



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - TRABAJOS LIBRES

# Determinación del índice de resistencia a la insulina mediante HOMA y su relación con el riesgo de hipertensión inducida por el embarazo

## *Insulin resistance index assessment by HOMA and its relation with the risk of pregnancy induced hypertension*

Jesús Sierra-Laguado, MD.; Ronald G. García, MD.; Johanna Celedón, Bact.; Lina P. Pradilla, MD.; Patricio López-Jaramillo, MD., PhD.  
Floridablanca, Santander, Colombia.

**OBJETIVO:** investigar si el grado de resistencia a la insulina determinado por el índice HOMA, predice de manera temprana el desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo en gestantes colombianas.

**DISEÑO-MÉTODOS:** se realizó un estudio de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva de 438 mujeres primigestantes, normotensas y con edad gestacional menor de 30 semanas. Se determinó el índice HOMA a partir de la medición de glucemia e insulina plasmática en ayunas, por métodos de glucosa oxidasa y quimioluminiscencia, respectivamente.

**RESULTADOS:** veintitrés mujeres desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo (5,25%). Se seleccionaron de forma aleatoria dos embarazadas normotensas como controles por cada caso, pareadas por edad materna y gestacional al momento de su inclusión. Las mujeres que posteriormente desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo presentaron mayores niveles de HOMA ( $1,48 \pm 0,98$  vs.  $0,96 \pm 0,70$ ,  $p < 0,001$ ), lo cual se asoció con un riesgo incrementado de desarrollar la enfermedad (OR: 3,8, IC 95%: 1,1-12,8  $p = 0,01$ ). Los niveles de presión arterial sistólica al momento de inclusión, fueron significativamente mayores en las mujeres que desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo ( $106 \pm 12$  vs.  $97 \pm 10$ ,  $p < 0,01$ ) y se observó una interacción con los niveles de HOMA en el modelo de regresión logística múltiple.

**CONCLUSIONES:** 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 HOMA puede constituir un método útil en la detección temprana de riesgo para desarrollar hipertensión inducida por el embarazo en nuestra población.

**PALABRAS CLAVE:** hipertensión inducida por el embarazo, resistencia a la insulina, HOMA, síndrome metabólico.

**OBJECTIVE:** to assess whether insulin resistance determined by homeostatic model assessment (HOMA) is an early predictor of the development of pregnancy induced hypertension in Colombian pregnant women.

Grupo Vilano, Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Santander, Colombia.

Correspondencia: Patricio López-Jaramillo, MD., PhD., Fundación Cardiovascular de Colombia. Instituto de Investigaciones. Calle 155ª # 23-58, 3er. Piso. Floridablanca, Santander, Colombia. Teléfono: 577-6399292. Ext.: 308-331. Fax: 577-6392744. Correo electrónico: jplopezj@fcv.org, jplopezj@hotmail.com

Recibido: 14/03/06. Aprobado: 24/05/06

**METHODS:** we conducted a nested case control study in a prospective cohort of four hundred and thirty eighth normotensive primigravidae women, with gestational age < 30 weeks. The HOMA was calculated using fasting plasma concentrations of glucose and insulin, determined by glucose-oxidase and chemoluminescence methods, respectively.

**RESULTS:** twenty-three pregnant women developed pregnancy induced hypertension (5.25%). Two normotensive pregnant women were selected as controls for each case, matched by gestational and maternal age at enrollment. The women who subsequently developed pregnancy induced hypertension had higher levels of HOMA ( $1.48 \pm 0.98$  vs  $0.96 \pm 0.70$ ,  $p < 0.001$ ), which was associated with an increased risk of developing pregnancy induced hypertension (OR: 3.8, IC95%: 1.1-12.8  $p = 0.01$ ). Systolic blood pressure levels at enrollment were significantly higher in pregnant women who later developed pregnancy induced hypertension ( $106 \pm 12$  vs  $97 \pm 10$ ,  $p < 0.01$ ), showing an interaction with the levels of HOMA in the multiple logistic regression model.

**CONCLUSIONS:** women who subsequently developed pregnancy induced hypertension were more insulin-resistant before the onset of clinical manifestations of the disease. The HOMA index could be a useful method to screen women at risk of developing pregnancy induced hypertension.

**KEY WORDS:** pregnancy-induced hypertension, insulin resistance, HOMA, metabolic syndrome.

(Rev. Col. Cardiol. 2006; 12: 459-465)

## Introducción

La hipertensión inducida por el embarazo afecta hasta el 8% de las gestantes a nivel mundial con gran impacto en la morbilidad y mortalidad, tanto materna como perinatal (1). En Colombia constituye la principal causa de muerte materna, con alrededor del 35% de muertes atribuidas a este desorden (2). Su etiología es multifactorial y algunos factores como la resistencia a la insulina, deficiencias nutricionales, infecciones subclínicas y factores genéticos e inmunológicos participan de forma independiente o asociada en el riesgo de desarrollar hipertensión inducida por el embarazo (3, 4).

El síndrome metabólico se caracteriza por la presencia de un conjunto de factores de riesgo cardiovascular que incrementan de forma importante el riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus e hipertensión arterial (5). Estudios observacionales sugieren que las mujeres con historia de hipertensión inducida por el embarazo, tienen riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular futura (6), lo que sugiere una asociación entre síndrome metabólico y resistencia a la insulina con la hipertensión inducida por el embarazo.

Durante el embarazo normal se observa cierto grado fisiológico de resistencia a la insulina, con un pico durante el tercer trimestre y un retorno al nivel previo al embarazo después del parto (7). Estudios recientes han mostrado que las mujeres con hipertensión inducida por el embarazo presentan mayor grado de resistencia a la insulina que el que se observa en el embarazo normal (8). Ciertas

características asociadas con resistencia a la insulina tales como obesidad, hipertensión arterial, dislipidemia, inflamación sistémica y alteraciones en la fibrinólisis también se han asociado con hipertensión inducida por el embarazo (9). Sin embargo, los estudios que describen esta asociación carecen de un diseño adecuado, sumado a la falta de consenso en las pruebas utilizadas para la evaluación de la resistencia a la insulina, lo que ha llevado a resultados heterogéneos y conflictivos. El «Homeostasis Model Assessment» (HOMA) es un modelo matemático que permite realizar estimaciones clínicas de resistencia a la insulina y función de las células beta, mediante las concentraciones de glucosa e insulina plasmática en ayunas. Se ha reportado como una prueba confiable, con altos coeficientes de correlación con métodos como el clamp hiperinsulinémico euglicémico y el modelo mínimo, entre otros (10). El objetivo de este estudio fue investigar si el grado de resistencia a la insulina determinado por el índice HOMA, es un predictor temprano del desarrollo futuro de hipertensión inducida por el embarazo en gestantes colombianas.

## Métodos

### Participantes

En un estudio de casos y controles anidado en una cohorte prospectiva, se reclutaron 438 mujeres embarazadas en alto riesgo de desarrollar hipertensión inducida por el embarazo, durante el periodo comprendido entre marzo de 2001 a enero de 2005. Se consideró alto riesgo de desarrollar hipertensión inducida por el embarazo por la presencia de al menos uno de los

siguientes factores de riesgo: edad materna menor de 25 o mayor a 35 años, antecedente personal de hipertensión inducida por el embarazo, historia materna de preeclampsia, nuliparidad y/o índice de masa corporal  $>24 \text{ kg/m}^2$ . Todas las pacientes fueron incluidas antes de las 30 semanas de edad gestacional, la cual fue determinada a partir de la última fecha de menstruación o por ecografía, realizada en el primer trimestre del embarazo. Al momento del ingreso, ninguna de las pacientes tenía embarazo múltiple, enfermedad cardiovascular o renal, hipertensión y no recibían ningún tipo de medicación. El estudio fue aprobado por el comité de ética institucional y todas las participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de ingresar al estudio.

A cada gestante incluida en el estudio se le completó una historia clínica con antecedentes patológicos personales y familiares e historia obstétrica. Se realizó además examen físico completo que incluyó medidas basales de presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca y medidas antropométricas como peso y talla según métodos estandarizados. Se determinó el índice de masa corporal utilizando la siguiente fórmula:  $[\text{Peso (Kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (m)}]$ .

#### Determinaciones bioquímicas

Se obtuvo una muestra de sangre venosa tras ayuno de 12 horas, a cada participante del estudio. El plasma se fraccionó en alícuotas y se almacenó a una temperatura de  $-70^\circ\text{C}$  para su posterior uso. Se empleó una alícuota de sangre completa para la determinación de hematocrito, hemoglobina, conteo leucocitario y glucemia en todas las participantes (Baker System 9120 AX, Biochem Immunosystem, USA). Posteriormente, al finalizar el estudio se determinaron perfil lipídico por método enzimático (Biosystems BTS-303 Photometric, Spain) e insulina por quimioluminiscencia (IMMULITE 1000, DPC, Los Ángeles, CA) en el plasma de los casos y controles seleccionados. El índice HOMA fue calculado mediante la siguiente ecuación:  $[(\text{Insulina plasmática en ayunas } (\mu\text{U/mL}) \times \text{glucosa plasmática en ayunas (mmol/L)}) / 22,5]$ . Todos los ensayos fueron realizados por personal ciego al estado de caso o control.

#### Seguimiento

Se realizó seguimiento telefónico a cada participante hasta la terminación del embarazo y luego se revisaron sus historias clínicas para confirmar la presencia o ausencia de hipertensión inducida por el embarazo. En

todas las mujeres se obtuvo información acerca del curso del embarazo, vía del parto, peso del recién nacido y presión arterial postparto. La hipertensión inducida por el embarazo fue definida por la presencia de hipertensión gestacional o preeclampsia. La preeclampsia fue definida como la presencia de hipertensión (presión arterial sistólica  $\geq 140$  y/o presión arterial diastólica  $\geq 90 \text{ mm Hg}$ ) después de las 20 semanas de gestación en una mujer previamente normotensa, asociado a proteinuria de 24 horas significativa ( $>0,3 \text{ g/L}$ ) en ausencia de infección del tracto urinario. La hipertensión gestacional fue definida como la aparición de novo de hipertensión después de la mitad del embarazo sin la presencia de proteinuria (11).

#### Estudio de casos y controles anidado en la cohorte

Veintitrés mujeres embarazadas (5,25%) desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo. Las participantes de la cohorte que permanecieron normotensas y cuyo parto se presentó después de las 37 semanas de gestación, fueron elegibles como controles. Se seleccionaron al azar dos gestantes controles por cada caso y fueron pareadas por edad gestacional y edad materna al ingreso en el estudio.

#### Análisis estadístico

Los datos descriptivos están expresados como promedio  $\pm$  DE. Se usó el test de Shapiro-Wilk para valorar la normalidad de los datos continuos. Para las comparaciones entre los dos grupos, se evaluaron las diferencias entre variables continuas de distribución normal con la prueba t de Student y para aquellas de distribución anormal con la prueba de Wilcoxon rank-sum. La prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fischer (para frecuencias menores de 5), se utilizaron para analizar diferencias entre variables categóricas. Se consideró una diferencia significativa con un valor de  $p < 0,05$ . Cuando se compararon más de dos grupos, se usó análisis de varianza a una vía ANOVA o la prueba de Kruskal-Wallis según la distribución de las variables. Para evaluar la asociación entre resistencia a la insulina e hipertensión inducida por el embarazo, las variables potenciales de confusión y otras co-variables se ingresaron en un modelo de regresión logística multivariado. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software Stata 8,0 (Stata Corp, 2003, USA).

#### Resultados

En el estudio se incluyeron 438 mujeres. Las características clínicas basales de todas las participantes se

muestran en la tabla 1. La edad promedio de las mujeres incluidas en la cohorte fue de  $21,4 \pm 5,6$  años y la edad gestacional promedio al ingreso fue de  $22,7 \pm 6,1$  semanas. Todas las pacientes tenían presión arterial sistólica y diastólica normal al ingreso.

Hasta el momento del parto, 415 mujeres permanecieron normotensas y 23 (5,25%) desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo. Se seleccionaron dos mujeres embarazadas normotensas como controles por cada caso, pareadas por edad gestacional y edad materna al ingreso. Las características clínicas y obstétricas de las mujeres que posteriormente desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo y sus controles, se muestran en la tabla 2. Los grupos fueron comparables en cuanto a edad materna y gestacional al momento del ingreso al estudio. No se encontraron diferencias significativas en las características de riesgo para hipertensión inducida por el embarazo tales como: historia personal o familiar de preeclampsia, edad materna extrema e índice de masa corporal incrementado.

Aunque los valores de presión arterial sistólica y diastólica se encontraban dentro del rango normal al momento de inclusión, se observaron niveles significativamente más altos en mujeres que posteriormente desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo (presión arterial sistólica:  $106 \pm 12$  vs.  $97 \pm 10$ ,  $p < 0,001$ ; presión arterial diastólica:  $65 \pm 9$  vs.  $60 \pm 9$ ,  $p = 0,01$ ). Con respecto a las características obstétricas, se observó que las mujeres que desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo presentaron menor edad gestacional al momento del parto así como mayor tasa de parto por cesárea (Tabla 2). Como era de esperarse, los niveles de

presión arterial y proteinuria al momento del parto en el grupo de pacientes que desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo, fueron significativamente mayores. Las determinaciones de laboratorio de las mujeres que posteriormente desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo y gestantes controles normotensas, se muestran en la tabla 3. Los niveles de hemoglobina, hematocrito y conteo leucocitario fueron significativamente mayores en las mujeres que desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros del perfil lipídico. Las concentraciones plasmáticas de insulina fueron más altas en las mujeres que desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo en comparación con aquellas que permanecieron normotensas ( $8,1 \pm 4,97 \mu\text{UI/mL}$  vs.  $5,3 \pm 3,3 \mu\text{UI/mL}$ ,  $p < 0,001$ ). El índice HOMA en el grupo con hipertensión inducida por el

Tabla 1  
CARACTERÍSTICAS AL MOMENTO DE INCLUSIÓN DE LAS MUJERES DEL ESTUDIO

	Mujeres participantes (n= 438)
Edad (años)	$21,4 \pm 5,6$
Edad gestacional (semanas) †	$22,7 \pm 6,1$
Historia personal de preeclampsia (%)*	9 (2,05%)
Historia familiar de preeclampsia (%)*	37 (8,45%)
Primigestantes (%)*	338 (77,1%)
Edad materna > 35 años (%)*	33 (7,53%)
FC (lpm)	$78 \pm 9,28$
PAS (mm Hg)	$98 \pm 10,7$
PAD (mm Hg)	$61 \pm 8,8$
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	$24,6 \pm 3,87$

Los datos son presentados como promedios  $\pm$  DE. FC: frecuencia cardiaca, PAS: presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica.  
† Edad gestacional al ingreso. \* Datos numéricos (%).

Tabla 2  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y RESULTADO OBSTÉTRICO DE MUJERES QUE DESARROLLARON HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR EL EMBARAZO (HIE) (N=23) VS. CONTROLES NORMOTENSAS (N=46).

	Controles normotensas (n= 46)	HIE (n= 23)	Valor de p
Edad (años)	$20,6 \pm 4,5$	$20,6 \pm 4,3$	0,83
Edad gestacional (semanas) †	$22,1 \pm 6,0$	$22,4 \pm 6,3$	0,87
Historia personal de preeclampsia (%)*	1 (2,17%)	3 (13,04%)	0,06
Historia familiar de preeclampsia (%)*	2 (4,35%)	1 (4,35%)	.
Primigestantes (%)*	32 (69,5%)	17 (73,9%)	0,70
Edad materna > 35 años (%)*	2 (4,35%)	1 (4,35%)	.
Historia familiar de hipertensión arterial (%)*	11 (21,7%)	10 (43,8%)	0,09
PAS (mm Hg)	$97 \pm 10,4$	$106 \pm 12,0$	< 0,001
PAD (mm Hg)	$60 \pm 9,81$	$65 \pm 9,12$	0,01
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	$24,2 \pm 3,62$	$25,7 \pm 5,03$	0,44
Características al momento del parto			
Edad gestacional (semanas)	$39,1 \pm 1,18$	$38,2 \pm 1,83$	0,04
PAS (mm Hg)	$111 \pm 14,06$	$148 \pm 14,83$	< 0,001
PAD (mm Hg)	$69 \pm 8,43$	$96 \pm 13,57$	< 0,001
Peso recién nacido (g)	$3252 \pm 454$	$3153 \pm 525$	0,21

Tabla 3

DETERMINACIONES DE LABORATORIO EN LAS MUJERES QUE DESARROLLARON HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR EL EMBARAZO (HIE) (N=23) VS. CONTROLES QUE PERMANECIERON NORMOTENSAS (N=46)

	Controles normotensas (n= 46)	HIE (n=23)	Valor de p
Hematocrito (%)	35,8 ± 2,86	37,9 ± 2,13	<0,01
Hemoglobina (g/dL)	12 ± 1	13 ± 1	<0,01
Conteo de leucocitos (mm <sup>3</sup> )	8945 ± 2059	10152 ± 2340	0,02
Glucemia (mg/dL)	72 ± 8,01	72,7 ± 7,59	0,19
Insulina (μUI/mL)	5,3 ± 3,3	8,1 ± 4,97	<0,01
Colesterol total (mg/dL)	206,4 ± 43,23	207,4 ± 54,36	0,46
Colesterol HDL (mg/dL)	53 ± 13,41	56,4 ± 12,54	0,44
Colesterol LDL (mg/dL)	116,5 ± 39,48	119,2 ± 50,60	0,4
Colesterol VLDL (mg/dL)	34,6 ± 11,9	37,1 ± 12,08	0,3
Triglicéridos (mg/dL)	173,3 ± 59,96	212,4 ± 141,74	0,19

Datos expresados como media ± DE.

embarazo, se encontró significativamente elevado comparado con el del grupo control ( $1,48 \pm 0,9$  vs.  $0,96 \pm 0,7$ ,  $p < 0,01$ ) (Figura 1) y se asoció con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad (OR: 3,8, IC 95% 1,1-12,8,  $p = 0,01$ ). Al categorizar el grupo de hipertensas inducidas por el embarazo en hipertensas gestacionales y preeclámpticas y compararlas con el grupo de mujeres que permanecieron normotensas, se observó un aumento gradual y significativo ( $p = 0,01$ ) del índice HOMA (Figura 2).

Los niveles de presión arterial al ingreso y al momento del parto, se correlacionaron positivamente, con el índice HOMA ( $r = 0,57$ ,  $p = 0,006$ ;  $r = 0,34$ ,  $p = 0,005$ , respectivamente) (Figura 3). No se encontraron diferencias significativas en el valor de índice de masa corporal entre los grupos estudiados, pero sí una correlación positiva entre los niveles de HOMA y el valor de índice de masa corporal ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,001$ ). El nivel basal de presión arterial sistólica se comportó como una variable que interactúa con el nivel HOMA en el riesgo incrementado de desarrollar hipertensión inducida por el embarazo en el modelo de regresión logística múltiple.

### Discusión

El hallazgo principal de este estudio es que las mujeres embarazadas que posteriormente desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo, presentan temprano en el embarazo un mayor grado de resistencia a la insulina determinado por el índice HOMA comparado con gestantes que permanecieron normotensas. Estos resultados coinciden con reportes previos que sugieren una asociación entre grados mayores de resistencia a la insulina y riesgo incrementado de hipertensión inducida por el embarazo (12).

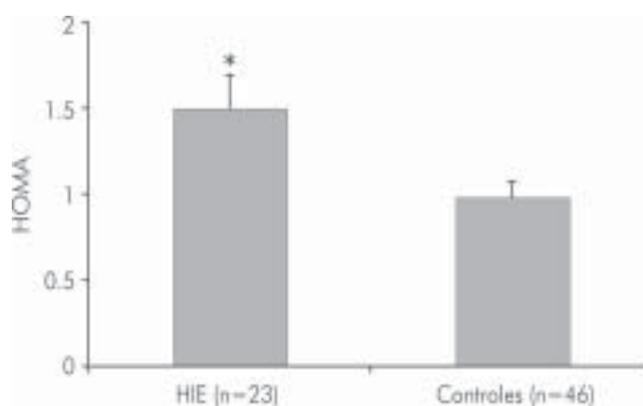


Figura 1. Nivel de HOMA en mujeres embarazadas que posteriormente desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo (HIE) vs. embarazadas que permanecieron normotensas (\*  $p < 0,01$ ). Datos se expresan como media ± ESM.

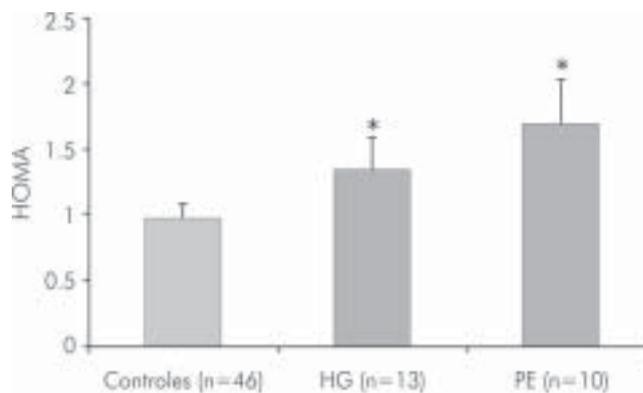


Figura 2. Nivel de HOMA en mujeres embarazadas según el estado de enfermedad. Se observa un incremento progresivo en el índice de resistencia a la insulina determinado por HOMA en mujeres con hipertensión gestacional (HG) y preeclampsia (PE) (\*  $p = 0,01$ ). Datos se expresan como media ± ESM.

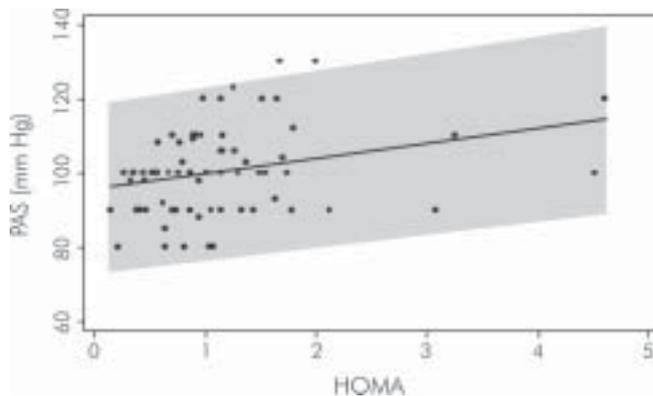


Figura 3. Relación entre niveles basales de presión arterial sistólica (PAS) y nivel de HOMA en las 69 mujeres embarazadas estudiadas ( $r=0.33$ ,  $p=0.005$ ).

Múltiples marcadores de resistencia a la insulina han sido estudiados como predictores de riesgo de hipertensión inducida por el embarazo y sus resultados son heterogéneos y conflictivos (9). El clamp hiperinsulinémico euglucémico se considera como la prueba de oro para determinar la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, por su dificultad técnica, invasividad y costo no se ha considerado como una herramienta aplicable a grandes poblaciones (13) lo cual lleva a la implementación de alternativas de evaluación de aplicación más prácticas. El índice HOMA ha sido utilizado como una herramienta clínica y epidemiológica, que puede sustituir al clamp (14). Sin embargo, se tiene poca experiencia de su uso prospectivo durante el embarazo, como predictor de hipertensión inducida por el embarazo. Recientemente, Romero-Gutiérrez y colaboradores (15) reportaron niveles incrementados de HOMA, como marcador de resistencia a la insulina, en mujeres que posteriormente desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo, tan temprano como en el primer trimestre de gestación. Nuestro estudio de casos y controles anidado en una gran cohorte prospectiva de mujeres embarazadas en alto riesgo de hipertensión inducida por el embarazo, es pionero en demostrar la asociación entre grados mayores de resistencia a la insulina, determinado por el índice HOMA, como factor de riesgo para el desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo.

También se han encontrado otros componentes del síndrome metabólico en mujeres con hipertensión inducida por el embarazo (16). En gestantes que desarrollaron preeclampsia, alteraciones tempranas en el perfil lipídico, tales como elevación de la concentración de triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y

disminución de colesterol HDL se asociaron a mayor riesgo de presentar la enfermedad (17). Nuestra cohorte incluyó mujeres jóvenes sanas que no tenían factores de riesgo cardiovascular conocidos, lo que puede explicar la falta de diferencias significativas encontrada en los parámetros de perfil lipídico entre los grupos de mujeres con hipertensión inducida por el embarazo y gestantes normotensas.

La etiología de la hipertensión inducida por el embarazo no ha sido determinada por completo y se han sugerido múltiples mecanismos para explicar el proceso que conlleva a su desarrollo (3). La disfunción endotelial se considera como una característica clave en la fisiopatología de la hipertensión inducida por el embarazo (18) y el síndrome de resistencia a la insulina ha sido involucrado como uno de los factores promotores de esta alteración (19). La hiperinsulinemia promueve la liberación de ácidos grasos libres por parte del adipocito y su posterior transformación a LDL oxidada, lo que favorece un incremento del estrés oxidativo (20) el cual se relaciona con inactivación del óxido nítrico y disfunción endotelial (21). Así mismo, el tejido adiposo visceral responde con la liberación de una serie de citoquinas proinflamatorias, tales como factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF-\alpha$ ) e interleuquina-6 (IL-6), que benefician la disfunción endotelial (22). Recientemente, se demostró que las mujeres con preeclampsia presentan mayores concentraciones de IL-6,  $TNF-\alpha$  y proteína C reactiva (23), marcadores que también se han descrito en pacientes con enfermedades cardiovasculares relacionadas con la resistencia a la insulina (24).

El mayor índice de masa corporal previo al embarazo ( $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>) y la mayor ganancia de peso durante la gestación, se han asociado con mayor riesgo de desarrollar hipertensión inducida por el embarazo, particularmente preeclampsia (25, 26). Nuestros resultados no muestran diferencias en el índice de masa corporal en mujeres que desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo y sus controles; sin embargo, se observó una correlación positiva con el índice HOMA, coincidiendo con los resultados encontrados en población no gestante (27). Como es bien conocido, el incremento de adipocitos a nivel abdominal se relaciona estrechamente con un estado de resistencia a la insulina e hiperinsulinismo (28) y con disfunción endotelial (29). Hace poco se demostró que el perímetro abdominal es un marcador útil de obesidad que se asocia con el riesgo de desarrollar enfermedad arterial coronaria (30). En el caso de la mujer embarazada esta medición no es aplicable. El índice de

masa corporal no es el mejor indicador de obesidad asociado a resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular. Este conocimiento reciente puede explicar la falta de diferencias encontrada en el índice de masa corporal entre las mujeres que desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo y las gestantes normotensas.

Se ha observado que entre 15% y 46% de las mujeres embarazadas que inicialmente son diagnosticadas como hipertensión gestacional, desarrollan preeclampsia (31). En el presente trabajo se encontró que existe un aumento progresivo del índice HOMA entre mujeres normotensas y aquellas con hipertensión gestacional y preeclampsia, lo que sugiere que el grado de resistencia a la insulina se correlaciona con la severidad de la enfermedad. Este hecho da soporte a la propuesta que la hipertensión gestacional y la preeclampsia, son condiciones clínicas que representan estados diferentes del mismo espectro de la enfermedad.

Se ha propuesto que las cifras de presión arterial sistólica influyen en la asociación entre resistencia a la insulina e hipertensión inducida por el embarazo (15). Al realizar el análisis de regresión logística, nuestros resultados mostraron que las cifras de presión arterial sistólica se comportan como una variable que interactúa con el índice HOMA en el riesgo incrementado de desarrollar hipertensión inducida por el embarazo. Por el contrario, la presión arterial diastólica se comportó como una variable que confunde.

En conclusión, nuestros resultados demuestran una asociación entre mayores grados de resistencia a la insulina y riesgo incrementado de desarrollar hipertensión inducida por el embarazo. El índice HOMA puede ser un método útil en la predicción del desarrollo de hipertensión inducida por el embarazo desde etapas tempranas de la gestación.

## Agradecimientos

Este estudio recibió soporte financiero por parte del Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología «Colciencias» (proyecto No 6566-04-13113).

## Bibliografía

1. Walker JJ. Pre-eclampsia. *Lancet* 2000; 356: 1260-5.
2. Situación de salud en Colombia: Indicadores básicos. Ministerio de Protección Social. INS, OPS; 2003.
3. López-Jaramillo P, García RG, López M. Preventing pregnancy induced hypertension: are there regional differences for this global problem? *J Hypertens* 2005; 23: 1121-9.
4. Herrera JA, Chaudhuri G, López-Jaramillo P. Is infection a major risk factor for preeclampsia? *Med Hypotheses* 2001; 57: 393-7.
5. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ES, Kastelein JJ, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004; 109: III15-9.
6. Wolf M, Hubel CA, Lam C, et al. Preeclampsia and future cardiovascular disease: potential role of altered angiogenesis and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6239-43.
7. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1667-72.
8. Schaffir JA, Lockwood CJ, Lapinski R, Yoon L, Alvarez M. Incidence of pregnancy-induced hypertension among gestational diabetics. *Am J Perinatol* 1995; 12: 252-4.
9. Solomon CG, Seely EW. Hypertension in pregnancy: a manifestation of the insulin resistance syndrome? *Hypertension* 2001; 37: 232-9.
10. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57-63.
11. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: S1-S22.
12. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2393-8.
13. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237: E214-23.
14. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487-95.
15. Romero-Gutierrez G, Malacara JM, Amador N, Fierro-Martinez C, Munoz-Guevara LM, Molina-Rodriguez R. Homeostatic model assessment and risk for hypertension during pregnancy: a longitudinal prospective study. *Am J Perinatol* 2004; 21: 455-2.
16. Solomon CG, Carroll JS, Okamura K, Graves SW, Seely EW. Higher cholesterol and insulin levels in pregnancy are associated with increased risk for pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 276-82.
17. Enquobahrie DA, Williams MA, Butler CL, Frederick IO, Miller RS, Luthy DA. Maternal plasma lipid concentrations in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2004; 17: 574-81.
18. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rodgers GM, Hubel CA, McLaughlin MK. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-4.
19. Quinones MJ, Nicholas SB, Lyon CJ. Insulin resistance and the endothelium. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 246-53.
20. Wilkin TJ, Voss LD. Metabolic syndrome: maladaptation to a modern world. *J R Soc Med* 2004; 97: 511-20.
21. López-Jaramillo P, García R. Preeclampsia: Different underlying causes in developing and developed countries. En: Hernandez-Hernandez R, Armas-Hernandez MJ. Current advances in hypertension. Proceedings of the IV Latin American congress on hypertension. Latin American Society of Hypertension. Caracas: Monduzzi editores; 2004. p. 107-12.
22. López-Jaramillo P, Casas JP, Bautista L, Serrano NC, Morillo CA. An integrated proposal to explain the epidemic of cardiovascular disease in a developing country. From socioeconomic factors to free radicals. *Cardiology* 2001; 96: 1-6.
23. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, López-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75: 243-9.
24. López-Jaramillo P, Casas JP, Morillo CA. C-reactive protein and cardiovascular diseases in Andean population. *Circulation* 2002; 105: E10 (carta).
25. Solomon CG, Graves SW, Greene MF, Seely EW. Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1994; 23: 717-21.
26. Conde-Agudelo A, Belizan JM. Risk factors for pre-eclampsia in a large cohort of Latin American and Caribbean women. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107: 75-83.
27. Bosy-Westphal A, Geisler C, Onur S, et al. Value of body fat mass vs. anthropometric obesity indices in the assessment of metabolic risk factors. *Int J Obes* 2005; In press.
28. Grundy SM, Abate N, Chandalia M. Diet composition and metabolic syndrome: What is the optimal fat intake. *Am J Med* 2002; 113: 25s-9s.
29. López-Jaramillo P, Casas JP, Cubillos LA, et al. Role of abdominal obesity in the development of endothelial dysfunction: relevance in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Cardiologia al día* 2001; 4: 46-49.
30. Yusuf S, Hawken S, Öunpuu S, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-9.
31. Medina-Lomeli JM, Medina CN. Differences and similarities of preeclampsia and gestational hypertension. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73: 48-53.