de 8.11. (Fig. 11). Al comparar los resultados de los valores de Lipoproteínas de Alta Densidad de ambos grupos se obtuvo una T de Student de 3.6654 E-16. El Odds ratio fue de 19.69, con un intervalo de confianza de 7.24 a 54.88. (Tabla 1).



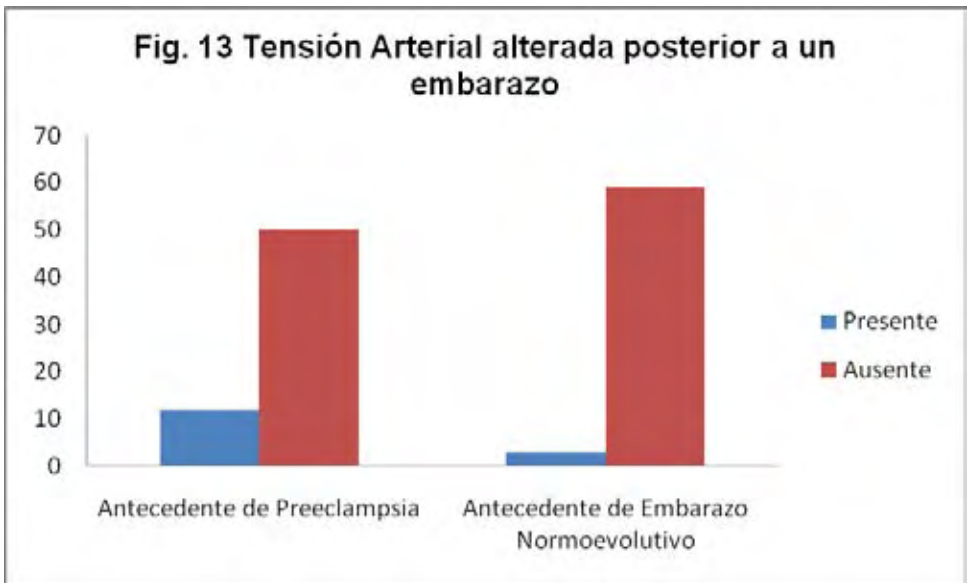
Fuente: Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Marzo-Julio 2008.

La Obesidad central fue valorada mediante la medición de circunferencia abdominal, considerandose positiva si la medida excedia los 88 cm; encontrandose alterada en 57 pacientes (91.9%) de pacientes con antecedente de Preeclampsia con una media de 101.68cm con una desviación Estandar de 12.86. En el grupo con antecedente de Embarazo normoevolutivo, 18 mujeres presentaron esta alteración, correspondiendo a 29.03%, con una media de 86.55cm y una desviación estándar de 7.4. (Fig. 12) Al comparar los resultados de los valores de circunferencia abdominal de ambos grupos se obtuvo una T de Student de 7.0682 E-13. El Odds ratio fue de 27.87, con un intervalo de confianza de 8.79 a 94.75 (Tabla 1).



Fuente: Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Marzo-Julio 2008.

La Hipertensión Arterial, se valoro con una cifra mayor de 130/85 mmHg, encontradose alteración en 12 pacientes (19.35%) con antecedente de Preeclampsia, con una media de 118mmHg Sistólica y 78.80 Diastólica, Desviación Estándar de 10.20 y 7.69 respectivamente; 2 pacientes se clasificaron como Hipertensión Crónica. En el grupo con antecedente de embarazo normoevolutivo, la Tensión Arterial estuvo alterada en 3 pacientes, correspondiendo al 4.83%, con una media de 108.56 para Sistólica y 71.04mmHg para Diastólica con una desviación estándar de 71.04 y 7.64, respectivamente. (Fig. 13). Al comparar los resultados de los valores de Tensión Arterial de ambos grupos se obtuvo una T de Student de 2.26 E-06. El Odds ratio fue de 4.72, con un intervalo de confianza de 1.15 a 22.44 (Tabla 1).



Fuente: Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Marzo-Julio 2008.

Tabla I. Factores de riesgo cardiovascular posterior a un embarazo complicado por Preeclampsia.

Variable	Odds Ratio	Intervalo de confianza
Insulinoresistencia	23.14	4.88-150.16
Síndrome Metabólico	11.01	4.71-30.29
Glucosa Alterada	5.77	1.11 – 40.07
Hipertrigliceridemia	22.81	7.67-71.61
Disminución HDL-Colesterol	19.60	7.24-54.88
Obesidad Central	27.87	8.79-94.75
Tensión Arterial alterada	4.72	1.15-22.44
Obesidad	17.61	5.25-65.23

Fuente: Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital General Dr. Enrique Cabrera. Marzo-Julio 2008.

DISCUSION

A lo largo de la evolución natural de la humanidad y el constante desarrollo industrial que ha facilitado la vida a las diversas poblaciones se han ido dejando las sanas costumbres de la alimentación equilibrada, así como obtener una mayor comodidad a expensas de sedentarismo, y es en las poblaciones del denominado tercer mundo en donde el genoma esta pasando la factura de estos constantes disbalances, puesto que grupos raciales tan distantes como los polinesios, indios americanos y latinos en general comparten un base genetica común que se ha manifestado en mayor tendencia a la insulinoresistencia.[11-13] Dicho evento bioquimico de estrés endotelial no es de novo sino que necesita un factor desencadenante denominado endotelitis favorecido por los distintos agentes vasoconstrictores y vasodilatadores que al perder su homeostasis desemboca en distintos grados de inflamación endotelial, siendo la obesidad uno de los mas estudiados en nuestras poblaciones, para lo cual inclusive se han normado estrategias para su tratamiento y directrices farmacologicas muy especificadas, pero dicha sea la verdad en el aspecto del la insulinoresistencia observabada en otras poblaciones como las mujeres gestantes y sobre todo aquellas sometidad a un episodio de endotelitis favorecida por la Preeclampsia aún en el umbral del conocimiento y no existen publicaciones en nuestro universo racial de población que aborden esta temática, puesto que se ha avanzado mucho en el aspecto de conocer la genesis de los estados hipertensivos del embarazo, su pronto tamizaje en los grupos de riesgo y tratamiento que la gran mayoria de las ocasiones es un evento quirurgico de urgencia por la viabilidad del binomio, pero la pregunta expresa es: ¿ Que

se hace por las pacientes preeclampticas con resistencia a la insulina?, y mas aún que tipo de seguimiento les ofrece a mediano y largo plazo; por que la verdad sea dicha todas estas pacientes se ofrece tratamiento hospitalario un parco seguimiento por el ginecoobstetra y nada de lineamientos sobre su salud mental y sobre todo el volver a la homeostasis endotelial, por que mayoria de las obesidades vigentes en mujeres jovenes es cuando se someten a un embarazo con la obvia ganancia de peso y estrés endotelial añadido en aquellas que sufren preeclampsia, por lo que es necesario y urgente que se de un paso firme y sobre todo con la visión de buscar los grupos de riesgo, definir cuales pacientes tienen los criterios según el ATP III, de tener síndrome metabólico y adecuar según el modelo HOMA la insulinoresistencia, puesto que según las grandes series de estudios se demostro que la insulinoresistencia favorecia una prematura muerte cardiovascular y perdida de años de vida utiles en estas poblaciones.

La frecuencia de Preeclampsia en el Hospital General “Dr. Enrique Cabrera” fue similar a la reportada en la literatura, siendo más frecuente en las pacientes Primigestas.[17-20] Cabe mencionar que más del 90% de las pacientes de ambos grupos asistio a control prenatal, sin embargo no se realizo un diagnóstico oportuno de la Hipertensión Gestacional Inducida por el Embarazo.

Ahora bien, en el presente estudio la Insulinoresistencia tiene una probabilidad de presentarse de 23.14 veces superior con antecedente de Embarazo complicado con Preeclampsia que con Gestación normoevolutiva, y el Síndrome Metabólico de 11.01 respectivamente; con una relación significativa con respecto a Chi cuadrada.

Todas aquellas pacientes en las que demostró Resistencia a la Insulina y que se ajustaban a los criterios del ATP III, se refirieron al servicio de Endocrinología del Hospital General “Dr. Enrique Cabrera” para su tratamiento y seguimiento a mediano y largo plazo. Efecto que será factible de ser medido y nuevamente estratificado en un

tiempo bien definido, lo que dará herramientas locales de diagnóstico y tratamiento que podremos comparar con otros universos finitos de pacientes y establecer pautas reales de tratamiento.

CONCLUSIONES

Los cambios cardiovasculares y metabólicos que provoca la preeclampsia en las mujeres embarazadas, las expone a presentar enfermedades crónico degenerativas en su vida futura, en una frecuencia de 10 veces mayor que las que cursan con gestación normoevolutiva, por lo que requieren un seguimiento a corto y largo plazo.

Debe entenderse a la Preeclampsia como el inicio o tal vez la continuación de un sin número de eventos subclínicos que aún se ignoran. El parto únicamente soluciona la “crisis” temporal que produce el embarazo mas no alivia definitivamente el trastorno.

Se demostró que el embarazo complicado con Preeclampsia condiciona un mayor riesgo de presentar Insulinoresistencia y el Síndrome Metabólico comparado con aquellas pacientes que cursaron una gestación normoevolutiva.

Por tanto es necesario estar atentos y establecer estrategias adecuadas de vigilancia de la salud de la mujer a mediano y largo plazo y evitar así desenlace sombrío de enfermedades crónico-degenerativas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jellinger, Paul MD. Metabolic consequences of hyperglycemia and Insulin Resistance. *Clínical Cornerston. Glucose dysregulation*. 2007;8 (Suppl 7) : S30-S42.

2. Ize-Ludlow, Diego, et al. The classification of Diabetes Mellitus: A Conceptual Framework. *Pediat Clinics N Am* 52 (2005) : 1533-1552.

3. Bloomgarden, Zachary, MD. Measures of insulin sensitivity. *Clinics in laboratory medicine.* 2006. 26 : 611-633

4. Lann, Danielle, MD. Insulin resistance as the underlying cause for the metabolic syndrome. *The medical clinics of North America.* 2007. 91: 1063-1077.

5. Ferrannini, Ele, et-al. Insulin Resistance, Insulin Response, and Obesity as Indicators of Metabolic Risk. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2007; 92 (8) : 2885-2892.

6. Petersen, Kitt Falk, MD. Etiology of Insulin Resistance. *The American Journal of Medicine* (2006) Vol 119 (5A) : 10S-16S

7. Rader, Daniel, MD. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the Development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine*. 2007. 120 (3A): S12-S18

8. D'Anna, et-al. Adiponectina and insulin resistance in early – and late onset pre-eclampsia. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006

9. Kauffman, Robert, et-al. Detection of gestational diabetes mellitus by homeostatic indices of insulin sensitivity: a preliminary study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2006 (194): 1576-1584.

10. Scott M. Grundy, et-al. Diagnosis and Manegement of the Metabolic Syndrome. Circulation. (2005); 112; 285-290.

11. Aguilar-Salinas CA, Rojas R. et-al. Analysis of the agreement between the World Health Organization criteria and the National Cholesterol Education program-III definition of the metabolic síndrome: results from a population-based survey. Diabetes care 2003. Vol. 26: 1635

12. Parker, Jason MD et al. Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology Clin N Am* 34 (2007): 533-543.

13. Retnakaran, Ravi, et-al. Ethnicity modifies the effect of obesity on insulin resistance in pregnancy: a comparison of asian, south asian, and caucasian women. *Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2006; 91 (1) : 93-97.

14. Lapolla, A. et-al. Early detection of insulin sensitivity and B-cell function with simple test indicates future derangements in late pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2008; 93 (3) : 876-880.

15. Oded Langer, MD. Management of gestational diabetes: pharmacologic treatment options and glycemic control. Endocrinol Metab Clin N Am. 2006, 35; 53-78.

16. Candib, Lucy, MD. Obesity and diabetes in vulnerable populations: Reflection on proximal and distal causes. *Annals of family medicine.* 2007. 5 (6) : 547-555.

17. Caren, Solomon MD et al. Hypertension in Pregnancy. *Endocrinology and Metabolism Clin N Am* 35 (2006) 15:7-171.

18. Mazar, Rebeca, et-al. Metabolic score as a novel approach to assessing preeclampsia risk. *American journal of Obstetrics & Gynecology.* 2007; 197 : 411.e1-411.e5

19. Samuels-Kalow, Margaret, et-al. Prepregnancy body mass index, hypertensive disorders of pregnancy, and long-term maternal mortality. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2007; 197 : 490.e1- 490.e6

20. Barton, John MD. Hypertension in pregnancy. Annals of Emergency *Medicine.* 2008; 51 (3) :S16-S17.

21. Stewart, Frances, et-al. Longitudinal Assessment of Maternal Endothelial function and markers of inflammation and placental function throughout pregnancy in lean and obese mothers. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 2007; 92(3) : 969-975.

22. Grundmann,Magdalena, et-al. Circulating endotelial cells: a marker of vascular damage in patients with preeclampsia. *American Journal of Obstetrics & Ginecology*. March 2008; 198: 317.e1-317.e5

23. Kaaja, Risto J, et-al. Manifestations of chronic disease during pregnancy. JAMA (2005); 294 (21); 2751-2757.

24. Forest, Jean-Claude MD. Early occurrence of metabolic syndrome after hypertension in pregnancy. The America College of Obstetricians and Gynecologists. (2005); 105 (6); 1373-1380.