

Asociación de Índice de HOMA en Hipertensión Inducida por el Embarazo

(1,2) Herrera Villalobos Javier Edmundo

(1,2) Sil Jaimes Paloma Adriana

1 Pinal González Fausto Manuel

1 Garduño Alanís Adriana

1 Santamaría Benhumea Acela Marlen

1 Rueda Villalpando José Pablo

Resumen

INTRODUCCIÓN: La hipertensión inducida por el embarazo afecta del 8 al 14% de las gestantes a nivel mundial, con gran impacto en la morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Su etiología multifactorial incluye factores genéticos, inmunológicos, resistencia a la insulina y deficiencias nutricionales. La resistencia a la insulina ha sido vinculada a la hipertensión inducida por el embarazo, mostrando un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular. El índice de HOMA es un modelo matemático que permite realizar estimaciones clínicas de resistencia a la insulina mediante las concentraciones séricas de glucosa e insulina. El objetivo del presente estudio es determinar la asociación de resistencia a la insulina mediante el uso de índice de HOMA en pacientes con diagnóstico de preeclampsia y pacientes embarazadas normotensas.

OBJETIVO: Determinar la asociación del Índice HOMA en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas.

METODOLOGIA: Se diseñó un estudio de casos y controles, calculando el Índice HOMA en pacientes con preeclampsia (casos), y en pacientes embarazadas normotensas, (controles). Se reclutaron un total de 68 pacientes (23 casos y 45 controles, con una relación 1:2), ambos grupos sin patología de diabetes gestacional o pregestacional, hipertensión crónica, cardiopatía, eclampsia, insuficiencia renal, mujer con embarazo gemelar, o con manejo previo de alteraciones metabólicas; todas las pacientes fueron incluidas en la segunda mitad de embarazo, y pareadas por edad materna y edad gestacional. Fórmula: $HOMA = \text{Insulina (mcUI/ml)} \times \text{glucosa (mg/dl)} / 405$. Considerándose como resistencia a la insulina valores de Índice $HOMA > 2.0$.

RESULTADOS: El promedio de índice de HOMA en el grupo de casos fue de 4.72 ± 5.93 vs 2.06 ± 1.50 del grupo control. La media del Índice de HOMA en el grupo de preeclampsia se encontró significativamente elevado comparado con el grupo control (4.72 ± 5.93 vs 2.06 ± 1.50) ($p = 0.0058$). Encontrándose una asociación del Índice de HOMA con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia (OR: 2.34 95% IC 0.82-6.63);

CONCLUSIONES: En conclusión, nuestros resultados demuestran que existe una asociación entre el Índice de HOMA en las pacientes con preeclampsia. Y puede ser considerado como una prueba como factor de riesgo para el desarrollo del síndrome de preeclampsia. Y una participación importante en la fisiopatología del síndrome de preeclampsia.

PALABRAS CLAVE: preeclampsia, Índice de HOMA, resistencia a la insulina, síndrome metabólico.

Summary

INTRODUCTION. Pregnancy-induced hypertension affects 8 to 14 percent of pregnant women globally, with great impact on morbidity and maternal and perinatal mortality. Multifactorial etiology includes genetic, immunological, factors resistance to insulin and nutritional deficiencies. Resistance to insulin has been linked to hypertension induced by pregnancy, showing an increased risk of cardiovascular disease. The HOMA index is a mathematical model that allows clinical estimate of insulin by serum glucose and insulin resistance. The objective of this study is to determine the Association of insulin resistance through the use of HOMA index in patients with diagnosis of preeclampsia and normotensas pregnant patients.

OBJECTIVE: Determine the Association of the HOMA index in patients with pre-eclampsia and pregnant normotensas.

METHODOLOGY: We designed a study of cases and controls, calculating the HOMA index in patients with pre-eclampsia (cases), and in patients who are pregnant normotensas, (controls). A total of 68 patients were recruited (23 cases and 45 controls, with a ratio 1: 2), both groups without pathology of pregestacional or gestational diabetes, chronic hypertension, heart disease, eclampsia, kidney failure, women with twin pregnancy, or with prior management of metabolic disorders; all patients were included in the second half of pregnancy, and paired with maternal age, gestational age. Formula: $HOMA = \text{insulin (mcUI/ml)} \times \text{glucose (mg/dl)} / 405$. Whereas such as insulin resistance values of index $HOMA > 2.0$.

RESULTS: The HOMA in case index averaged 4.72 ± 5.93 vs 2.06 ± 1.50 in the control group. The average index of HOMA in the Group of pre-eclampsia found significantly elevated compared with the control group (4.72 ± 5.93 vs 2.06 ± 1.50) ($p = 0.0058$) finding a the HOMA index association with increased risk of developing pre-eclampsia (OR: 2.34 95% CI 0.82-6.63).

CONCLUSIONS: In conclusion, our results show that there is an association between the HOMA index in patients with pre-eclampsia. And it can be considered as a test as a risk factor for the development of pre-eclampsia syndrome. And a role in the pathophysiology of preeclampsia syndrome.

Keywords: pre-eclampsia, HOMA, metabolic syndrome, insulin resistance index.

1. Unidad de Medicina Crítica en Obstetricia del Hospital Materno Infantil del Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios.

2. Unidad de Investigación del Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz" del Instituto de Salud del Estado de México.

Fecha de recepción: 9 de mayo de 2012

Fecha de aceptación: 31 de agosto de 2012

Introducción

La hipertensión inducida por el embarazo afecta el 8% de las gestantes a nivel mundial, con gran impacto en la morbilidad y mortalidad materna y perinatal. Se estima que ocurre entre 2 y 35 casos nuevos de preeclampsia por cada 100 mujeres, refiriéndose una morbilidad hospitalaria de 4.75%; con un gran impacto en la morbilidad y mortalidad, tanto materna como perinatal.^(1,2)

En relación a la insulino-resistencia (IR) en el segundo y tercer trimestre de embarazo, las pacientes con IR que logran completar el primer trimestre de embarazo, presentan un riesgo latente de desarrollar complicaciones obstétricas graves como DG (diabetes gestacional) y la HIE (Hipertensión Inducida por el embarazo). Las mujeres que desarrollan DG tienen un deterioro de aproximadamente el 67% de las células beta del páncreas comparado con las mujeres normales.⁽³⁾

Es posible que las mujeres con alteraciones preexistentes en el metabolismo de la insulina, tengan una respuesta alterada de los factores angiogénicos y ambas interactúen y magnifiquen el riesgo de DG y preeclampsia. Se ha demostrado que las mujeres con preeclampsia presentan mayores concentraciones de IL-6, TNF y proteína C reactiva, marcadores que también se han descrito en padecimientos cardiovasculares relacionados con la resistencia a la insulina.⁽⁴⁾

La hiperinsulinemia se correlaciona negativamente con el colesterol HDL, pero positivamente con los triglicéridos y las presiones arteriales sistólica y diastólica. Las alteraciones de la angiogénesis y de la resistencia a la insulina - íntimamente relacionadas a nivel molecular- caracterizan a la preeclampsia.⁽⁵⁾

La resistencia a la insulina puede no ser una causa de la preeclampsia, pero es uno de los factores patogénicos de la misma, especialmente en mujeres con predisposición genética. Estudios han reportado que esta hiperinsulinemia puede persistir por más de 17 años después del embarazo con preeclampsia, siendo una causa contribuyente en las mujeres a un incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular.^(6,7)

Estudios epidemiológicos recientes, han sugerido que las mujeres con antecedente de enfermedad hipertensiva del embarazo, cuentan con un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular posteriormente en su vida, así como una alta prevalencia de síndrome metabólico. Estudios realizados, han descrito la presencia en pacientes embarazadas con preeclampsia, una disminución de la sensibilidad a la insulina;

al realizarse seguimiento post parto de 3 meses, se perpetua esta disminución de la sensibilidad a la insulina en dichas pacientes, reflejando un aumento a la resistencia a la insulina en pacientes pre eclámpticas. Por tal motivo, se considera que el síndrome de preeclampsia contribuye a la presencia de riesgo cardiovascular y aumento en la morbilidad en mencionadas pacientes.⁽⁸⁻¹⁰⁾ El objetivo del presente estudio fue determinar la asociación de resistencia a la insulina mediante el uso de índice de HOMA en pacientes con diagnóstico de preeclampsia y pacientes embarazadas normotensas.

Metodología

Se realizó estudio de tipo observacional, analítico, transversal y retrospectivo (casos y controles), en pacientes con diagnóstico de preeclampsia que se ingresaron a la unidad de medicina crítica obstétrica, así como pacientes embarazadas normotensas, que cumplieran con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación; considerándose casos pacientes con síndrome de preeclampsia (pacientes con embarazo mayor de 20 semanas de gestación, TA mayor de 140/90 mmHg, proteinuria mayor de 300mg/dl), ingresadas en la Unidad de medicina Crítica Obstétrica, así como controles pacientes con embarazo normotenso ingresadas en hospitalización, ambos grupos sin patología de diabetes gestacional, pregestacional, hipertensión crónica, cardiopatía, eclampsia, insuficiencia renal o crónica, mujer con embarazo gemelar, y con manejo previo de alteraciones metabólicas, todas las pacientes fueron incluidas en la segunda mitad de embarazo, (25 semana de gestación en adelante). El estudio fue aprobado por el comité de ética e investigación hospitalaria y todas las participantes firmaron su consentimiento informado e integrado al expediente clínico. Las muestras de sangre entera (6 ml en tubo seco marca BD Vacutainer), obtenida de pacientes en reposo en cama, con mínimo 12 hrs de ayuno, en segunda mitad de embarazo, las muestras se procesaron en primera estancia con centrifugación para obtención de suero, almacenándose a temperatura de - 70 °C, posteriormente se determino los niveles plasmáticos de glucosa e insulina, por método enzimática y quimioluminiscencia respectivamente. El modelo matemático utilizado para determinar resistencia a la insulina en las pacientes, fue Índice HOMA (Homeostasis Model Assessment) incluyendo la siguiente formula: $HOMA = \frac{Insulina (mcUI/ml) \times Glucosa (mg/dl)}{405}$.

Considerándose como resistencia a la insulina valores de Índice HOMA > 2.0. Obteniéndose los datos especificados para el presente estudio se realizó el análisis estadístico deseado.

Se calculó un tamaño de muestra con una seguridad del 95% y un poder del 80% por lo que se ocupan los siguientes parámetros:

- frecuencia de exposición entre los controles: 9%
- odds ratio previsto: 2
- Nivel de seguridad: 95%
- Poder estadístico 80%.

Utilizándose la siguiente fórmula:

$$n = \frac{\left[z_{1-\alpha/2} \sqrt{(c+1)p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{cp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{c(p_2 - p_1)^2}$$

Se obtuvo 23 casos y 45 controles, con un total de muestra de 68 pacientes (n=68), con una relación de casos y controles de 1:2

El método de investigación que se empleó para la realización del estudio y el análisis de contenido, incluye los siguientes procedimientos:

- Selección de casos que cumplan con los criterios de inclusión
- Recopilación de datos en la Hoja de Recolección de Datos.
- Obtención de información cualitativa
- Obtención de información cuantitativa
- Realización del análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó en dos etapas: Análisis descriptivo (Media, Mediana Moda y desviación estándar). Análisis inferencial (T student). Pruebas de asociación: (OR). Nivel de significancia estadística considerado con un valor de $p < 0.05$

Resultados

En el presente estudio de casos y controles se incluyó un total de 68 pacientes, de los cuales 23 pacientes presentaron diagnóstico de preeclampsia (n=23, casos) y 45 pacientes fueron embarazadas normotensas (n=45, controles); con una relación de casos: control 1:2; ambos grupos se encontraron en la segunda mitad de embarazo y fueron pareadas por edad materna y edad gestacional.

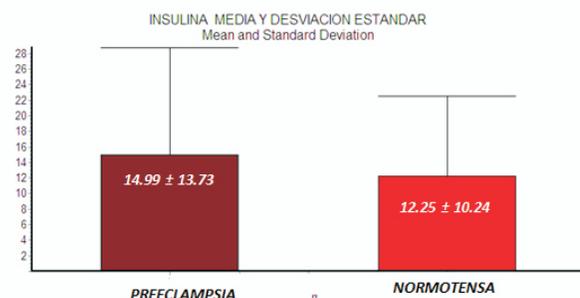
Entre los antecedentes obstétricos y variables epidemiológicas encontramos que la edad promedio de las mujeres con preeclampsia fue de 30 ± 4.62 años Vs 27.31 ± 6.27 ($p = 0.07$) en relación al grupo de pacientes con embarazo normotensas, la semana gestacional promedio en el grupo de pacientes con preeclampsia fue e 34.51 ± 3.46 Vs 38.52 ± 2.45 ($p=0.001$) en relación al grupo de pacientes embarazadas normotensas; y las siguientes características clínicas (tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas basales de pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas

	Grupo Control. Normotensa. (n= 45)	Grupo Casos. Preeclampsia. (n= 23)
EDAD	27.31 ± 6.27	30 ± 4.62
EDAD GESTACIONAL	38.52 ± 2.45	34.51 ± 3.46
PRIMIGESTA	15 (33.3%)	9 (39.13%)
MULTIPARA	30 (66.6%)	14 (60.86%)

Considerándose los criterios de la OMS de hiperinsulinemia con valores de insulina basal mayores de 20 mU/ml; en el presente estudio se observó una hiperinsulinemia en el 21.73% (n=5) de las pacientes con preeclampsia, con un promedio de niveles séricos de insulina de 14.99 ± 13.73 ; en relación a las pacientes embarazadas normotensas se observó una frecuencia de hiperinsulinemia de 15.55% (n=7), con un promedio de niveles séricos de insulina de 12.25 ± 10.24 . (Grafica 1)

Gráfica 1. Niveles de insulina en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas.



Las características bioquímicas de ambos grupos de pacientes se observan en la tabla 2.

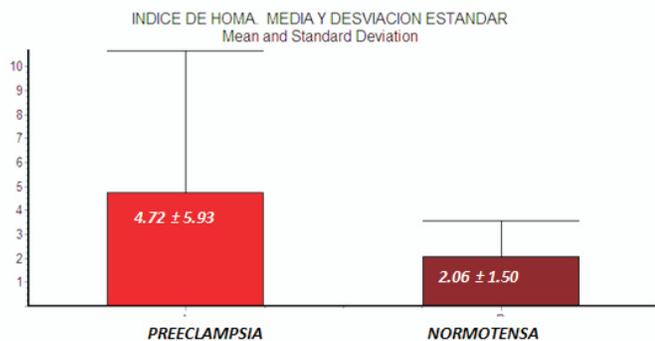
Tabla 2. Características bioquímicas de pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas.

	Grupo Control. Normotensas. (n= 45)	Grupo Casos. Preeclampsia. (n= 23)
Glucosa (mg/dl)	70 ± 13.35	99.78 ± 55.22 (p=0.001)
Insulina (uU/ml)	12.25 ± 10.24	14.99 ± 13.73 (p=0.3)
Índice HOMA	2.06 ± 1.50	4.72 ± 5.93 (p=0.005)

Se observó un promedio de niveles séricos de insulina de pacientes con preeclampsia de 14.99 ± 13.73 vs 12.25 ± 10.24 del grupo control respectivamente.

La media del Índice de HOMA en el grupo de preeclampsia se encontró significativamente elevado comparado con el grupo control (4.72 ± 5.93 vs 2.06 ± 1.50) (p= 0.0058) (gráfica 2). Encontrándose una asociación del Índice de HOMA con mayor riesgo de desarrollar preeclampsia (OR: 2.34 95%, IC 0.82-6.63).

Gráfica 2. Índice de HOMA en pacientes con preeclampsia y embarazadas normotensas.



Discusión

Las mujeres que desarrollan hipertensión inducida por el embarazo presentan mayor grado de resistencia a la insulina antes de la aparición de las manifestaciones clínicas características de la enfermedad. El índice de HOMA puede constituir un método útil en la detección temprana de riesgo para desarrollar hipertensión inducida por el embarazo⁽¹¹⁾. Y nuestro estudio confirma la existencia de la resistencia a la insulina en paciente ya con diagnóstico de preeclampsia severa hospitalizadas en la Unidad de Medicina Crítica en Obstetricia de nuestro hospital.

Los diferentes factores angiogénicos se pueden medir, y las concentraciones disminuidas pronostican la aparición de la enfermedad, estas pruebas de laboratorio aun no se encuentran estandarizadas y no es posible su uso rutinario⁽¹²⁾. La propuesta de nuestra prueba es que se encuentra estandarizada y fácil de realizar en forma rutinaria y son procesos que culminan en la disfunción endotelial.

Evaluaron los índices de HOMA en pacientes, en los tres trimestres del embarazo con determinaciones de sensibilidad y especificidad en el desarrollo o aparición del síndrome de preeclampsia los cuales se encontraron en rangos desde el 70 al 90% de sensibilidad y especificidad respectivamente⁽¹³⁾. Por lo que los resultados presentados por nuestro grupo de investigación determinan la presencia de daño endotelial en pacientes con el síndrome, sin embargo es de utilidad para el uso de escrutinio en el primer trimestre del embarazo.

Conclusion

En conclusión, nuestros resultados demuestran que existe una asociación entre el Índice de HOMA y las pacientes con preeclampsia. Se sugiere la realización de futuros estudios donde se determine el grado de asociación del síndrome metabólico, el Índice aterogénico, con el fin de estudiar los procesos intrínsecos metabólicos relacionados con la preeclampsia, para poder actualizar normas de tratamiento y manejo, así como diagnóstico temprano y estudios predictivos de la hipertensión inducida por el embarazo.

Bibliografía

1. Montesano-Delfin JR y cols. Mortalidad materna: enlace entre gestión directiva y atención clínica oportuna. Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc. 2009; 47 (1): 109-116
2. Observatorio de Mortalidad Materna México. www.omm.org.mx/.../estrategia-prioritaria-para-la-reduccion-de-la-mortalidad-materna-2011-12.html
3. Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. Measurement of insulin resistance using the homeostasis model. Rev Med Chile 2002;130:1227-1231.
4. Fabiana R.M; Molineuva D; Roque A; et al. Insulina-resistencia y embarazo. Revista Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. 2007; 12: 55-60.

5. Adiga U, D'sousa V, Kamath A, Mangalore N. Antioxidant activity and lipid peroxidation in preeclampsia. *J Chin Med Assoc.* 2007;70 (10): 435-438.

6. Martínez Calatrava M, Martínez Larrat M, Serrano Ríos. Síndrome de resistencia a la insulina y síndrome metabólico: similitudes y diferencias. Síndrome metabólico: concepto, fisiopatología y epidemiología. *Cardiovascular Risk Factors.* 2003;12(2): 89-95

7. Herrera-Villalobos JE y cols. Riesgo de dislipidemia en pacientes que han sufrido preeclampsia. *Arch. Inv. Mat. Inf.* 2010; 11 (2): 67-70

8. Ascaso JF; RomeroP; Real JT; priego A; et alt. Cuantificación de Insulinoreistencia con los valores de insulina basal e Índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 2001;117:530-533

9. Araya V. Resistencia a la Insulina, Obesidad y Esteatohepatitis. *Gastr Latinoam* 2002. 13 (1):31-33.

10. Perez A, Wagner A, Corcoy R. Resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Cardiovascular Risk factors.* Vol 10(5):271-276.

11. Sierra-Laguado Jesús, García Ronald G, Celedón Johanna, Pradilla Lina P, López-Jaramillo Patricio. Determinación del índice de resistencia a la insulina mediante homa y su relación con el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo. *Rev. Colomb. Cardiol.* 2006; 12(7): 459-465.

12. Duarte Mote J. Diaz Meza S, Rubio Gutierrez J. et alt. Preeclampsia y disfunción endotelial. *Bases Fisiopatológicas.* *Med Int. México* 2006;220-30.

13. Álvarez JA, Bush NC, Hunter GR, Brock DW, Gower BA. Ethnicity and weight status affect the accuracy of clinical indices of insulin sensitivity. *Obesity.* 2008; 16: 2739-44