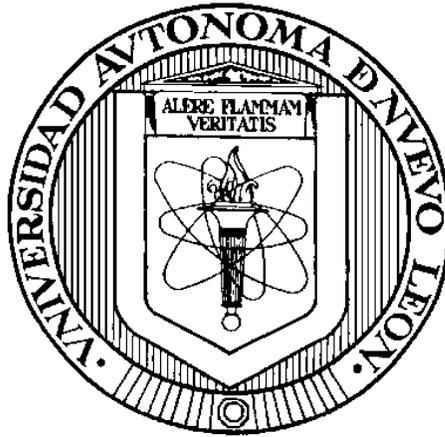


UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ"

DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA



**RESISTENCIA A LA INSULINA COMO PREDICTOR  
DE PREECLAMPSIA**

POR

**DR. CUAUHEMOC GUTIERREZ MALDONADO**

Residente de Perinatología

Tesis para obtener el grado de Subespecialidad de Perinatología

Febrero 2014

**COLABORADORES**



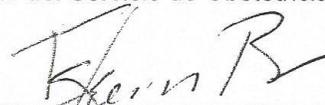
---

**DR. ABEL GUZMAN LOPEZ**  
Jefe del Servicio de Obstetricia



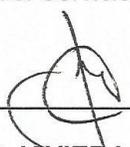
---

**DR. JUAN ANTONIO SORIA LOPEZ**  
Profesor del Servicio de Obstetricia.



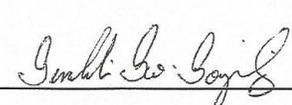
---

**DR. JOSE LUIS IGLESIAS BENAVIDES**  
Profesor del Servicio de Obstetricia



---

**DR. FERNANDO JAVIER LAVALLE GONZÁLEZ**  
Profesor del Servicio de Endocrinología



---

**DRA. Sci. GERALDINA GUERRERO GONZÁLEZ**  
Coordinadora de Investigación del Departamento de Ginecología y Obstetricia



---

**DR. med. GERARDO ENRIQUE MUÑOZ MALDONADO**  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## **DEDICATORIA**

### **A DIOS.**

Por permitirme llegar hasta este punto y haberme dado vida, salud y fuerza para lograr mis metas y objetivos, además de su infinito amor y bondad.

### **A mi amada esposa Adriana**

A ti especialmente te dedico esta tesis por tu amor, paciencia y comprensión por apoyarme en todo momento en las buenas y en las malas, por ese ánimo que me brindas día con día para alcanzar mis metas y proyectos tanto personales como profesionales. Gracias por haber sido mi fuente de inspiración.

### **A mis padres**

Que me dieron la vida y han estado conmigo en todo momento. Por darme una carrera y creer en mí y aunque hemos pasado por momentos difíciles siempre me han apoyado y brindado su amor, por todo lo que me han dado les agradezco de todo corazón.

### **A mis abuelos Alfredo y Graciela**

Quienes fueron un gran ejemplo en mi vida y a quienes les debo mucho de lo que soy, y aunque ya no estén siempre los llevare en mi corazón.

## **AGRADECIMIENTOS**

### **Mi tutor de tesis**

De manera especial y sinceramente al Dr. Juan Antonio Soria por su esfuerzo y dedicación, sus conocimientos, orientación, su manera de trabajar, su persistencia y su paciencia. Durante el periodo de tiempo que ha durado esta tesis.

### **Jefe del Depto. de Ginecología y Obstetricia**

Dr. Med. Donato Saldívar Rodríguez por su apoyo para poder realizar esta tesis.

### **Jefe del Servicio de Obstetricia**

Dr. Med. Abel Guzmán López que siempre me ha apoyado y aconsejado durante estos años en mi formación como médico especialista.

### **A mis maestros**

Por su tiempo, por su apoyo así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional.

### **A mis compañeros**

Que sin esperar nada a cambio compartieron pláticas, conocimiento y diversión durante estos cuatro años de la especialidad.

# TABLA DE CONTENIDO

| Capítulo   | Página    |
|--|-----------|
| <b>Capítulo 1</b>                                |           |
| <b>RESÚMEN.....</b>                              | <b>09</b> |
| <b>Capítulo 2</b>                                |           |
| <b>INTRODUCCIÓN.....</b>                         | <b>11</b> |
| 2.2 Definiciones .....                           | 12        |
| 2.2 Epidemiología.....                           | 14        |
| 2.3 Etiología.....                               | 15        |
| 2.4 Fisiopatología de la preeclampsia.....       | 15        |
| 2.5 Factores de riesgo.....                      | 18        |
| 2.6 Predicción de preeclampsia.....              | 19        |
| <b>Capítulo 3</b>                                |           |
| <b>HIPÓTESIS.....</b>                            | <b>27</b> |
| <b>Capítulo 4</b>                                |           |
| <b>OBJETIVOS.....</b>                            | <b>28</b> |
| <b>Capítulo 5</b>                                |           |
| <b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>                   | <b>29</b> |
| 5.1 Diseño Metodológico de la Investigación..... | 29        |
| 5.2 Análisis Estadístico.....                    | 30        |
| <b>Capítulo 6</b>                                |           |
| <b>RESULTADOS.....</b>                           | <b>32</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Capítulo 7</b>                           |           |
| <b>DISCUSIÓN .....</b>                      | <b>37</b> |
| <br>  |           |
| <b>Capítulo 8</b>                           |           |
| <b>CONCLUSIONES.....</b>                    | <b>41</b> |
| <br>  |           |
| <b>Capítulo 9</b>                           |           |
| <b>ANEXOS.....</b>                          | <b>42</b> |
| 8.1 Carta de Consentimiento Informado ..... | 42        |
| 8.2 Hoja de recolección de datos.....       | 46        |
| <br>  |           |
| <b>Capítulo 10</b>                          |           |
| <b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>                   | <b>48</b> |
| <br>  |           |
| <b>Capítulo 11</b>                          |           |
| <b>RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....</b>          | <b>51</b> |

## ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

| <b>TABLA / FIGURA</b>  | <b>PÁGINA</b> |
|--|---------------|
| <b>Tabla 1 – Análisis descriptivo de las variables cuantitativas relacionadas con el aspecto clínico de las pacientes.....</b>             | <b>32</b>     |
| <b>Tabla 2 – Análisis descriptivo de las variables cuantitativas relacionadas con el estado bioquímico glicémico de las pacientes.....</b> | <b>33</b>     |
| <b>Figura 1 – Distribución porcentual de la población estudiada, según preeclampsia.....</b>   | <b>34</b>     |
| <b>Figura 2 – Distribución porcentual de la población estudiada, según HOMA.....</b>   | <b>34</b>     |
| <b>Figura 3 – Distribución porcentual de la población estudiada, según QUICKI.....</b>   | <b>35</b>     |
| <b>Tabla 3 – Análisis inferencial “T de Student” de las variables cuantitativas, según preeclampsia.....</b>                               | <b>35</b>     |

## **CAPITULO 1**

### **RESÚMEN**

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE) es considerada por la OMS como un programa prioritario de salud en el mundo, aparece siempre la hipertensión arterial del embarazo como una de las causas fundamentales de muerte materna y perinatal. por lo cual se han buscado métodos para su detección temprana.

Objetivo: Determinar si el aumento de la resistencia a la insulina se relaciona al desarrollo de hipertensión gestacional durante el segundo trimestre del embarazo.

Material y Métodos: estudio observacional, transversal, comparativo, prospectivo, donde se incluyeron 132 pacientes entre las 22 a 26 semanas, se realizó medición de índices de resistencia (IR) a la insulina (HOMA, QUICKI), considerándolos positivos si HOMA era  $>2.5$  y QUICKI  $<0.33$ . Se registró como principal variable el desarrollo de hipertensión gestacional.

Resultados: Se observó la presencia de preeclampsia en el 6.1% de las pacientes, observando la presencia de alteración en el 44.7% y 39.4% para los indicadores de HOMA, QUICKI respectivamente. Al contrastar los valores cuantitativos entre los grupos con y sin preeclampsia mediante la prueba de T de Student a una confiabilidad del 95% no se presentó significancia alguna,  $p>0.05$  en todos los cruces. Finalmente al buscar la presencia o ausencia de

asociación entre la alteración en los valores de HOMA y QUICKI con la presencia de preeclampsia, dicha asociación no se presentó

**Conclusión:** Basado en los resultados obtenidos en esta investigación podemos definir que, al buscar la presencia de preeclampsia y su asociación directa con la resistencia a la insulina esta no logró establecerse, ya que solamente un 6.1% de las pacientes con resistencia a la insulina debidamente documentada en el estudio presentaron preeclampsia, lo que no representa una cifra diferente a la de la población gestante general.

## **CAPITULO 2**

### **INTRODUCCIÓN**

La hipertensión inducida por el embarazo (HIE) es considerada por la OMS como un programa prioritario de salud en el mundo. Su incidencia varía mucho de un lugar a otro pero indudablemente que en cualquier parte constituye un problema de salud de gran importancia dentro de la obstetricia y perinatología.

En el embarazo ocupa un lugar muy destacado entre las principales causas de muerte materna y perinatal. Lo avala el hecho de que en cualquier análisis de la situación perinatólogica mundial, aparece siempre la hipertensión arterial del embarazo como una de las causantes fundamentales de muerte materna y perinatal.<sup>(1)</sup>

Su incidencia está estimada en el rango de 10 a 20%, aunque se han reportado cifras inferiores (10%) y superiores (38%). Estas diferencias están dadas por las distintas regiones, razas y factores socio-económicos y culturales.

A pesar de lo mucho que se ha avanzado en la comprensión de la fisiopatología de la hipertensión provocada por el embarazo, la preclampsia, se desconoce aún su etiología, lo que dificulta su tratamiento para impedir su aparición y todo lo que se hace en su manejo que va encaminado sólo a su detección y resolución.<sup>(1,2)</sup>

## 2.1 Definiciones

La denominación de *trastornos hipertensivos en la gestación* reúne una extensa variedad de procesos que tienen en común la existencia de hipertensión arterial durante el embarazo, referida a la presión arterial sistólica o a la diastólica.

La presencia de hipertensión en el embarazo a menudo genera confusiones en su diagnóstico debido a múltiples terminologías y criterios poco claros.<sup>(1)</sup>

Las mujeres que presentan hipertensión durante el embarazo, pueden ser clasificadas dentro de una de las siguientes categorías:

- *Hipertensión arterial*: tensión arterial sistólica de 140 mmHg y/o tensión arterial diastólica = 90 mmHg, en dos tomas separadas 6 horas tras 10 minutos de reposo con la gestante sentada, los pies apoyados y el brazo a la altura del corazón.
- Hipertensión gestacional: aparece después de la semana 20 de gestación y tiene proteinuria negativa.
- Hipertensión Crónica: Es la hipertensión diagnosticada antes del embarazo o durante las primeras 20 semanas de gestación. También se define como hipertensión crónica aquella que persiste más de 42 días posteriores al nacimiento.
- Preeclampsia: desorden multisistémico que se presenta en general después de la semana 20 de gestación, pero es más frecuente al final

del embarazo. Su incidencia va entre el 5 al 8% de todos los embarazos caracterizada clínicamente como un aumento de la presión arterial por encima de 140/90, en por lo menos dos ocasiones en un lapso de 6 hrs entre cada toma y proteinuria mayor o igual a 0,3 g/24 hrs (ó 0,1 g/dL).<sup>(2)</sup>

Su espectro varía desde las formas ligeras hasta las graves, algunos casos nunca llegan a estas últimas mientras que otros evolucionan súbita e impredeciblemente en horas llegando a las convulsiones y al coma. La preeclampsia se puede clasificar como leve y severa. La aparición de uno o más de los siguientes criterios establece el diagnóstico de preeclampsia grave: HTA severa: TAS = 160 mmHg y/o TAD = 110mmHg en dos ocasiones separadas por 6 horas con la paciente en reposo. O cifras de TAS >180 y/o TAD > 120 en dos ocasiones separadas por 30 minutos, presencia de proteinuria 5g o más en 24 horas, síntomas de disfunción del sistema nervioso central (visión borrosa, escotomas, alteración del estado de alerta, cefalea intensa o persistente a la administración de analgésicos), síntomas de distensión de la cápsula hepática (epigastralgia o dolor en hipocondrio derecho, náusea y vómito), daño hepático (elevación de transaminasas), trombocitopenia (menos de 100000 plaquetas/mm<sup>3</sup>), oliguria (<500ml/24 horas), Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU) severo, edema pulmonar o accidente cerebrovascular. En esta entidad también se engloban la eclampsia, definida como el desarrollo de crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas en pacientes con diagnóstico de

preeclampsia o hipertensión gestacional y que no pueden ser atribuidas a otra causa. La otra entidad es el síndrome de HELLP (por sus siglas en inglés Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets). El síndrome se considerará incompleto cuando falte alguno de los tres criterios.<sup>(2,3)</sup>

- Hipertensión crónica con preeclampsia añadida: Las mujeres con hipertensión crónica pueden desarrollar una preeclampsia añadida, la cual incrementa la morbilidad tanto de la madre como la del feto. El diagnóstico de preeclampsia añadida está basado en uno o más de los siguientes hallazgos, en mujeres con hipertensión sin proteinuria antes de la semana 20, el desarrollo de proteinuria de nueva aparición (0.5g o más de proteínas en orina de 24 horas). En mujeres con hipertensión y proteinuria antes de las 20 semanas, se requiere una exacerbación severa de la hipertensión más el desarrollo de síntomas o exámenes de laboratorio anormales, tales como alteraciones en las plaquetas o enzimas hepáticas.<sup>(2)</sup>

## **2.2 Epidemiología**

La preeclampsia afecta cerca del 2 al 3% de embarazos y es un contribuyente mayor a la mortalidad materna con un estimado de 100.000 muertes anuales alrededor del mundo. Es también la primera causa de admisión materna a unidades de cuidados intensivos y está asociada con un riesgo aumentado de mortalidad perinatal, siendo responsable del 10% de los mortinatos y del 15%

de los nacimientos pretérmino. En México las cifras oscilan entre el 12 y 22% de todos los embarazos y la primera causa de mortalidad materna con un 35.17%.<sup>(1,2)</sup>

### **2.3 Etiología**

Los cambios patológicos vistos en la preeclampsia son principalmente isquémicos, afectando la placenta, riñón, hígado, cerebro y otros órganos. La causa de la preeclampsia es desconocida; la implantación anormal de la placenta, el trastorno endotelial, y las respuestas inmunes anormales han sido sugeridos como factores posibles.<sup>(4)</sup>

### **2.4 Fisiopatología de la preeclampsia**

Desde una perspectiva fisiopatológica, la preeclampsia se caracteriza por una invasión anormalmente superficial del citotrofoblasto en las arterias espirales durante la placentación, lo que da como resultado la conservación del tejido musculoelástico de estas arterias y su capacidad de respuesta a diferentes agentes vasopresores. Otro hallazgo central en este síndrome es la disfunción endotelial: se ha evidenciado un estado de estrés oxidativo, la disminución en la actividad de la óxido nítrico sintasa endotelial, un aumento en las concentraciones de homocisteína circulante, dislipidemia, una amplificación de la actividad simpática, así como una mayor expresión de marcadores de daño endotelial. Existe además, elevación de las resistencias vasculares sistémicas,

activación de la cascada de la coagulación e incremento de la agregación plaquetaria. También se considera a la preeclampsia como un síndrome inflamatorio sistémico y un síndrome metabólico debido a que comparte aspectos fisiopatológicos y morfológicos a nivel vascular con la aterosclerosis prematura y la enfermedad arterial coronaria. <sup>(4,5)</sup>

### *Cambios vasculares uterinos*

La placenta recibe su aporte sanguíneo de numerosas arterias uteroplacentarias, que se desarrollan por la acción de migración intersticial y endovascular del trofoblasto en las paredes de las arteriolas espirales. Esto transforma el lecho arterial uteroplacentario en un sistema de baja resistencia, baja presión y alto flujo. Se ha sugerido que estos cambios son efectuados en dos etapas: conversión de los segmentos vasculares deciduales de las arteriolas espirales por una primera oleada de migración endovascular del trofoblasto, durante el primer trimestre y de los segmentos miometriales por una oleada posterior, en el segundo trimestre. En los embarazos complicados con Preeclampsia o RCIU, se ha demostrado una respuesta vascular materna inadecuada para la placentación. <sup>(5)</sup> En estas pacientes los cambios vasculares sólo se encuentran de forma habitual en los segmentos deciduales de las arterias uteroplacentarias, y los segmentos miometriales se quedan con su arquitectura musculoelástica. Otro hallazgo encontrado es la disminución en el número de arteriolas bien desarrolladas. Por lo anterior se ha postulado que esta respuesta vascular defectuosa a la placentación se debe a la inhibición de

la segunda oleada de migración trofoblástica, la cual se lleva a cabo alrededor de la semana 16. Estos cambios patológicos, pueden tener el efecto de una disminución del incremento del aporte sanguíneo requerido por la unidad fetoplacentaria en las últimas etapas del embarazo, y ser los responsables del descenso del flujo sanguíneo visto en la mayoría de las pacientes con preeclampsia.<sup>(2,5)</sup>

### *Cambios hemostáticos*

La preeclampsia está asociada con vasoespasmo, activación del sistema de coagulación y hemostasia anormal. Esto, como evidencia de múltiples estudios en los que se comprobó la asociación de la preeclampsia con daño endotelial, incremento en la activación plaquetaria y exceso de actividad coagulante.<sup>(2,5)</sup>

### *Cambios en los prostanoides*

Durante el embarazo se observa un incremento en la producción de prostanoides, tanto en los tejidos maternos como en los fetales. La prostaciclina es producida en el endotelio vascular y corteza renal, es un potente vasodilatador e inhibidor de agregación plaquetaria. El tromboxano A<sub>2</sub> se produce en el trofoblasto y las plaquetas, tienen un efecto vasoconstrictor importante y es agregante plaquetario. Por lo tanto ambos juegan un papel en la regulación del tono y el flujo sanguíneo vascular.<sup>(4,5)</sup>

Se ha sugerido que un desequilibrio en la producción o catabolismo de los prostanoïdes, es un punto desencadenante en los cambios fisiopatológicos de la preeclampsia.

### *Cambios del endotelio*

Datos recientes indican que sustancias derivadas del endotelio, como el factor relajante de origen endotelial (EDRF, óxido nítrico), el cual es un vasodilatador extremadamente potente y la endotelina que tiene un efecto vasoconstrictor muy importante. Un desequilibrio de estos dos factores ha demostrado jugar un papel central en la fisiopatología de la preeclampsia.<sup>(2,5)</sup>

## **2.5 Factores de riesgo**

Se han identificado entre los diferentes factores que incrementan el riesgo de preeclampsia: la primigestación, edades maternas extremas, exposición limitada al esperma de la misma pareja, pareja masculina con antecedente de preeclampsia en un embarazo con otra mujer, gestación múltiple, enfermedad trofoblástica gestacional, antecedente de preeclampsia, hipertensión crónica, enfermedad renal, diabetes mellitus pregestacional, trombofilias, obesidad, síndrome de ovarios poliquísticos, procesos infecciosos,

antecedente personal materno de restricción en el crecimiento intrauterino, *abrupto placentae* y muerte perinatal previa.

Aparte de estos factores de riesgo se han estudiado múltiples marcadores bioquímicos como predictores de preeclampsia (alfafetoproteína, Gonadotropina coriónica humana, Inhibina A, E3), sin embargo ninguno ha mostrado la suficiente sensibilidad y especificidad para ser clínicamente útiles como prueba de tamizaje.<sup>(6)</sup>

## **2.6 Predicción de preeclampsia**

La carencia de predicción del riesgo o identificación de la enfermedad subclínica hacen difícil la profilaxis de la preeclampsia. Algunos elementos de riesgo asociados son la hipertensión crónica, la diabetes gestacional, las gestaciones múltiples y los antecedentes de preeclampsia. Su clínica (hipertensión, proteinuria y edema) ha hecho que los posibles potenciales marcadores estén dirigidos al estudio de la función renal, a la coagulación, sistema fibrinolítico y actividad plaquetaria, marcadores vasculares (fibronectina, prostaciclina y tromboxano), antioxidantes, hormonas placentarias, resistencia vascular, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, entre otros.<sup>(6,7)</sup>

Todos estos métodos han mostrado una pobre sensibilidad y un bajo valor predictivo positivo para preeclampsia. Actualmente no existe una prueba de escrutinio que sea válida, reproducible y económica. Solo el uso de flujometría

Doppler en las semanas 22-24 ha demostrado una sensibilidad hasta del 78%, pero con un bajo valor predictivo positivo para preeclampsia de 28%.<sup>(7,8)</sup>

Recientemente se ha empezado a relacionar el desarrollo de la resistencia a la insulina en las pacientes que desarrollan preeclampsia.

La Insulina es una hormona protéica producida en las células Beta de los Islotes de Langerhans del páncreas. Es liberada como pro-insulina (dos cadenas de aminoácidos unidas por puentes disulfuro) que al ser hidrolizada libera Insulina biológicamente activa y el péptido C, inactivo (como marcador). La Insulina es una hormona que aumenta el nivel energético intracelular, *hipoglucemiante* y anabólica, está relacionada al metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos, iones y los aminoácidos, por lo tanto la hiperglucemia es el principal estímulo para su liberación. Las células Beta del páncreas y el hígado poseen los GLUT 2 y los adipositos los GLUT 4, transportadores celulares que funcionan como verdaderos glucostatos. Los factores que regulan la liberación de insulina son: 1) sustancias ricas en aminoácidos y grasas; 2) estímulos hormonales como el glucagon, enterohormonas, prostaglandinas, somatotrofina, somatostatinas, prolactina, glucocorticoides; 3) estímulos nerviosos: vagal, efecto B2 adrenérgico, adrenalina y noradrenalina; 4) fármacos: sulfonilureas, teofilina, drogas colinérgicas.<sup>(9)</sup>

Su receptor es una glucoproteína que se encuentra en la mayoría de las células del cuerpo, pero sus principales funciones se producen en el hígado, músculo y tejido adiposo. Los efectos biológicos máximos se observan cuando sólo un

10% de los receptores han sido ocupados. La disminución del número, afinidad o funcionalidad de los mismos, depende de los niveles de insulina. El gen del receptor de la Insulina se encuentra en el brazo corto del cromosoma 19; su transcripción es inhibida por las concentraciones de insulina.<sup>(9,10)</sup>

El embarazo normal, se caracteriza por glucosa baja en ayuno, con niveles elevados postprandiales y un estado de hiperinsulinemia. Después de un alimento, la mujer embarazada presenta una prolongada hiperglicemia con hiperinsulinemia y existe una gran supresión del glucagón, lo cual no puede estar explicado por una disminución en el metabolismo de la insulina, porque la vida media durante el embarazo no varía. Esta respuesta se lleva a cabo porque el embarazo induce un estado de resistencia a la insulina periférica y el propósito de esto es asegurar el aporte postprandial de glucosa al feto. Sin embargo se ha demostrado que la sensibilidad a la insulina a finales del embarazo es del 45 al 70% menor que en la mujer no embarazada.

La resistencia a la insulina fue propuesta en 1936. Se define como una respuesta biológica subnormal de la insulina, por lo cual, el mantenimiento de la normoglucemia es a expensas de un hiperinsulinismo de ayuno y postprandial, o bien, un estado en el cual una concentración determinada de insulina, en un individuo con reserva normal, desencadena una respuesta subnormal de la glucosa.<sup>(9,11)</sup>

Las pacientes con resistencia a la insulina que logran completar el primer trimestre de embarazo, presentan un riesgo latente de desarrollar complicaciones obstétricas graves como la diabetes gestacional y la

preeclampsia. El embarazo aumenta los requerimientos y la secreción de insulina, al tiempo que aumenta la resistencia a la insulina, provocando un funcionamiento elevado de las células beta del páncreas. La mayoría de las embarazadas normales son capaces de contrarrestar la resistencia periférica, mediante un aumento significativo de la secreción de Insulina basal. Aquellas que no logran realizar esta compensación se transforman en intolerantes a la glucosa en grados variables, haciéndose evidente esta alteración entre las 26 y 30 semanas de gestación, por el aumento de las hormonas de contra regulación y el aumento de los requerimientos de insulina. Es posible que mujeres con alteraciones preexistentes en el metabolismo de la Insulina, tengan una respuesta alterada de los factores angiogénicos y ambas alteraciones interactúen y magnifiquen el riesgo de preeclampsia.<sup>(12,13,14)</sup>

Se ha establecido que la resistencia a la insulina juega un papel muy importante en la Diabetes Mellitus tipo 2, y en la patogénesis de la hipertensión, dislipidemias y en la enfermedad coronaria. Prácticamente todas las pacientes obesas con hipertensión tienen nivel elevado de insulina y en las pacientes obesas con tejido adiposo excesivo en región abdominal se encuentra el nivel más alto, por lo tanto se considera que la resistencia a la insulina es la característica distintiva de la obesidad. En la mujer embarazada, la obesidad es un factor de riesgo consistente para preeclampsia.<sup>(13,14)</sup>

Existen evidencias de resistencia a la insulina en embarazos tempranos, independientemente del grado de obesidad, que contribuye al aumento en el

riesgo de desarrollo de preeclampsia. Algunos estudios observacionales han sugerido que una intervención en la disminución de la resistencia a la insulina puede reducir el riesgo de hipertensión gestacional y de complicaciones cardiovasculares posteriores al embarazo. Existen varias fórmulas matemáticas disponibles para el cálculo de la resistencia a la insulina, utilizando valores basales de insulina y glucosa. Entre ellos están el HOMA por sus siglas en inglés Homeostatic Model Assessment y QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index).<sup>(15,16)</sup> Las fórmulas para su cálculo son las siguientes:

$$\text{HOMA-IR} = \frac{(\text{insulina en ayuno} * \text{glucosa en ayuno})}{22.5}$$

$$\text{QUICKI-IR} = \frac{1}{[\log(\text{insulina en ayuno}) + \log(\text{glucosa en ayuno})]}$$

Existen varios estudios en los cuales se ha utilizado la medición con diferentes métodos de la resistencia a la insulina como un posible factor predictivo del desarrollo posterior de preeclampsia.

El estudio HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome), realizó la medición de la resistencia a la insulina a través de los niveles séricos de Péptido C, reclutaron un total de 23316 pacientes, presentándose 1116 casos de preeclampsia y encontraron que el incremento en el péptido C aumentaba progresivamente el desarrollo de preeclampsia y que en niveles inferiores a 1.2µg/L el riesgo no se modificaba; además encontraron que el índice de masa corporal por arriba de 30 (IMC) y la glicemia en ayuno por arriba de 90 tenían una fuerte asociación con la preeclampsia. <sup>(10)</sup>

Hauth y cols. realizaron mediciones de insulina sérica en el segundo trimestre y calcularon a través de formulas (HOMA y QUICKI) el índice de resistencia a la insulina para compararlo en las pacientes que presentaron preeclampsia con las que no la desarrollaron; encontrando que después de evaluar los factores asociados como índice de masa corporal o raza, existía un riesgo significativo al desarrollo de preeclampsia en las pacientes con datos de resistencia a la insulina en el segundo trimestre. <sup>(11)</sup>

Myles et al realizaron mediciones de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) en primer trimestre, ya que la producción hepática de SBHG es inhibida por la insulina y debido a que el nivel se encuentra disminuido es un marcador de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Ellos concluyeron que el nivel de SBHG puede ser un marcador bioquímico para detectar el riesgo de desarrollo de preeclampsia, en primer trimestre,

especialmente en pacientes delgadas que de otra manera serían percibidas como pacientes con bajo riesgo de desarrollo de hipertensión.<sup>(17)</sup>

Parretti et al. realizaron mediciones de insulina y glicemias y calculando los índices de sensibilidad (IS HOMA, QUICKI) a la insulina entre la semana 16 y 20 y otra entre la semana 26 y 30 de gestación. Ellos observaron que existe una disminución en la sensibilidad en la insulina durante el embarazo y que existe una correlación positiva entre preeclampsia y los índices de sensibilidad. Ellos reportaron una sensibilidad para HOMA del 79% en primer trimestre y 83% en segundo trimestre, con una especificidad del 97% en ambos; QUICKI con una sensibilidad en primer trimestre 85 y 88% en el segundo y una especificidad del 97% para ambas. <sup>(18)</sup>

Sierra-Laguado y cols. también utilizaron el logaritmo de HOMA en etapas iniciales del embarazo para relacionarlo al desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo en mujeres colombianas. Sus conclusiones fueron que las pacientes que desarrollaron algún tipo de hipertensión durante el embarazo tenían un mayor grado de resistencia a la insulina determinado por HOMA en estadios tempranos del embarazo antes de la manifestación clínica de la enfermedad. <sup>(19)</sup>

Por último, Moran y colaboradores, en el Instituto Mexicano del Seguro Social, realizaron mediciones de insulina a través de curvas de tolerancia a la glucosa, a los 0, 60, 120y 180 minutos, y dividieron las pacientes en 4 grupos; dos con sobrepeso (uno con preeclampsia leve y otro no), y dos con peso

normal (uno con preeclampsia leve y otro no); se realizaron las mediciones entre las semanas 29 a 40. Ellos encontraron que la resistencia a la insulina estaba relacionada al desarrollo de preeclampsia leve y era independiente del peso de las pacientes.<sup>(20)</sup>

El motivo para realizar este estudio fue demostrar si existe una correlación entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de preeclampsia (utilizando las diferentes fórmulas descritas) en nuestra población para proponerlo como un marcador predictivo de la misma, además de evaluar los diferentes factores de riesgo que se pudieran asociar, así como los resultados perinatales de estas pacientes.

## **CAPITULO 3**

### **HIPÓTESIS**

#### **Hipótesis (Ho)**

El índice de resistencia a la insulina aumentado en el segundo trimestre de gestación se relaciona al desarrollo de hipertensión/preeclampsia

#### **Hipótesis alterna (Ha)**

El índice de resistencia a la insulina aumentado no tiene relación con el desarrollo posterior de hipertensión/preeclampsia.

## **CAPITULO 4**

### **OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Determinar si existe un aumento en la resistencia a la insulina materna durante el segundo trimestre de gestación en pacientes que desarrollen hipertensión/preeclampsia.

#### **Objetivos específicos**

- 1.- Estimar la prevalencia de pacientes con resistencia a la insulina en el segundo trimestre de gestación que desarrollaron hipertensión arterial.
- 2.- Valorar si existe relación directa entre el índice de resistencia a la insulina alterado y la severidad de la preeclampsia (Sd. HELLP, insuficiencia renal, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, etc.).
3. Evaluar si existe relación entre la resistencia a la insulina materna y la presentación de complicaciones fetales (restricción en el crecimiento intrauterino, muerte fetal, etc.).

## **CAPITULO 5**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **5.1 Diseño Metodológico de la Investigación**

Se diseñó un estudio observacional, transversal, comparativo, prospectivo, no ciego en el cual se incluyeron las pacientes que acudieron a consulta de control prenatal del servicio de Obstetricia del Hospital Universitario “Dr. José E. González” del 1 de Septiembre del 2011 al 15 de septiembre del 2013, que cursaban un embarazo único de 22 a 26 semanas, independientemente de la paridad y la edad de la paciente, y presentaban una presión arterial dentro de los parámetros normales sin enfermedades asociadas (diabetes mellitus, hipertensión arterial crónica, lupus eritematoso, artritis, etc.)

Posterior a reclutar a las pacientes y firmar el consentimiento informado, se indicó a la paciente realizar un ayuno de 12 horas y se tomó una muestra de sangre entre la semana 22 y 26 de gestación y se realizaron mediciones de Glucosa e Insulina sérica.

La insulina sérica fue determinada mediante electroquimioluminiscencia y la glucemia por método de glucosa oxidasa en el laboratorio de endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José E. González”.

Se calcularon los siguientes índices:

$$\text{HOMA-IR: (Insulina en ayuno) x (glucosa en ayuno) / 22.5}$$

$$\text{QUICKI: } 1/\log(\text{insulina en ayuno}) + \log(\text{glucosa en ayuno})$$

Se consideró resistencia a la insulina si el índice HOMA fue  $>2.5$ <sup>(12)</sup> o el índice QUICKI fue  $<0.33$ <sup>(13)</sup>.

## 5.2 Análisis Estadístico

Las variables cualitativas nominales a evaluar son las características demográficas (estado civil, escolaridad, antecedentes de hipertensión o diabetes gestacional).

Las variables cuantitativas a evaluar son edad, número de embarazos, semanas de gestación, peso, índice de masa corporal, tensión arterial, resultados de QUICKI y HOMA.

Las variables continuas fueron analizadas a través de una t-Student, las variables categóricas a través de  $X^2$  o prueba exacta de Fisher.

El análisis multivariable se realizó usando técnicas de regresión logística con un intervalo de confianza del 95%.

El análisis estadístico fue llevado a cabo con los programas Epicalc 2000, Statistica 8 y SPSS versión 18.

## CAPITULO 6

### RESULTADOS

Participaron un total de 132 pacientes que cumplieron en conformidad con los criterios del presente estudio; la edad promedio de las pacientes se ubicó en los 23.74 años, siendo los 20 años la edad más presente en los datos, la media de las mismas mostraron una edad máxima de 24 años, esto con una variabilidad en los datos de 5.49 años con respecto al anterior promedio. Al analizar las variables cuantitativas relacionadas con el aspecto clínico de las pacientes (gesta, peso, IMC, tensión arterial sistólica y diastólica además de la semana de gestación) y el estado bioquímico glicémico de las mismas (HOMA, QUICKI, glucosa he insulina en ayuno), estas se comportaron como lo muestran las tablas 1 y 2 respectivamente.

**Tabla 1 – Análisis descriptivo de las variables cuantitativas relacionadas con el aspecto clínico de las pacientes.**

|                                | <b>GESTA</b> | <b>PESO</b> | <b>IMC</b> | <b>TASIST</b> | <b>TADIAST</b> | <b>SEMANAS DE GESTACION A LA TOMA</b> |
|--------------------------------|--------------|-------------|------------|---------------|----------------|---------------------------------------|
| <b>N</b>                       | 132.00       | 132.00      | 132.00     | 132.00        | 132.00         | 132.00                                |
| <b>Media</b>                   | 1.83         | 64.42       | 25.87      | 98.95         | 64.74          | 24.58                                 |
| <b>Mediana</b>                 | 1.00         | 63.00       | 24.56      | 100.00        | 60.00          | 24.64                                 |
| <b>Moda</b>                    | 1.00         | 54.00       | 21.09      | 100.00        | 60.00          | 21,86                                 |
| <b>Desv. típ.</b>              | 1.24         | 11.45       | 4.53       | 8.63          | 7.25           | 1.89                                  |
| <b>Asimetría</b>               | 1.51         | 0.55        | 0.41       | 0.21          | 0.77           | 0.40                                  |
| <b>Error típ. de asimetría</b> | 0.34         | 0.35        | 0.35       | 0.38          | 0.38           | 0.34                                  |
| <b>Curtosis</b>                | 1.82         | 0.01        | -0.73      | 1.10          | 0.00           | 0.02                                  |
| <b>Error típ. de curtosis</b>  | 0.67         | 0.69        | 0.69       | 0.75          | 0.75           | 0.67                                  |
| <b>Mínimo</b>                  | 1.00         | 45.00       | 19.10      | 80.00         | 50.00          | 21.43                                 |
| <b>Máximo</b>                  | 6.00         | 95.50       | 35.94      | 120.00        | 80.00          | 29.29                                 |

N= 132 pacientes. / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

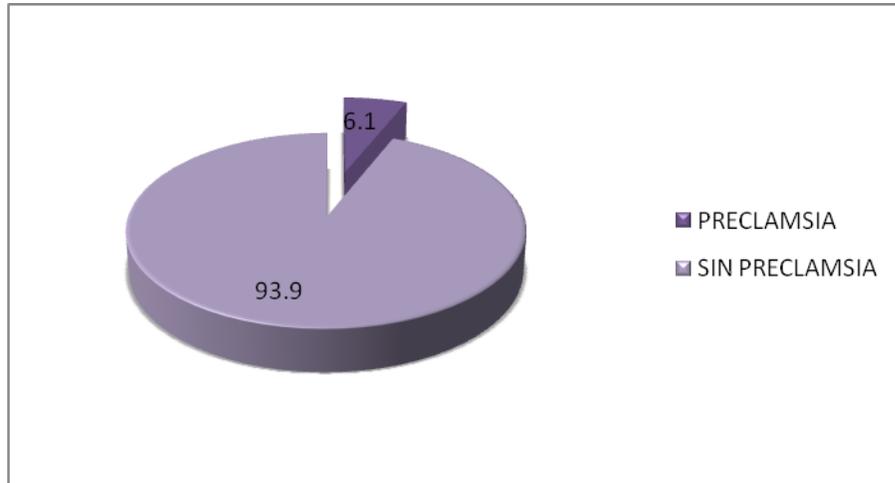
**Tabla 2 – Análisis descriptivo de las variables cuantitativas relacionadas con el estado bioquímico glicémico de las pacientes.**

|                                | HOMA   | QUICKI | GLUCOSA EN AYUNO | INSULINA EN AYUNO |
|--------------------------------|--------|--------|------------------|-------------------|
| <b>N</b>                       | 132.00 | 132.00 | 132.00           | 132.00            |
| <b>Media</b>                   | 2.34   | 0.35   | 73.96            | 12.98             |
| <b>Mediana</b>                 | 1.80   | 0.35   | 73.00            | 10.10             |
| <b>Moda</b>                    | 1,00   | ,33    | 71.00            | 3,10              |
| <b>Desv. típ.</b>              | 2.24   | 0.03   | 8.19             | 12.02             |
| <b>Asimetría</b>               | 4.61   | -0.08  | 0.01             | 4.87              |
| <b>Error típ. de asimetría</b> | 0.34   | 0.34   | 0.34             | 0.34              |
| <b>Curtosis</b>                | 26.80  | -0.39  | -0.14            | 29.17             |
| <b>Error típ. de curtosis</b>  | 0.67   | 0.67   | 0.67             | 0.67              |
| <b>Mínimo</b>                  | 0.40   | 0.27   | 55.00            | 3.10              |
| <b>Máximo</b>                  | 15.60  | 0.41   | 91.00            | 85.64             |

N= 132 pacientes. / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

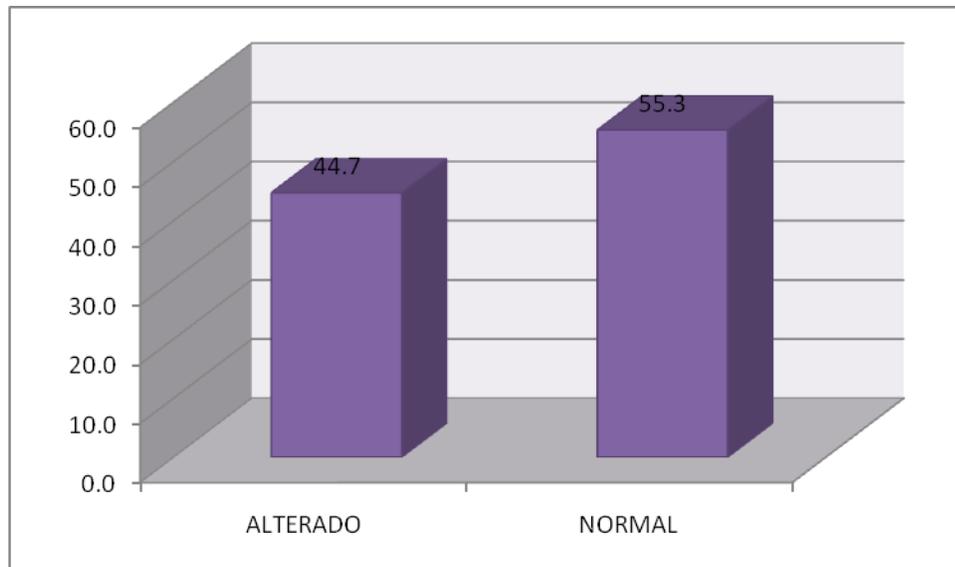
La preeclampsia incidió en el 6.1% de las pacientes (figura 1), observando la presencia de alteración en el 44.7% y 39.4% para los indicadores de HOMA, QUICKI respectivamente como lo muestran las figuras 2 y 3. Al contrastar los valores cuantitativos entre los grupos con y sin preeclampsia mediante la prueba T de Student a una confiabilidad del 95% no se presentó significancia alguna, en todos los cruces, (tabla 3); aún al contrastar las proporciones mediante pruebas de hipótesis para proporciones.

**Figura 1 – Distribución porcentual de la población estudiada, según preeclampsia**



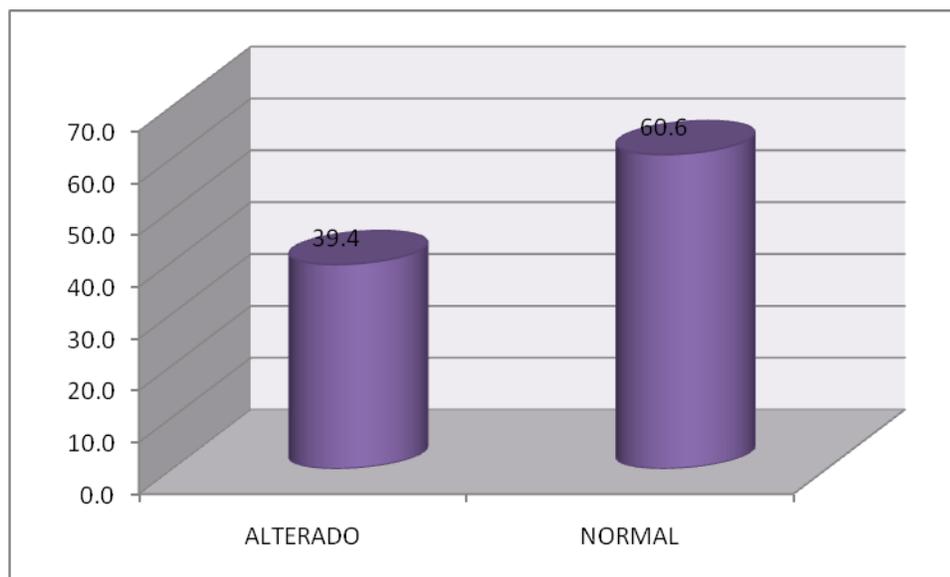
N= 132 pacientes. / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

**Figura 2 – Distribución porcentual de la población estudiada, según HOMA**



N= 132 pacientes. / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

**Figura 3 – Distribución porcentual de la población estudiada, según QUICKI**



N= 132 pacientes. / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

**Tabla 3 – Análisis inferencial “T de Student” de las variables cuantitativas, según preeclampsia.**

| PREECLAMPSIA                                  |              | N   | Media   | Desviación<br>típ. | Error típ. de<br>la media | P     |
|---|--------------|-----|---------|--------------------|---------------------------|-------|
| <b>EDAD</b>                                   | PREECLAMPSIA | 8   | 22.000  | 3.000              | 1.732                     | 0.574 |
|   | SIN          | 124 | 23.875  | 5.630              | 0.890                     |       |
| <b>GESTA</b>                                  | PREECLAMPSIA | 8   | 1.250   | 0.500              | 0.250                     | 0.332 |
|   | SIN          | 124 | 1.886   | 1.280              | 0.193                     |       |
| <b>PESO</b>                                   | PREECLAMPSIA | 8   | 74.125  | 8.189              | 4.095                     | 0.076 |
|   | SIN          | 124 | 63.490  | 11.354             | 1.752                     |       |
| <b>IMC</b>                                    | PREECLAMPSIA | 8   | 29.256  | 3.475              | 1.738                     | 0.118 |
|   | SIN          | 124 | 25.535  | 4.515              | 0.705                     |       |
| <b>TASIST</b>                                 | PREECLAMPSIA | 8   | 105.000 | 10.000             | 5.000                     | 0.140 |
|   | SIN          | 124 | 98.235  | 8.338              | 1.430                     |       |
| <b>TADIAST</b>                                | PREECLAMPSIA | 8   | 70.000  | 8.165              | 4.082                     | 0.127 |
|   | SIN          | 124 | 64.118  | 7.014              | 1.203                     |       |
| <b>SEMANAS DE<br/>GESTACION A LA<br/>TOMA</b> | PREECLAMPSIA | 8   | 24.714  | 2.955              | 1.478                     | 0.882 |
|   | SIN          | 124 | 24.565  | 1.815              | 0.274                     |       |

|                          | PREECLAMPSIA     |     |        |       |       |       |
|--------------------------|------------------|-----|--------|-------|-------|-------|
| <b>HOMA</b>              | PREECLAMPSIA     | 8   | 2.070  | 0.913 | 0.138 | 0.078 |
|                          | SIN PREECLAMPSIA | 124 | 1.903  | 0.946 | 0.143 |       |
| <b>QUICKI</b>            | PREECLAMPSIA     | 8   | 0.298  | 0.019 | 0.007 | 0.058 |
|                          | SIN PREECLAMPSIA | 124 | 0.355  | 0.201 | 0.002 |       |
| <b>GLUCOSA EN AYUNO</b>  | PREECLAMPSIA     | 8   | 74.083 | 7.489 | 1.894 | 0.375 |
|                          | SIN PREECLAMPSIA | 124 | 72.955 | 7.536 | 1.136 |       |
| <b>INSULINA EN AYUNO</b> | PREECLAMPSIA     | 8   | 11.532 | 5.792 | 0.832 | 0.758 |
|                          | SIN PREECLAMPSIA | 124 | 10.831 | 5.162 | 0.778 |       |

N= 132 pacientes. / Fuente: Historia clínica e instrumento estandarizado.

Finalmente al buscar la presencia o ausencia de asociación entre la alteración en los valores de HOMA y QUICKI con la presencia de preeclampsia, dicha asociación no se presentó ( $Ji^2= 0.46$ ,  $p= 0.4976$  /  $Ji^2=1.01$ ,  $p= 0.3149$  respectivamente), de igual manera a analizar el riesgo para los anteriores cruces este no fue estadísticamente significativo (HOMA: OR= 2.1605, IC 95%=0.4944 a 9.4412,  $p=0.3059$  / QUICKI: OR=2.7305, IC 95%=0.6237 a 11.9547,  $p=0.1824$ ).

## **CAPITULO 7**

### **DISCUSIÓN**

La preeclampsia temprana es una de las mayores causas de mortalidad materna, fetal y neonatal en el mundo. En cambio, cuando esta se manifiesta cerca del término, el riesgo es bajo para la madre, el feto y el recién nacido.

Esta patología ha sido definida como la enfermedad de las múltiples teorías y aún su fisiopatología sigue siendo un enigma.<sup>(13)</sup>

La carencia de predicción del riesgo o identificación de la enfermedad subclínica hacen difícil su profilaxis.

Su clínica (hipertensión, proteinuria y edema), ha hecho que los posibles potenciales marcadores estén dirigidos al estudio de la función renal, a la coagulación, sistema fibrinolítico y actividad plaquetaria, marcadores vasculares (fibronectina, prostaciclina y tromboxano), antioxidantes, hormonas placentarias, resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, entre otros.<sup>(1)</sup>

Hasta el momento el único estudio que se está realizando de rutina para el tamizaje de las pacientes es la flujometría Doppler de arterias uterinas durante el segundo trimestre de gestación; aunque últimamente se está utilizando en primer trimestre para poder detectar a las pacientes con riesgo de una manera precoz. Una detección oportuna de las pacientes implicaría un control prenatal más estrecho y la interrupción del embarazo en el momento indicado.

El motivo para realizar el presente estudio fue demostrar la existencia de una correlación entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de preeclampsia (mediante las diferentes fórmulas matemáticas de HOMA y QUICKY) en nuestra población para proponerlo como un marcador predictivo de la misma, además de evaluar los diferentes factores de riesgo que se pudieran asociar y la evaluación de los resultados perinatales de estas pacientes.

Este método de evaluación de riesgo de preeclampsia ha sido estudiado por varios autores (Hauth, Parretti, Morán) en los últimos años. (11, 18,20)

El estudio HAPO (7), fue un estudio multicéntrico, en el cual se revisaron los resultados adversos en relación a hiperglicemia en el embarazo; entre las mediciones realizadas se encontraron el índice de masa corporal, glicemia en ayuno y la medición del péptido C en ayuno para valorar la resistencia a la insulina en el embarazo. En las pacientes entre las 24-34 semanas se realizó una curva de tolerancia a la glucosa de 75g y medición en ayuno de péptido C. De las 21364 pacientes que se incluyeron en el análisis, 4.8% tuvieron preeclampsia. Al evaluar el péptido C, se encontró una fuerte asociación entre un aumento por arriba del valor de referencia (0.87 ug/L) con el desarrollo de preeclampsia. Al igual que en nuestro estudio, pacientes con sobrepeso y obesidad tenían mayor riesgo de preeclampsia, cuanto mayor fue el IMC, mayor fue la incidencia de dicha patología (pacientes con IMC <23.3 - 2.1%, IMC < 44.0 – 30.4%). Las conclusiones de los autores fueron que un aumento del péptido C y un IMC por arriba del normal tienen una fuerte asociación al desarrollo de preeclampsia. (10)

En contraste con el estudio Hapo, en nuestro trabajo la incidencia de preeclampsia fue mayor 4.78 vs 6.06.

En el 2011, Hauth y colaboradores, realizaron un estudio, para determinar la resistencia a la insulina durante el segundo trimestre (22-26 semanas) mediante el índice HOMA y QUICKI. Incluyeron un total de 1187 pacientes, de estas el 48% tenían sobrepeso u obesidad. Del total de pacientes, 85 tuvieron preeclampsia, 592 no presentaron hipertensión ni proteinuria y 510 tuvieron hipertensión o proteinuria. En este estudio se demostró que el sobrepeso y obesidad tienen una fuerte asociación con el desarrollo de preeclampsia. En este estudio describieron para HOMA una sensibilidad del 40% y especificidad del 70% para desarrollo de preeclampsia con VPP19% y VPN 90% (QUICKI tuvo los mismo valores).<sup>(11)</sup>

Parretti en el 2006, sugirió una relación entre el síndrome de resistencia a la insulina con la preeclampsia por lo cual realizó la medición de índices de resistencia entre las 16-20 y 26-30 semanas. Reclutaron 829 pacientes, desarrollando 53 (6.4%) preeclampsia, encontrando que estas pacientes presentaron mayor resistencia a la insulina en comparación con las que no la desarrollaron. Ellos publicaron que en etapas tempranas (16-20 semanas) para detección de preeclampsia HOMA presentó sensibilidad del 79% y especificidad del 97%, VPP 64% y VPN 98.6%, y QUICKI sensibilidad del 84% y especificidad 97%, VPP 67% y VPN 98.8%; y en etapas tardías (26-30 semanas) HOMA Y QUICKI con resultados similares.<sup>(18)</sup>

Morán y colaboradores realizaron un estudio en población mexicana en el 2006, en el cual incluyeron 140 pacientes dividido en 4 grupos según sobrepeso/obesidad, normal, normotensas y preeclampsia, realizaron curvas de tolerancia a las pacientes entre las 29 y 40 semanas y midieron glucosa e insulina; encontrando que en todas las pacientes no existía diferencia en la insulina basal, sin embargo en las pacientes que desarrollaron preeclampsia había un aumento significativo en la insulina postcarga, independientemente del IMC. <sup>(20)</sup>

Uno de los estudios en el cual no se encontró asociación entre resistencia a la insulina y preeclampsia, fue llevado a cabo por Salamalekis y colaboradores en el 2005, en el cual incluyeron 30 pacientes, y los dividieron en 2 grupos, uno de 15 pacientes primigestas sin hipertensión y otro de 15 pacientes con preeclampsia, en donde realizaron mediciones de glucosa e insulina séricas con una carga de 75g, y evaluaron resistencia a la insulina con HOMA y QUICKI, demostrando que las pacientes que presentaron preeclampsia no existía mayor índice de resistencia al compararlo con las pacientes del grupo control. <sup>(21)</sup>

En nuestro estudio al igual que el realizado por Salamalekis no se encontró asociación entre la resistencia a la insulina y el desarrollo de preeclampsia en contraste con los otros estudios anteriormente descritos, no hubo diferencia en la presentación de otras patologías como diabetes gestacional ni en los resultados perinatales con relación los grupos con datos de resistencia a la insulina.

## **CAPITULO 8**

### **CONCLUSIONES**

Basado en los resultados obtenidos en el presente trabajo, podemos concluir que no existe asociación directa y clara de causalidad entre la resistencia a la insulina de la gestante con la presencia de preeclampsia durante la gestación. Lo anterior se infiere de la casuística de esta entidad, que fue de 6.5% en la muestra del presente trabajo, así como la inexistente evidencia de su asociación o sus complicaciones (síndrome de HELLP, Insuficiencia renal y DPPNI) con la presencia de resistencia a la insulina.

La evidencia obtenida en el estudio tampoco reflejó relación alguna entre la resistencia a la insulina de la gestante con complicaciones fetales como muerte perinatal y/o restricción del crecimiento intra-uterino.

No obstante los resultados obtenidos y analizados en este ensayo clínico, han de seguir las investigaciones respecto a la relación causal directa o indirecta entre la resistencia a la insulina durante el segundo trimestre de la gestación y la preeclampsia, con el ánimo de definir si es la resistencia a la insulina un parámetro predictivo de ésta y de sus complicaciones durante el embarazo, como diversas publicaciones a nivel mundial lo advierten, basadas en sus propios resultados.



## CAPITULO 9

### ANEXOS

#### 9.1 Carta de Consentimiento Informado

##### CONSENTIMIENTO PARA SER UN SUJETO EN LA INVESTIGACIÓN

*Este documento se presenta de conformidad con el artículo 100 Sección IV de la Ley General de Salud en vigor con la última modificación del mismo, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 28 de junio del 2005. El consentimiento informado por escrito debe ser obtenido del sujeto en quien se llevará a cabo la investigación, o de su representante legal en el caso de incapacidad legal del sujeto, una vez que hayan sido informados de los objetivos de la investigación y de las posibles consecuencias positivas o negativas que podría tener para su salud.*

*Esta forma de consentimiento describe el estudio de investigación y su papel como participante. Por favor lea este formulario cuidadosamente. No dude en hacer cualquier pregunta con respecto a la información proporcionada. Esto debería estimular sus preguntas. Su médico, enfermera, o una persona del equipo le describirá el estudio y responderá a sus preguntas.*

---

#### **Resistencia a la Insulina como predictor de Preeclampsia**

*Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de dar su consentimiento para ser voluntario, es importante que lea la siguiente información y hacer tantas preguntas como sea necesario para asegurarse de que entiende lo que se le pide que haga.*

#### **LOS INVESTIGADORES**

Los Investigadores: Dr. Juan Antonio Soria López (investigador Principal) Profesor Adscrito del Departamento de Ginecología y Obstetricia y Coordinador de la Subespecialidad de Perinatología, el Dr. José Luis Iglesias Benavides, Jefe del Servicio de Obstetricia, Dr.: Gabriel Enrique Castillo Martin del Campo, Residente de la subespecialidad de Perinatología. Dirección de contacto: Hospital Universitario "Dr. José E. González", Departamento de Ginecología y Obstetricia ubicado en Fco. I Madero y Gonzalitos s/n. Mitras Centro, Monterrey Nuevo León. Teléfono 83331766.

## **OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN**

El presente es un estudio de investigación, en el cual el objetivo es el de determinar si existe o no una relación entre los niveles en la sangre de Insulina y el desarrollo de Hipertensión durante el embarazo o Preeclampsia. El procedimiento a seguir será tomar una muestra de sangre y la medición de Insulina, sin afectar ni presentar ningún riesgo para el paciente. El beneficio de este estudio es el poder predecir el desarrollo de hipertensión durante el embarazo y poder definir a las pacientes con mayor riesgo.

## **PROCEDIMIENTOS**

Si usted se ofrece como voluntario para participar en este estudio, se le pedirá que se realice una toma de una muestra de sangre entre la semana 26 y 30 del embarazo (7 meses) para la medición de una sustancia llamada insulina, y posteriormente acudir a sus consultas de control del embarazo de manera normal hasta el nacimiento del bebé.

## **ENTRE LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS**

No hay riesgos previsibles asociados con el estudio. En caso de complicaciones a consecuencia del estudio, será, cubiertas por el Departamento de Ginecología y Obstetricia. El costo del estudio a realizar será cubierto por el paciente.

## **LOS BENEFICIOS POTENCIALES DE LA INVESTIGACIÓN/JUSTIFICACION**

Este estudio sería el poder valorar el posible riesgo del desarrollo de presión alta durante el embarazo, y llevar un control prenatal con una vigilancia más estrecha

## **CONFIDENCIALIDAD Y ALMACENAMIENTO DE DATOS**

Los Datos obtenidos del estudio serán utilizados solo por el Investigador Principal y sus asesores. La información obtenida de la investigación será manejada en forma confidencial y en ningún momento se violará mi privacidad. Esta información será almacenada por un tiempo no mínimo de 3 años una vez finalizado el estudio.

## **PARTICIPACIÓN EN EL RETIRO**

Su participación en este estudio es voluntaria. Entiendo que estoy en la libertad de retirarme en el momento que desee y si tomo esta decisión no me afectará

en futuros tratamientos que requiera en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, y deberé de informarlo al Dr. Gabriel Enrique Castillo Martin del Campo.

## **LAS PREGUNTAS SOBRE LA INVESTIGACIÓN**

Entiendo que estoy en mi derecho de solicitar cualquier aclaración y obtener información en cualquier momento del desarrollo de la misma. Si usted tiene alguna pregunta acerca de la investigación, por favor hable con El Dr. Juan Antonio Soria López... con dirección de contacto: Departamento de Ginecología y Obstetricia ubicado en Fco. I Madero y Gonzalitos s/n. Mitras Centro, Monterrey Nuevo León. Teléfono 83331766.

*Este proyecto ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética y el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina y del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad de Autónoma de Nuevo León. Si usted cree que hay alguna violación a sus derechos como sujeto de investigación, puede comunicarse con el Presidente del Comité,*

*Dr. José Gerardo Garza Leal  
Presidente del Comité de Ética  
Teléfono de Contacto: 8329-4050 ext. 2870-74*

*Se le ha dado la oportunidad de hacer preguntas y éstas han sido contestadas a su satisfacción. Si firma abajo indica que está de acuerdo para participar como voluntario en este estudio de investigación.*

## **PARTE 2: FIRMAS QUE DOCUMENTAN EL ACUERDO**

### **ACUERDO**

*Su consentimiento para participar en la investigación será voluntario e informado. Si usted está de acuerdo en participar y si sus preguntas han sido contestadas a su entera satisfacción, usted deberá firmar esta forma. Una vez firmada la forma, usted está de acuerdo en participar en este estudio. En caso de que usted se rehúse a participar, usted podrá retirarse sin pérdida de alguno de sus beneficios médicos.*

*Una vez que usted haya consentido, usted aún tendrá el derecho de retirarse en cualquier momento sin que esto afecte su atención médica. Para retirarse, lo único que usted deberá hacer es informar a su médico de su decisión.*

*Se le ha proporcionado una copia de esta forma para quedársela y para que haga referencia a ella cuando sea necesario.*

---

*Fecha                      Firma de la Sujeto                      Nombre en letra de molde*

---

*Fecha                      Firma del Primer Testigo                      Nombre en letra de molde*

---

*Relación del Primer Testigo con Dirección  
La Sujeto del Estudio*

---

*Fecha                      Firma Segundo Testigo                      Nombre en letra de molde*

---

*Relación del Segundo Testigo con Dirección  
La Sujeto del Estudio*

## *II.        ASEGURAMIENTO DEL INVESTIGADOR O DEL MIEMBRO DEL EQUIPO*

*He discutido lo anterior con esta persona. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.*

---

*Fecha Firma de la Persona que Nombre en letra de molde  
Obtuvo el Consentimiento  
Investigador Principal*

## 9.2 Hoja de recolección de datos

### RESISTENCIA A LA INSULINA COMO PREDICTOR DE PREECLAMPSIA

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

Identificación de Paciente: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

# Registro: \_\_\_\_\_

Escolaridad: \_\_\_\_\_ Religión: \_\_\_\_\_ Estado Civil: \_\_\_\_\_

Antecedentes Personales Patológicos y No Patológicos:

\_\_\_\_\_

Antecedentes Gineco-Obstétricos:

\_\_\_\_\_

Antecedente de Hipertensión gestacional, preeclampsia: \_\_\_\_\_ Ant. Diabetes  
gestacional: \_\_\_\_\_ Menarquía: \_\_\_\_\_ Ritmo: \_\_\_\_\_ Gesta: \_\_\_\_\_ Para: \_\_\_\_\_  
Aborto: \_\_\_\_\_ Cesárea: \_\_\_\_\_ FUM: \_\_\_\_\_ FPP: \_\_\_\_\_

US: \_\_\_\_\_

Semanas de Gestación: \_\_\_\_\_

EF: Peso \_\_\_\_\_ kg Talla \_\_\_\_\_ m IMC: \_\_\_\_\_ TA: \_\_\_\_\_

Carga Rápida de glucosa: Si No Fecha de realización: \_\_\_\_\_ Resultado:

\_\_\_\_\_

Fecha de toma de muestras: \_\_\_\_\_ Semanas de Gestación: \_\_\_\_\_

*Glucosa en ayuno:* \_\_\_\_\_

*Insulina en ayuno:* \_\_\_\_\_

**HOMA:** \_\_\_\_\_

**QUICKI:** \_\_\_\_\_

#### Resultados Perinatales:

Fecha de terminación del embarazo: \_\_\_\_\_ Semanas de Gestación: \_\_\_\_\_

Vía de nacimiento: \_\_\_\_\_ Indicación de interrupción de embarazo: \_\_\_\_\_

Desarrollo de hipertensión gestacional:      Si      No      Criterios Diagnósticos:

---

---

Desarrollo de Preeclampsia leve:      Si      No      Criterios Diagnósticos:

---

---

Desarrollo de Preeclampsia severa:      Si      No      Criterios Diagnósticos:

---

---

## **CAPITULO 10**

### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Villanueva L, Collado S, Rev Fac Med. UNAM Vol.50 No.2 Marzo-Abril, 2007  
Conceptos actuales sobre la preeclampsia-eclampsia.
- 2.- Baha M. Sibai; Steve G. Gabbe, Jennifer R. Niebal. Obstetrics Normal and Problem Pregnancy 4ed. Pp 945-1003
- 3.- Gilstrap L, Ramin S. Based on Diagnosis and Management of Preeclampsia and Eclampsia. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin #33, January 2002; 335-41
- 4.- Farfan J, Rev Per Ginecol Obstet. 2006;52(4):229-36 PREDICCIÓN DE PREECLAMPSIA Y VALORACIÓN FETAL DURANTE EL EMBARAZO.
- 5.- Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. JAMA 2002; 287:3183
- 6.- Cunningham F, Lenovo K, Bloom F,; Hypertensive disorders in Pregnancy. Williams Obstetrics 22 ed, cap 34.
7. - Milne F, Rodman C, Walker J, et al. The preeclampsia community guideline (PRECOG): How to screen for and detecton set of preeclampsia in the community. BMJ. 2005 Mar 12;330(7491):576-80
- 8.- Barton JR, Sibai BM. Prediction and prevention of recurrent preeclampsia. Obstet-Gynecol. 2008;112(2 Pt 1):359

- 9.- Fabiana M, Molinuevo D, Roque A, Tula H. Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva 2008; vol 15: 55-62.
- 10.- The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study: preeclampsia. Am J ObstetGynecol 2010; 202:255.e1-7.
- 11.- Hauth J, Clifton R, Roberts J, Myatt L. Maternal insulin resistance and preeclampsia. Am J Obstet-Gynecol 2011; 204:327.e1-6
- 12.-Scioscia M, Gumma K, Rademacher T. The link between insulin resistance and preeclampsia: new perspectives. J ReprodImmun2009;82:100-105.
- 13.-Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics 23rd ed. New York: McGrawHill; 2010:946-57
- 14.-Buttle NF. Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus. Am J Clin Nutr 2000;7:1256s
- 15.-Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model Assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia1985;28:412-9
- 16.-Katz A, Nambi SS, Mather K. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J ClinEndocrinolMetab2000;85:2402-10.
- 17.-Wolf M, Sandler L, Muñoz K, Hsu K, Ecker J Thadhani R. First trimester insulin resistance and subsequent preeclampsia: A prospective study. J Clin Endocrinol Metab 87: 1563-1568, 2002.

- 18.-Parretti E, Lapolla A, Dalfrá M, Pacini G, Mari A, Cioni R. Preeclampsia in lean normo-tensive normo-tolerant pregnant women can be predicted by simple insulin sensitivity indexes. *Hypertension*. 2006;47:449-453
- 19.-Sierra-Laguado J, Garcia R, Celedón J, Arena-Mantilla M. Determination of Insulin Resistance using the HOMA and its relation with the risk of developing pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 2007;20:437-442.
- 20.-Moran C, Sandoval T, Duque X, Gonzalez S. Increased insulin levels independent of gestational overweight in women with preeclampsia. *Archives of Med Research* 37(2006) 749-754.
- 21.- Salamalekis E, Vitoratos N, Makrakis E, Mastorakos G, Eleftheriadis M, Creatas G. No association between insulin resistance and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005 Aug;18(2):113-5.

**CAPÍTULO 11**  
**RESÚMEN AUTOBIOGRÁFICO**

**Dr. Cuauhtémoc Gutiérrez Maldonado.**

**Candidato para obtener el grado de sub especialidad**

**En Medicina Materno Fetal.**

**Área de Estudio: Ginecología y Obstetricia**

**Biografía:**

Datos personales. Nacido en Monterrey, Nuevo León. El 8 de Enero de 1982.

Hijo de Cuauhtémoc Gutiérrez Maldonado y Luz María Maldonado Díaz

Educación: Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con el título de Médico Cirujano y Partero en 2007.

Postgrado: Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, con el título en Ginecología y Obstetricia obtenido en e 2012.

Actualmente en el 2 año de la Sub Especialidad en Medicina Materno Fetal en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”