



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Niveles séricos de adiposina durante toda la gestación normal y en preeclampsia.

**Diana Marcela Varón Soto
Sergio Valderrama Talero**

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Especialidad en Obstetricia y Ginecología
Bogotá, D.C. Colombia
2015

Niveles séricos de adiposina durante toda la gestación normal y en preeclampsia.

**Diana Marcela Varón Soto
Sergio Valderrama Talero**

Trabajo presentado para Optar el Título de Especialista en Obstetricia y Ginecología

Directora
Dra. Edith Ángel Müller
Profesora Titular Departamento de Obstetricia y Ginecología

Línea de Investigación
Biomarcadores en la gestación
Grupo de Investigación:
Infectología ginecoobstetrica y perinatal

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Especialidad en Obstetricia y Ginecología
Bogotá, D.C. Colombia
2015

Dedicamos el presente trabajo a nuestros padres y hermanos, quienes con su amor, comprensión, apoyo y paciencia, durante estos 3 años ayudaron a convertir nuestros sueños en realidad.

Agradecimientos:

Agradecemos a nuestra directora la Dra. Edith Angel Müller por su dedicación y apoyo en nuestra formación, por las jornadas de trabajo en su casa y por su eterna disposición y constancia para culminar este proyecto.

Resumen

Este trabajo pretende ampliar el conocimiento sobre el comportamiento de la adipina, en mujeres gestantes sanas y con preeclampsia, e investigar si existe correlación entre la adipina y variables antropométricas y metabólicas durante la gestación. Estudio de casos y controles anidado en una cohorte longitudinal, incluye mujeres gestantes, con control prenatal en el hospital Engativá. Embarazadas sanas (61), con preeclampsia (20). Algunas sanas se siguieron tres meses posparto (20). Sanas durante su ciclo menstrual (n = 20). La adipina durante la gestación normal disminuye en comparación con las pacientes no gestantes ($p < 0,0001$), aumenta significativamente en el posparto. Los valores de adipina en gestantes sanas disminuyen en el segundo trimestre ($p < 0,0001$). La adipina se eleva en el tercer trimestre en pacientes con preeclampsia Vs sanas, ($p = 0,0620$). Se corrobora una disminución de la activación del complemento en gestantes sanas. La adipina sérica no sería útil para la predicción de preeclampsia.

Palabras clave: *Adipina, Factor D del complemento, Proteasa de Serina, Embarazo, Preeclampsia*

Abstract

This research project has as main purpose to broaden knowledge about the behavior of adipin in healthy pregnant women and also patients with preeclampsia. Besides, the study analyzes whether there is a correlation between adipin and anthropometric and metabolic variables during pregnancy. Data come from case studies nested in a longitudinal cohort controls, including pregnant women from prenatal care at the hospital Engativá. Healthy pregnant women (61) women with preeclampsia (20). Healthy women with three months postpartum record (20). Healthy patients during their menstrual cycle (20). The adipin during normal pregnancy decreased compared with non-pregnant patients ($p < 0.0001$), it significantly increased postpartum. Adipsin values in healthy pregnant women decrease in the second trimester ($p < 0.0001$). Adipsin rises in the third trimester in patients with preeclampsia compared to healthy women, ($p = 0.0620$). A decrease in the activation of the complement in normal pregnant women is confirmed. Serum adipsin would not be useful to diagnose preeclampsia.

Key words: *Complement Factor D, Serine proteases, Pregnancy, Pre-Eclampsia*

Contenido

	Pág.
<u>Resumen</u>	V
<u>Lista de Graficas</u>	VIII
<u>Lista de tablas</u>	IX
<u>Introducción</u>	¡Error! Marcador no definido.
<u>1. Objetivos</u>	2
<u>1.1 Objetivo General</u>	2
<u>1.1.1 Objetivos Especificos</u>	2
<u>2. Marco Teorico</u>	3
<u>3. Metodologia</u>	8
<u>3.1 Análisis Estadístico</u>	
<u>4. Lugar de Ejecucion del Proyecto</u>	11
<u>5. Consideraciones eticas</u>	12
<u>6. Cronograma</u>	13
<u>7. Resultados</u>	14
<u>7.1 Comportamiento adipsina durante la gestación normal en comparación con no gestantes.</u>	
<u>7.1.1 Comportamiento Niveles de Adipsina en Gestantes Sanas</u>	
<u>7.2 Niveles de adipsina en gestantes con Preeclampsia versus Gestantes sanas</u>	
<u>7.3 Correlación de adipsina con variables antropométricas y metabólicas.</u>	
<u>7.3.1 Gestantes con preeclampsia</u>	
<u>7.3.2 Gestantes sanas</u>	
<u>7.4 Correlación entre los niveles de adipsina y el consumo de ácido acetil salicílico durante la gestación</u>	
<u>8. Discusion</u>	27
<u>9. Conclusion</u>	29

Bibliografía

A. Anexo: Consentimiento informado.....	32
B. Anexo: Formulario de Recolección de datos.....	36
C. Anexo: Aval comité de Ética Universidad.....	42
D. Anexo: Aval Comité de ética Hospital de Engativa.....	43

Lista de graficas

	Pág.
Grafica 1: Niveles de adipsina (1° Trimestre).....	15
Grafica 2: Niveles de adipsina (2° Trimestre).....	16
Grafica 3: Niveles de adipsina (3° Trimestre).....	16
Grafica 4: Niveles de adipsina (Postparto).....	17
Grafica 5: Comparación niveles de adipsina.....	18
Grafica 6: Comparación niveles de adipsina comparados.....	19
Grafica 7: Adipsina vs IMC (1° Trimestre, Base: 20 pacientes).....	21
Grafica 8: Adipsina vs Glicemia (3° Trimestre, Base: 20 pacientes).....	22
Grafica 9: Adipsina vs LDL (3° Trimestre, Base: 20 pacientes).....	22
Grafica 10: Adipsina vs IMC (1° Trimestre, Base: 61 pacientes).....	23
Grafica 11: Adipsina vs Peso (1° Trimestre, Base: 61 pacientes).....	24
Grafica 12: Adipsina vs Peso (3° Trimestre, Base: 61 pacientes).....	25
Grafica 13: Adipsina vs IMC (3° Trimestre, Base: 61 pacientes).....	25
Grafica 14: Adipsina vs PAS (3° Trimestre, Base: 61 pacientes).....	26

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. Búsqueda metodológica.....	8
Tabla 2. Lugar de ejecución.....	11
Tabla 3. Cronograma.....	13
Tabla 4. Características generales de la población.....	14

Introducción

El presente proyecto pretende describir el comportamiento de la adiposina durante la gestación normal y en pacientes que desarrollan preeclampsia.

La Adiposina es una molécula que participa en la inmunidad innata a través del complemento, se ha relacionado con la obesidad, resistencia a la insulina y en gestantes obesas se ha encontrado niveles elevados de adiposina en su descendencia y en modelos animales se ha asociado con pérdida gestacional recurrente, según la evidencia encontrada, aunque mínima, nos indica que la adiposina juega un papel importante en la fisiología de la gestación.

Se busca ampliar nuestro conocimiento sobre el comportamiento de la adiposina durante los tres trimestres de la gestación de mujeres con embarazo de curso normal y mujeres con preeclampsia; comparando los niveles de adiposina en pacientes eumenorreicas no gestantes, con los niveles durante la gestación y comparando los niveles de adiposina en la gestación normal y la preeclampsia. Describir la relación de la adiposina con otras variables, metabólicas, cardiovasculares y hormonales relacionadas con la gestación. Así mismo Estudiar si la adiposina puede servir como un posible marcador para la predicción de preeclampsia.

1. Objetivos

1. 1 General

Evaluar el comportamiento de los niveles séricos de adiposina en los tres trimestres de la gestación en mujeres sanas y en mujeres con preeclampsia.

1.1.1 Específicos

- Medir los niveles séricos de adiposina en los tres trimestres de la gestación y en el posparto en mujeres sanas.
- Correlacionar los valores séricos de adiposina de la gestación normal y de la gestación con preeclampsia.
- Investigar si existe correlación entre los niveles séricos de adiposina y las medidas antropométricas y metabólicas asociados a la gestación.
- Comparar el comportamiento de adiposina sérica en mujeres gestantes con los valores en las mujeres no gestantes.

2. Marco teórico

Según cifras de la organización mundial de la salud cada día mueren alrededor de 800 mujeres por causas prevenibles relacionadas con el embarazo y el parto, un 99% de la mortalidad materna corresponde a los países en desarrollo y esta es mayor en las zonas rurales y en las comunidades más pobres, las jóvenes adolescentes corren mayor riesgo de complicaciones y muerte a consecuencia del embarazo, la OMS agrega que la mortalidad materna mundial se ha reducido en casi la mitad entre 1990 y 2010. En 2010 murieron 287 000 mujeres durante el embarazo y el parto o después de ellos.¹

La mayoría de los países a nivel mundial en el año 2000 se comprometieron a reducir la mortalidad materna en un 75% entre 1990 y 2015, como uno de los objetivos del milenio, y hasta ahora esta ha disminuido en un 47%, por lo cual no fueron cumplidos en su totalidad los objetivos del milenio.

Aunque la tasa de mortalidad materna solo ha disminuido en un 3,1% al año y se necesita 5.5% año para alcanzar el objetivo, estos datos son hasta 2010.¹

Más de la mitad de las muertes maternas ocurren en África subsahariana y casi un tercio en Asia Meridional. El riesgo de muerte relacionada con la maternidad a lo largo de la vida es de 1 en 3800 en los países desarrollados y de 1 en 150 en los países en desarrollo.¹

Las principales complicaciones, causantes del 80% de las muertes maternas, son:

- Hemorragias
- Infecciones
- Trastornos hipertensivos asociados con la gestación
- Abortos inseguros

Solo el 46% de las mujeres de los países de ingresos bajos se benefician de una atención especializada durante el parto. Esto significa que millones de partos no son asistidos por un médico, una matrona o una enfermera diplomada.¹

En Colombia según el ministerio de salud y protección social, para el año 2010 la tasa de mortalidad materna fue de 71.6 por cada 100.000 nacidos vivos, cifra que

incremento desde el 2008 en 10 puntos. Durante el año 2010 ocurrieron 485 muertes maternas en el país. El 40,41% debidas afecciones obstétricas no clasificadas en otra parte, el 21,44% a edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, el parto y el puerperio y el 16,70% a complicaciones del trabajo de parto y del parto.²

Como podemos observar la preeclampsia ocupa el segundo lugar en el país como causa de mortalidad materna, por lo tanto es necesario identificar los factores de riesgo así como actuar sobre los mismos tratando de prevenir la aparición de la enfermedad, en el momento del diagnóstico se debe tratar adecuadamente antes de la aparición de consecuencias nefastas como la eclampsia u otras complicaciones potencialmente mortales. La administración de fármacos como el sulfato de magnesio a pacientes con preeclampsia puede reducir el riesgo de que sufran complicaciones neurológicas graves.

La preeclampsia ocurre en hasta el 7,5 % de los embarazos en todo el mundo. Las mujeres con preeclampsia tienen un mayor riesgo de acontecimientos que amenazan la vida, incluyendo desprendimiento de placenta, insuficiencia renal aguda, hemorragia cerebral, insuficiencia o ruptura hepática, edema pulmonar, coagulación intravascular diseminada y la progresión a eclampsia. A nivel mundial, del 10 al 15 % de las muertes maternas directas están asociados con la preeclampsia/eclampsia. La morbilidad y la mortalidad también aumentan para el feto/recién nacido a causa del mayor riesgo de restricción del crecimiento y parto prematuro.^{3, 4, 5}

La preeclampsia se define como hipertensión (presión diastólica de 90 mmHg o mayor, medida en 2 ocasiones con una diferencia de 4 horas, o una sistólica mayor a 140 mmHg en las mismas dos tomas) nueva que se diagnostica después de la semana 20 de gestación con proteinuria significativa asociada (30 mg en muestra de orina aislada y/o 300 mg en orina recogida durante 24 horas o relación proteinuria/creatininuria \geq 0,3).^{6, 9, 11, 13}

Principales factores de riesgo para el desarrollo de la preeclampsia incluyen antecedentes de preeclampsia, nuliparidad, diabetes pregestacional, hipertensión crónica, obesidad, antecedentes familiares de preeclampsia y gestación múltiple.^{6, 7, 9, 11, 13}

La fisiopatología de la preeclampsia probablemente implica tantos factores maternos, fetales y placentarios. Las anomalías en el desarrollo de la vasculatura de la

placenta en el embarazo pueden dar lugar a hipoperfusión, hipoxia e isquemia placentaria, que conduce a liberación de factores antiangiogénicos en la circulación materna que alteran la función endotelial sistémica y causan hipertensión y otras manifestaciones de la enfermedad. Sin embargo, la base molecular para la desregulación de la placenta sigue siendo desconocida, y el papel de las proteínas angiogénicas en el desarrollo vascular placentario está bajo investigación. Dentro de los factores maternos implicados en la fisiopatología están los metabólicos en donde el adipocito juega un papel muy importante en cuanto a producción de citoquinas proinflamatorias, múltiples funciones endocrinas y balance oxidativo; dentro de los hallazgos metabólicos en la preeclampsia se encuentran hiperinsulinemia severa, dislipidemia, hiperleptinemia que puede explicar la activación del tono simpático en la preeclampsia.^{6, 7, 8, 9, 11, 13}

La medición de factores angiogénicos (VEGF, PlGF, sFlt - 1) en la sangre o en la orina es el parece ser un enfoque prometedor para la predicción de la preeclampsia, sin embargo, estas pruebas son de investigación y no están disponibles para uso clínico en la actualidad.¹⁰

El tratamiento definitivo de la preeclampsia es el parto para prevenir el desarrollo de complicaciones maternas o fetales, el momento del parto se basa en la edad gestacional, la severidad de la preeclampsia, y en estado de la madre y del feto. En mujeres con preeclampsia severa se da profilaxis anticonvulsiva intraparto y postparto con sulfato de magnesio.^{6, 11, 12, 13,}

Existe un mayor riesgo de recurrencia de la preeclampsia en embarazos posteriores y posibles riesgos a largo plazo como enfermedad cardiovascular y muerte prematura.

Como ya se explicó anteriormente durante la aparición de esta patología ocurren muchos eventos fisiopatológicos en la gestante, eventos que tienen que ver con el con alteraciones, inmunológicas, metabólicas e inflamatorias. En el componente inflamatorio juega un papel importante la activación del sistema del el complemento.

El complemento es un sistema efector importante de la defensa del huésped que contribuye a neutralizar los agentes infecciosos y remover los complejos inmunes e induce la muerte celular en células no infectadas. El complemento está regulado a la baja durante la gestación, esto permite que no se cause una injuria sobre el feto. En la vía alterna de la activación del complemento la reacción enzimática que conduce a la

formación de C3 es catalizada por una proteasa de serina: el factor D o adipsina. Esta enzima inicia una cascada de activación del complemento. El factor D no requiere ni escisión enzimática para la expresión de la actividad proteolítica, ni la inactivación por un inhibidor para su control. La transición del factor de la forma inactiva a la activa es efectuada por cambios conformacionales totalmente reversibles.^{14, 15, 16}

La relación de la activación del complemento y la preeclampsia se ha descrito ya desde hace algunas décadas. El sistema del complemento se activa hacia la baja en el embarazo normal gracias a un receptor llamado, E-CR1, el cual se encuentra en los eritrocitos, este receptor se encuentra diezmado en pacientes con preeclampsia^{34, 35}. Se ha encontrado asociación entre la activación del complemento y las lesiones del túbulo proximal asociadas a la preeclampsia. Se han medido productos del complemento como C5b-9 y c5a en plasma materno, en sangre de cordón umbilical, y en orina, los cuales están relacionados con reacción inflamatoria, elevación de especies reactivas de oxígeno y de la tirosin quinasa soluble SFLT-1 la cual está relacionada con la inhibición de los procesos angiogénicos, encontrando estas moléculas elevadas en pacientes que desarrollarían preeclampsia y en gestantes obesas en comparación con gestantes sanas.³⁶ Así el complemento según estos estudios participa en el proceso inflamatorio de la preeclampsia y se encuentra elevado tanto en el la madre como en la placenta y el feto. Esto también explicaría que enfermedades como el Lupus donde se encuentra activo el complemento sean factor de riesgo para preeclampsia³⁹. Varios estudios han utilizado inhibidores del complemento o de sus receptores como tratamiento y prevención de la Preeclampsia encontrados resultados prometedores³⁸. En otro contexto se ha encontrado relación de la activación del complemento con la restricción del crecimiento intrauterino^{37, 17-25}

La adipsina es una proteína codificada por el gen CFD y es un miembro de la familia de las tripsinas. Es un componente de la vía alterna del complemento. En reposo el factor D tiene una forma inactiva, la molécula final de la cascada de complemento es la c3b, la cual es inducida por la adipsina. Está conformado por dos moléculas, y esta conformación es muy similar al de otras serinas, varía un poco en la estructura secundaria.²⁶

Esta proteína es secretada por los adipocitos en el torrente sanguíneo, lo que sugiere un papel inmune en el tejido adiposo. También se encuentra en sistema nervioso, musculo y pulmones. Estimula el transporte de glucosa para la acumulación de triglicéridos en los adipocitos e inhibe la lipólisis.^{26, 30}

Su papel en la medicina se describió desde el año 1984, donde se documentó deficiencia del factor D en un gemelo monozigoto con infecciones bacterianas recurrentes. Esta elevada en los humanos obesos, aunque en algunos modelos animales (en ratones) con obesidad esta activación se encuentra disminuida, la elevación en humanos obesos puede ser debida a la alta actividad o a la resistencia, pero la causa exacta no se conoce totalmente. En modelos animales, la adiposina es encontrada normalmente en la decidua basal en células similares a los fibroblastos en cantidades mínimas, ejerce una función de regulación del complemento en esta región. En abortos espontáneos, en estos modelos se ha encontrado elevada en las placentas de estas gestaciones. La adiposina induce daño en la placenta, incrementa la acumulación de lípidos en el tejido trofoblástico, también disminuye la actividad del receptor PPAR γ y de la Leptina, lo que dificulta la formación placentaria y diferenciación del embrión, participa en el reclutamiento de linfocitos T y la formación de citoquinas lo que facilita la respuesta autoinmune contra la gestación, por ello se ha encontrado niveles elevados de estas citoquinas en sangre y en decidua en abortadoras recurrentes. La adiposina juega un papel importante en la fisiología de la gestación y en la pérdida gestacional.^{27, 29, 31}

En un estudio realizado en mujeres inglesas obesas comparadas con mujeres no obesas en el año 2013, donde se medían los niveles de adiposina en placentas y en sangre de cordón umbilical, se encontraron niveles elevados de esta proteína en placenta de las gestantes obesas lo que se relaciona con el incremento de adiposina en los hijos de estas mujeres. Los niveles de adiposina se relacionan directamente con el índice de masa corporal y la resistencia a la insulina.²⁸

En el 2014 se demostró que la adiposina también juega un papel primordial en el metabolismo de la glucosa, participando en la regulación de las células B del páncreas en la producción de insulina, se encontró en pacientes con Diabetes y deficiencia de células B la adiposina estaba disminuida y lo contrario ocurría en pacientes donde la función de las células Beta estaba intacta, lo que quiere decir que los niveles de glicemia y la resistencia a la insulina son inversamente proporcionales a los valores de adiposina.³²

3. Metodología

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura acerca de la molécula adipina, su relación con la gestación normal y la preeclampsia, eligiendo los artículos que más aplicaban al tema de la siguiente manera:

Tabla 1. Búsqueda metodológica

TERMINO DE BUSQUEDA	NUMERO DE ARTICULOS	ARTICULOS APLICABLES AL TEMA
“Adipsin review”	78	14
“Adipsin”AND“Pregnancy”	18	5
“Adipsina”AND“Pregnant outcome”	2	1
“Adipsin”AND“Pregnant Women”	3	2
“Adipsin”AND“Preeclampsia”AND“PregnancyTroxemia”AND“Hipertensionpregnancy induced”	3	1

Este es un estudio de casos y controles anidado en una cohorte longitudinal. El estudio principal del cual el presente trabajo hace parte, es una cohorte longitudinal prospectiva, que incluyó pacientes gestantes sanas. Esta cohorte tiene 313 pacientes, a las cuales se les tomó datos antropométricos y bioquímicos en los tres trimestres y se recolectaron datos completos hasta el desenlace materno perinatal y a los 3 y 6 meses de posparto; de estas pacientes, 30 desarrollaron preeclampsia. De esta cohorte se seleccionaron en forma aleatoria, para este estudio, 20 pacientes con preeclampsia y 61 controles sanos. Además de las gestantes sanas, se seleccionaron 20 a las cuales se les midió Adipina en el posparto.

Se contó con un grupo de pacientes eumenorreicas sanas a las cuales se les tomó muestra de sangre en las dos fases del ciclo menstrual, proliferativa y lútea. De este grupo se incluyeron 20 pacientes. (*Tabla No 4*).

Se incluyeron mujeres gestantes, con control prenatal en el hospital Engativá, un hospital de segundo nivel de la red distrital de Bogotá, entre mayo de 2012 y junio de 2014.

Los criterios de inclusión son mujeres con gestación menor a 14 semanas, y los criterios de exclusión son historia de diabetes mellitus, diabetes gestacional, enfermedad vascular, hipertensión crónica, enfermedad renal o síndrome de ovarios poliquísticos.

Se realizaron tomas de sangre venosa, de las pacientes en ayunas para la medición de Adipsina y análisis bioquímicos en la gestación temprana, media y tardía (semanas 11 – 13 6/7, 24 – 26 6/7 y 34 – 37 6/7). Se revisaron las historias clínicas buscando las complicaciones de la gestación, la preeclampsia y los datos del parto y del recién nacido. Se creó una base de datos en Excel que incluía todas las variables.

La determinación de niveles de adipsina en plasma se realizó con un ELISA comercial validado (PHOENIX 101 PHARMACEUTICALS, INC. Catalog# EK-067-52).

Las determinaciones bioquímicas se realizaron en el laboratorio de fisiología de la facultad de medicina

3.1 Análisis estadístico

Los datos se analizaron usando Stata 11.0 software (StataCorp. 2009 Stata Statistical Software). Se realizó un análisis de subgrupos por pacientes con y sin preeclampsia, adicionalmente se hizo un análisis comparativo por periodo de seguimiento, usando una prueba ANOVA convencional para el primer caso y de medidas repetidas para el segundo, en los casos donde no se presentó normalidad previamente evaluada con una prueba de Shapiro Wilk se usaron pruebas no paramétricas: Mann Whitney en caso de las comparaciones por pares, una prueba de Kruskal Wallis para la comparación de los estatus, una prueba de Friedman para la evaluación por seguimientos y un test de rangos alineados para la comparación por trimestre y tipo de paciente, todos con un nivel de significancia $\alpha=0,05$.

Adicionalmente se hizo un análisis de correlación entre la adipsina obtenida en cada uno de los trimestres con las variables antropométricas y metabólicas recolectadas para cada seguimiento, usando un coeficiente de correlación de Spearman. Por último

se usó un coeficiente de correlación biserial puntual con el fin de identificar la posible correlación entre el uso de aspirina y el nivel de adiposina al final de la gestación.

4. Lugar de Ejecución del proyecto

Tabla 2. Lugar de ejecución

Departamento	Bogotá DC	Ciudad	Bogotá
Lugar específico			
Universidad Nacional de Colombia Hospital Engativá, Bogotá, Colombia			

5. Consideraciones éticas

El presente proyecto se considera de riesgo mínimo según la resolución N° 008430 DE 1993 del ministerio de salud y cumple las especificaciones de dicha resolución.

Este proyecto de investigación está enmarcado en un estudio de cohorte prospectivo longitudinal, denominado “Valor de biomarcadores séricos en la predicción del desenlace materno-perinatal de la gestante y su evolución a seis meses”. Es realizado por el Departamento de Obstetricia y ginecología y el departamento de Fisiología de la Universidad Nacional de Colombia.

El estudio está aprobado por el comité de ética de la Universidad Nacional y por el comité de investigaciones del Hospital. Las pacientes incluidas firman un consentimiento informado aceptando participar en el estudio.

6. Cronograma

Tabla 3. Cronograma

DESCRIPCIÓN	MES INICIAL	DURACIÓN EN MESES
Diseño del formulario de recolección de datos	1	2
Reclutamiento de pacientes	2	8
Toma de muestras de laboratorio	2	8
Medición de Adipsin y de parámetros bioquímicos	2	8
Análisis de los datos	8	10
Búsqueda de la literatura	8	10
Reporte final	10	12

7.Resultados

Tabla No 4. Características generales de la población

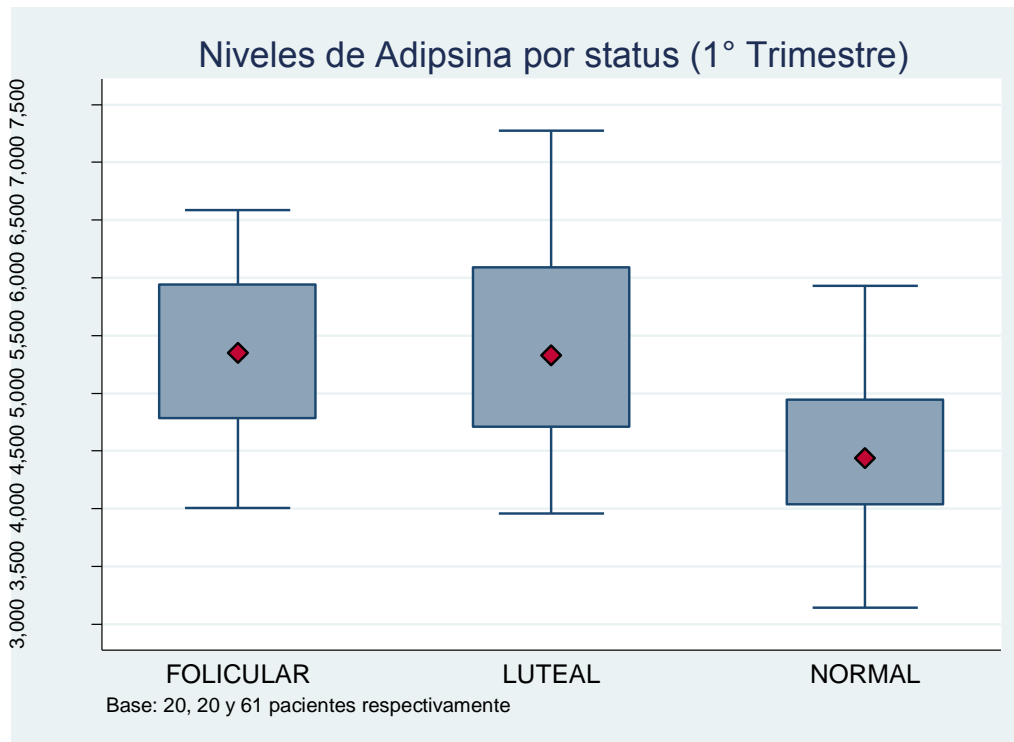
CARACTERIS ITICAS	MUJERES SANAS NO GESTANTES		GESTANTES SANAS			PREECLAMPTICAS			POSPAR TO
	FOLIC ULAR	LUTEAL	I TRIME STRE	II TRIM ESTRE	III TRIMES TRE	I TRIME STRE	II TRIME STRE	III TRIMES TRE	
*PROMEDIOS (DE)									
EDAD (años)	21.2(3. 42)	21.2(3.4 2)		24.4(6. 67)			22.4(6. 55)		23.3(6.35)
ADIPSINA (ng/ml)	5357(7 14.3)	5393(92 1)	4461(6 94)	4213(7 80.5)	4533(91 1.4)	4804(1 345)	4069(8 57.5)	5886(19 38.1)	6644(1248 .2)
IMC (Kg/m ²)	21.55(2 .23)	21.5(2.2 3)	22.5(2. 4)	24.4(2. 46)	26.2(2.4 5)	23.9(2. 4)	26.3(2. 8)	29.3(2.7 2)	23.5(2.33)
PRESION ARTERIAL MEDIA (mm Hg)	79.3(19 .6)	79.3(19. 6)	72.8(6. 12)	71.2(6. 16)	74.4(7.3 9)	78.4(7. 1)	77.8(6. 41)	80.6(9.7 7)	76(8.42)
EDAD GESTACION AL (semanas)			12.1(0. 7)	24.5(0. 66)	34.8(0.9 5)	12.1(0. 69)	24.4(0. 57)	35(0.86)	
GLICEMIA (mg/dl)	84.8(7. 31)	84.8(7.3 1)	77.9(6. 61)	73.8(5. 33)	73.2(6.5 0)	80.4(6. 77)	77.0 (7.71)	74.6(9.2 4)	81.1(5.92)
COLESTERO L (mg/dl)	157.8(2 4.8)	157.8(24 .8)	166(30. 1)	217(37. 7)	241(55.7)	171(33. 7)	220(44. 3)	235(28.4)	161.3(30.9)
TRIGLICERID OS (mg/dl)	75.7(19 .3)	75.7(19. 3)	113.3(3 8.8)	183.8(5 9.9)	247.2(76 .5)	116.4(4 8.3)	179.3(7 3.9)	258.9(85 .3)	90.5(51.6)

7.1 Comportamiento de la adipsina durante la gestación normal en comparación con pacientes no gestantes

Se realizó una comparación de los niveles de adipsina en las gestantes sanas, las pacientes posparto y las no gestantes en las 2 fases del ciclo menstrual (folicular, lútea).

Para el primer trimestre se presentaron los siguientes resultados (Grafica 1).

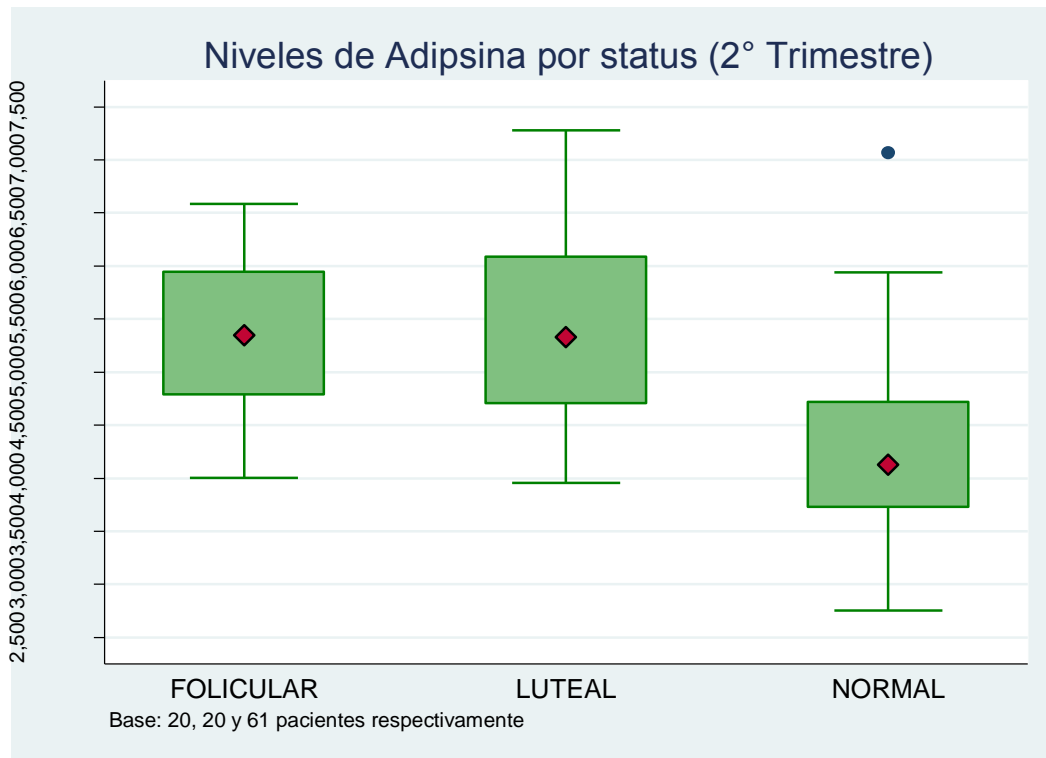
Grafica 1: Niveles de adipsina (1° Trimestre)



Se observó una diferencia importante en los valores de adipsina de las gestantes normales en primer trimestre en comparación con las pacientes no gestantes. Dado que los datos son de distribución normal se utilizó ANOVA de un factor, mostrando que las diferencias son estadísticamente significativas (*Valor p* < 0,0001). Un análisis de comparación de Bonferroni comprobó esta diferencia. (*Valores p* < 0,0001).

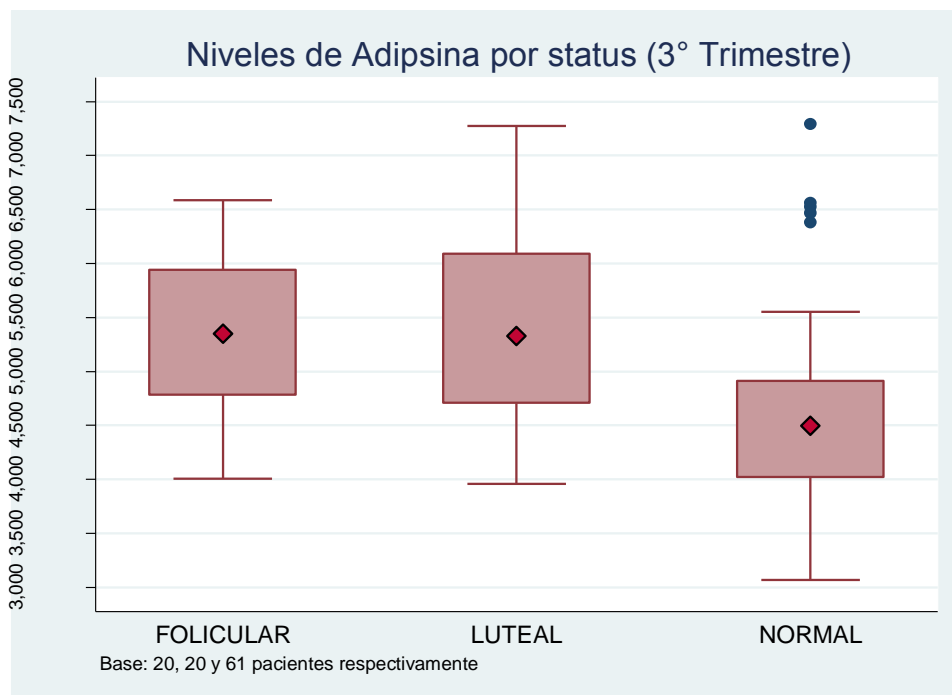
En segundo trimestre el análisis arrojó resultados similares al primero (Gráfica 2), ya que estos datos no siguen una distribución normal se realizó un test de Kruskal Wallis. Los resultados de esta prueba demostraron que hay diferencias significativas (*Valor p*_(Kruskal Wallis) < 0,0001). Un test de Mann Whitney permitió comprobar que existen diferencias significativas entre los valores de adipsina en segundo trimestre comparadas con las no gestantes (*Valores p* < 0,0001)

Grafica 2: Niveles de adipsina (2° Trimestre)



La siguiente grafica muestra el análisis en tercer trimestre. (Grafica 3).

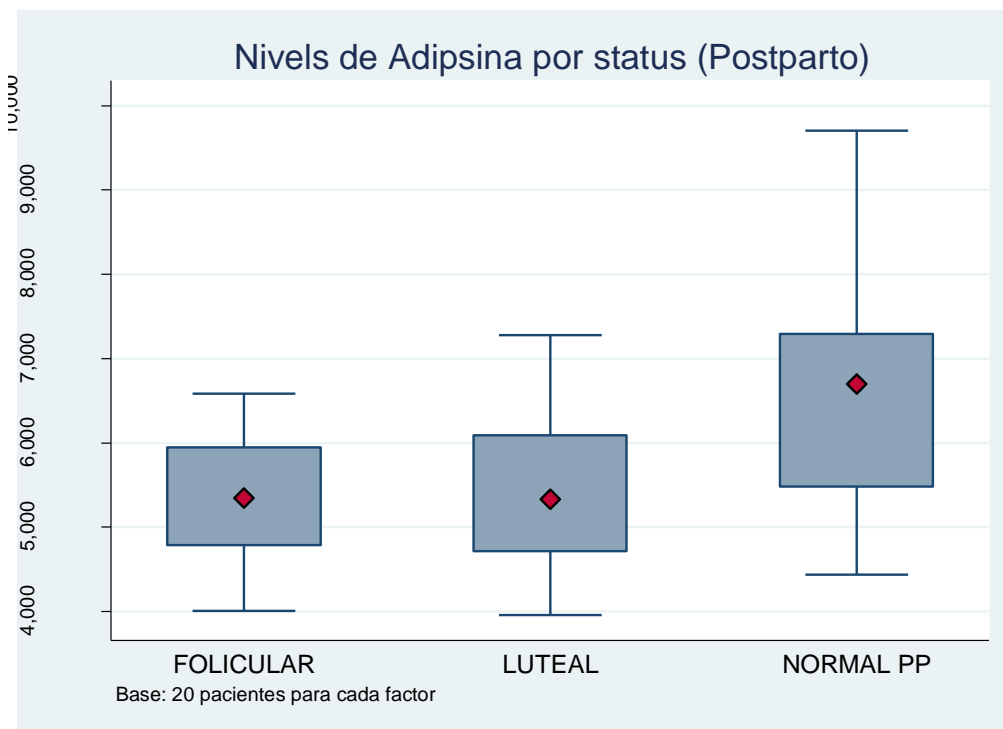
Grafica 3: Niveles de adipsina (3° Trimestre)



En tercer trimestre no hubo distribución normal de los datos, se aplicó una prueba no paramétrica encontrando diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre los valores de adiposina en las gestantes normales y las no gestantes (*Valor p* < 0,0001).

Al realizar la comparación en las pacientes posparto, (Grafica 4) se analizó la significancia estadística utilizando una prueba de ANOVA y Bonferroni encontrando diferencias significativas (Valores $p=0,027$ y $0,026$ respectivamente).

Grafica 4: Niveles de adiposina (Postparto)

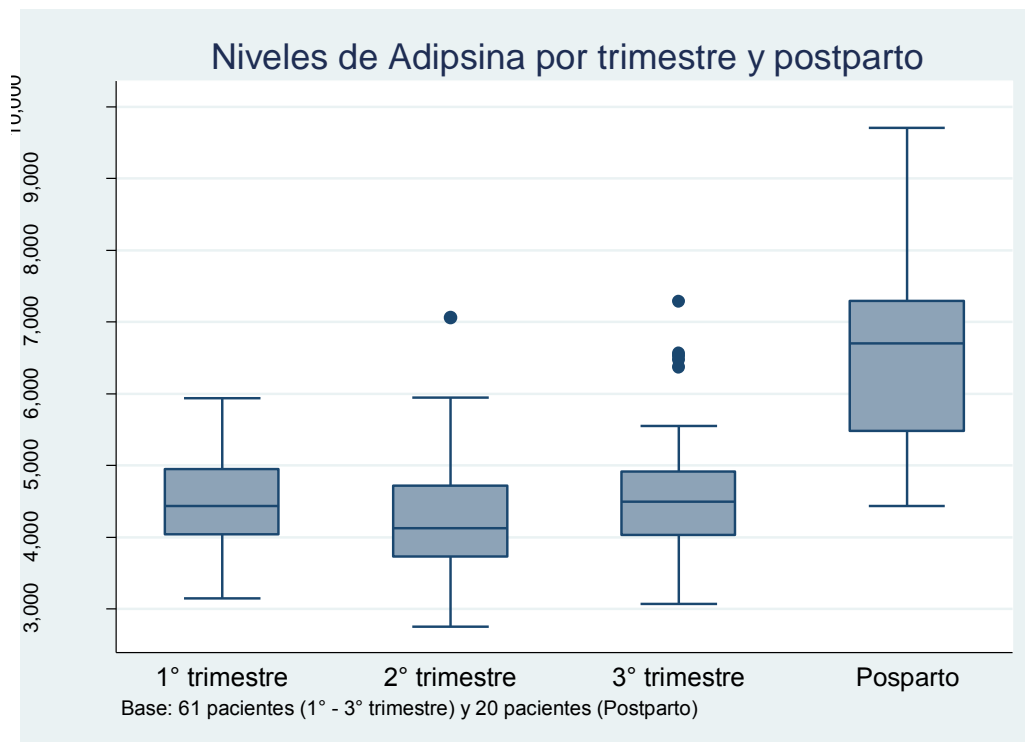


Al realizar la comparación en pacientes no gestantes entre la fase folicular y menstrual, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en los valores de adiposina.

7.1.1 Comportamiento de los niveles de adiposina en gestantes sanas

Se compararon los niveles de adiposina por trimestres y en postparto para evaluar si existían diferencias significativas entre estos. (Grafica 5)

Grafica 5: Comparación niveles de adiposina

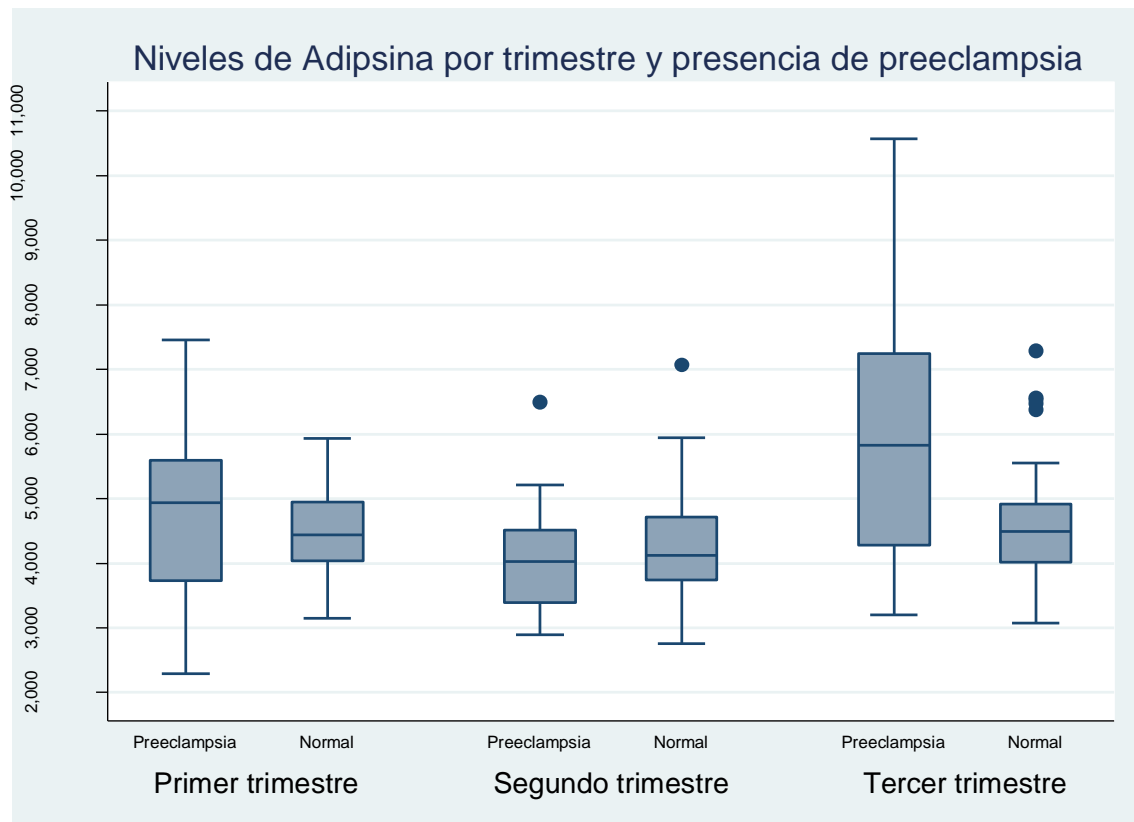


Al comprobar el supuesto de normalidad se tiene que este supuesto es quebrantado. Dado lo anterior se realizó un test de Friedman con el fin de comprobar si los niveles de adiposina tienen la misma distribución o si se presentan diferencias dado el periodo de evaluación, arrojando que si existen diferencia significativas ($valor\ p < 0,0001$). Una prueba de rangos de Wilcoxon permitió determinar que los niveles de adiposina del primer trimestre versus el segundo trimestre ($valor\ p = 0,0196$) y el segundo trimestre versus el tercero ($valor\ p = 0,0033$) presentaron diferencias significativas. En cuanto a los niveles de postparto como se observó en el grafico los correspondientes test de Wilcoxon reflejaron que este periodo presento diferencias significativas con los demás comparativos ($valor\ p < 0,0001$). Entre los demás no existen diferencias significativas.

7.2 Niveles de adiposina en gestantes con preeclampsia versus gestantes normales

Con el fin de cumplir con uno de los objetivos principales del estudio se compararon los niveles de adiposina en pacientes gestantes sanas versus pacientes con preeclampsia. De manera descriptiva se observa que hay diferencias por periodos en las pacientes con y sin preeclampsia, especialmente en el tercer trimestre. (Grafica 6)

Grafica 6: Comparación niveles de adiposina comparados



Un análisis de normalidad reflejó que los niveles de adiposina no se comportan normalmente para las mujeres con preeclampsia en los trimestres 2 y 3, por lo tanto se hizo uso de un test de rangos alienados, que permitió identificar diferencias significativas por periodo y por estatus (valor $p=0,0036$). Al comparar dentro de los grupos por trimestre se obtuvo que el nivel de adiposina en tercer trimestre es distinto entre gestantes preeclámplicas y normales sin ser significativo (valor $p=0,0620$), los demás grupos no presentan diferencias significativas.

7.3 Correlación de valores de adiposina con variables antropométricas y metabólicas

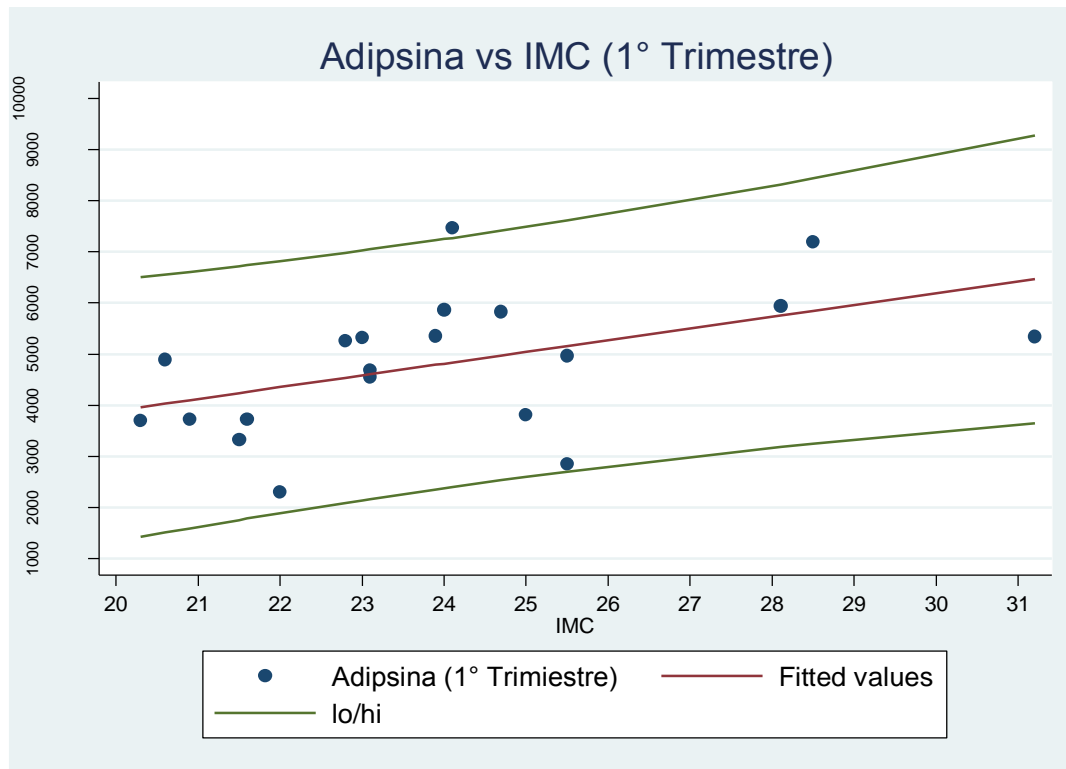
Se realizó correlación de los niveles de adiposina con las variables antropométricas y metabólicas relacionadas a continuación, en gestantes normales y gestantes con preeclampsia.

- EDAD
- PESO
- TALLA
- IMC
- Presión arterial sistólica
- Presión arterial diastólica
- Presión arterial media
- GLUCEMIA mg/dl
- INSULINA uU/mL
- HOMA-IR
- COLESTEROL TOTAL mg/dl
- HDL mg/dl
- LDL mg/dl
- VLDL mg/dl
- TRIGLICERIDOS mg/dl

7.3.1 Gestantes con preeclampsia

Se evaluaron un total de 20 pacientes con el fin de establecer correlaciones significativas en 1°, 2° y 3° trimestre de los niveles de adiposina con las variables antropométricas y metabólicas recolectadas en cada tiempo de recolección. Para el primer seguimiento se registró una correlación significativa entre la adiposina tomada en 1° trimestre con el IMC ($\rho_{\text{spearman}} = 0,5553, \text{valor } p = 0,0110$). A continuación se muestra la relación entre ambas variables (Grafica 7):

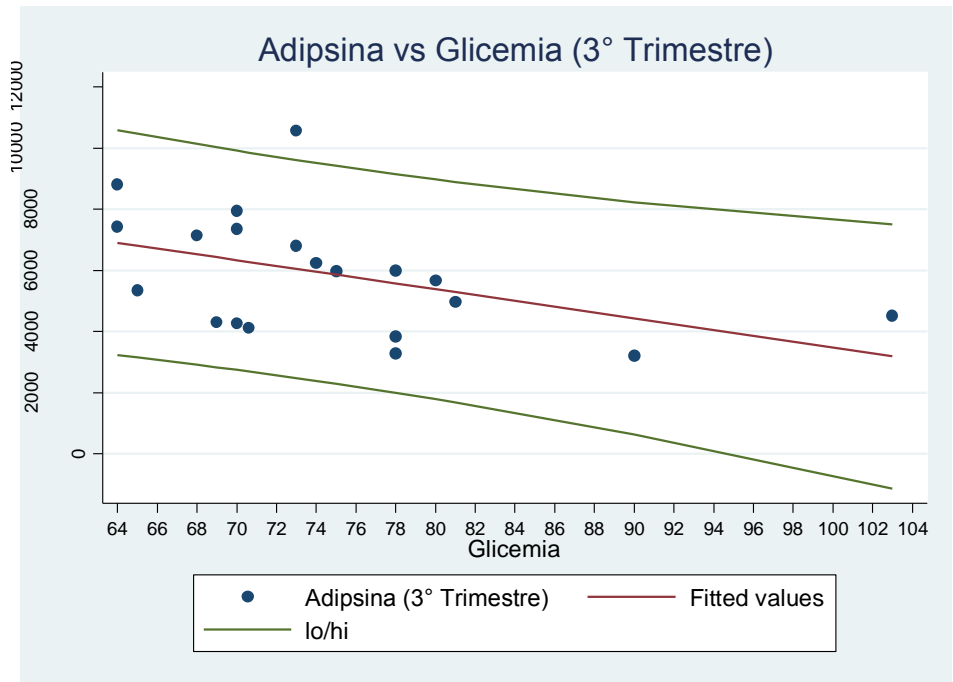
Grafica 7: Adiposina vs IMC (1° Trimestre, Base: 20 pacientes)



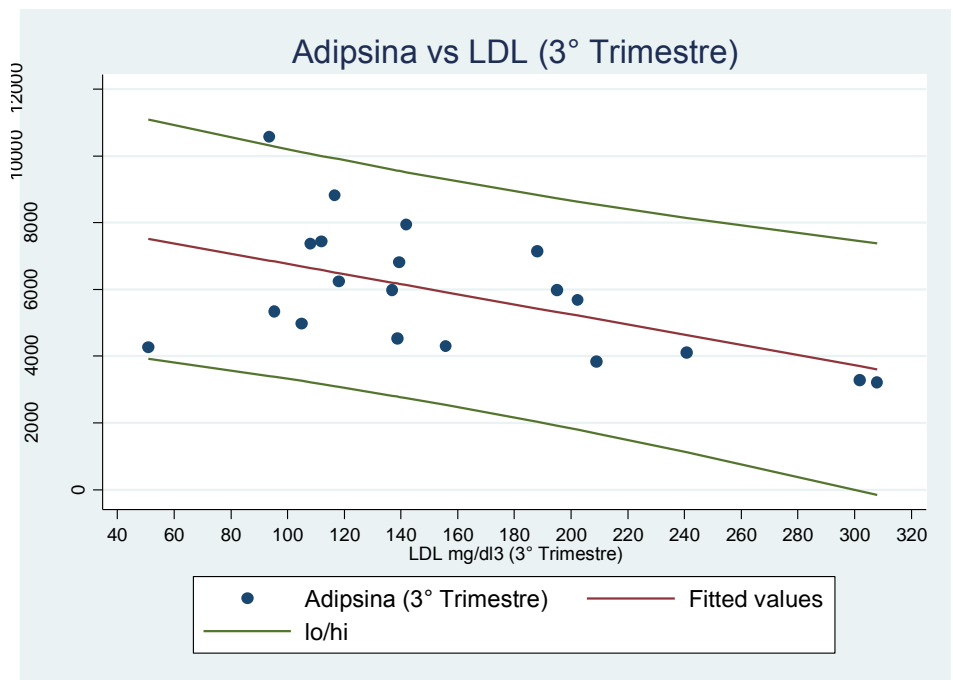
En cuanto al 2° trimestre no se presentaron correlaciones significativas entre la adiposina con las medidas para ese tiempo.

En el 3° trimestre se observó una correlación inversa significativa de la glicemia con la adiposina ($\rho_{\text{spearman}} = -0,5147, \text{valor } p = 0,0202$) y con el colesterol LDL ($\rho_{\text{spearman}} = -0,5113, \text{valor } p = 0,0212$). Las gráficas a continuación reflejan los resultados encontrados (Gráficas 8 y 9).

Grafica 8: Adipsina vs Glicemia (3° Trimestre, Base: 20 pacientes)



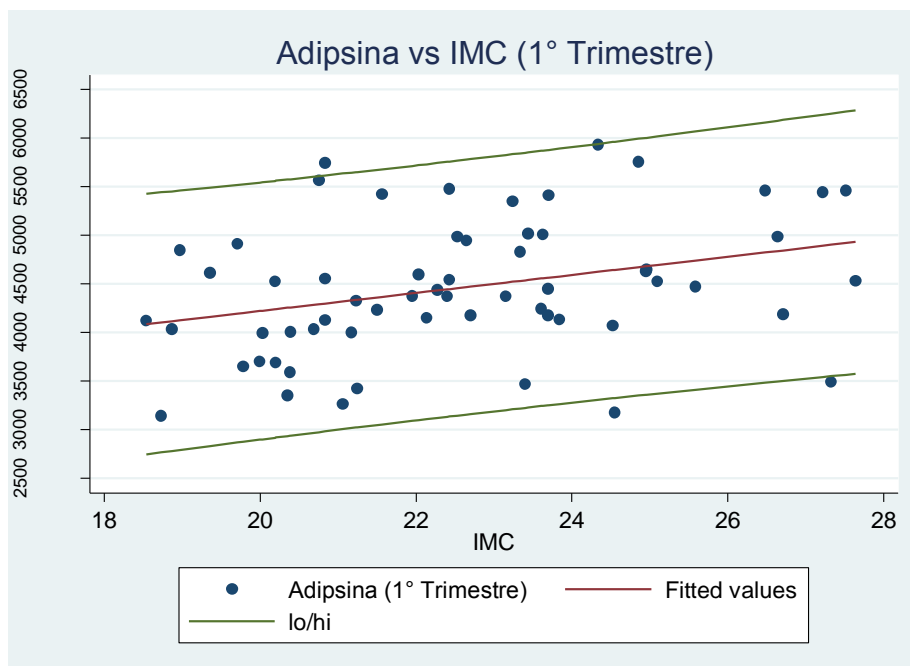
Grafica 9: Adipsina vs LDL (3° Trimestre, Base: 20 pacientes)



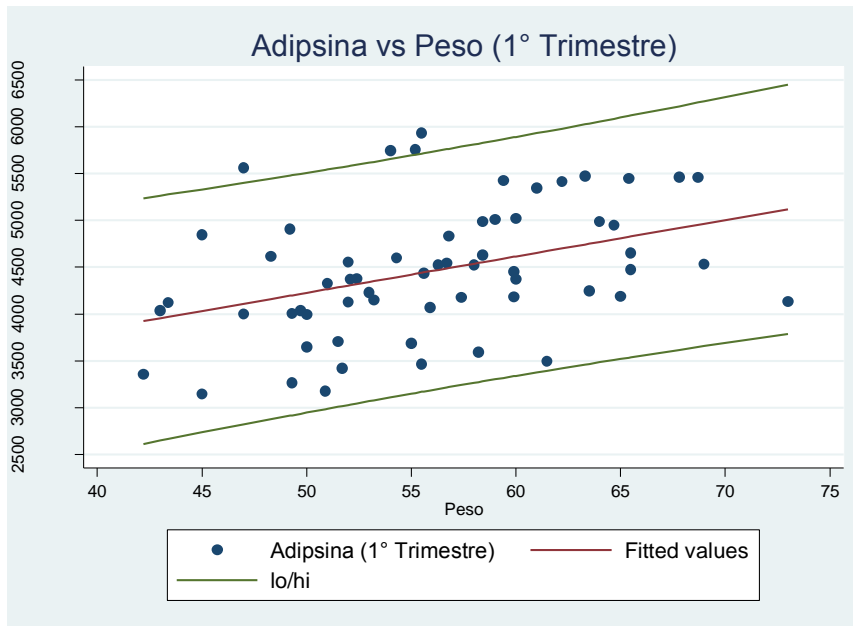
7.3.2 Gestantes Sanas

Se evaluaron un total de 61 pacientes con el fin de establecer correlaciones significativas en 1°, 2° y 3° trimestre de los niveles de adiposina con las variables antropométricas y metabólicas recolectadas en cada tiempo de recolección. Para el primer trimestre se registró una correlación significativa entre la adiposina con el IMC ($\rho_{\text{spearman}} = 0,3578, \text{valor } p = 0,0046$) y con el peso ($\rho_{\text{spearman}} = 0,4403, \text{valor } p = 0,0004$). Las gráficas a continuación reflejan los resultados encontrados (Gráficas 10 y 11).

Grafica 10: Adipsina vs IMC (1° Trimestre, Base: 61 pacientes)



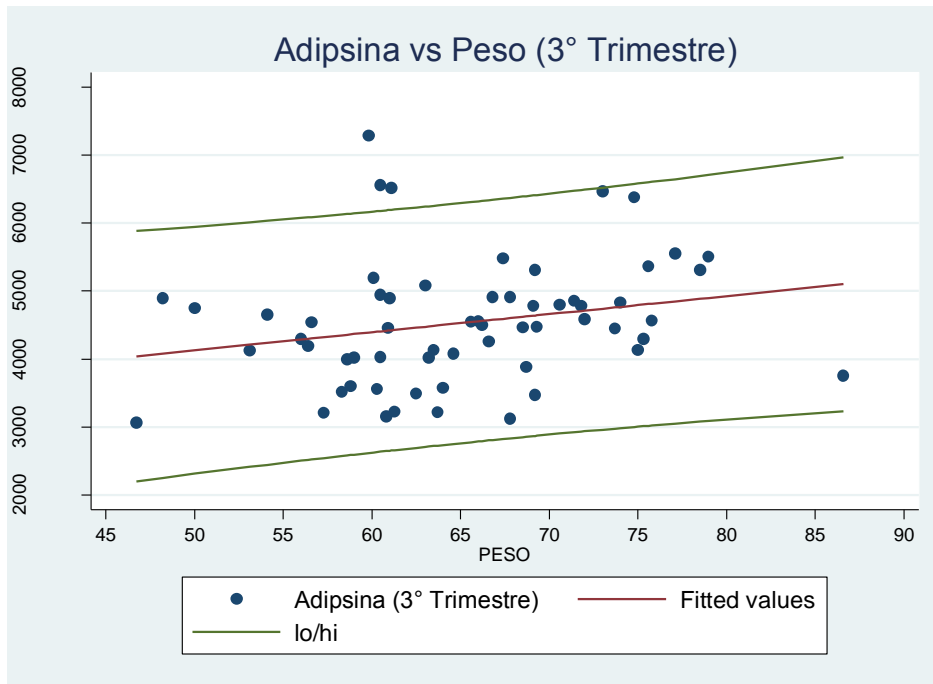
Grafica 11: Adipsina vs Peso (1° Trimestre, Base: 61 pacientes)



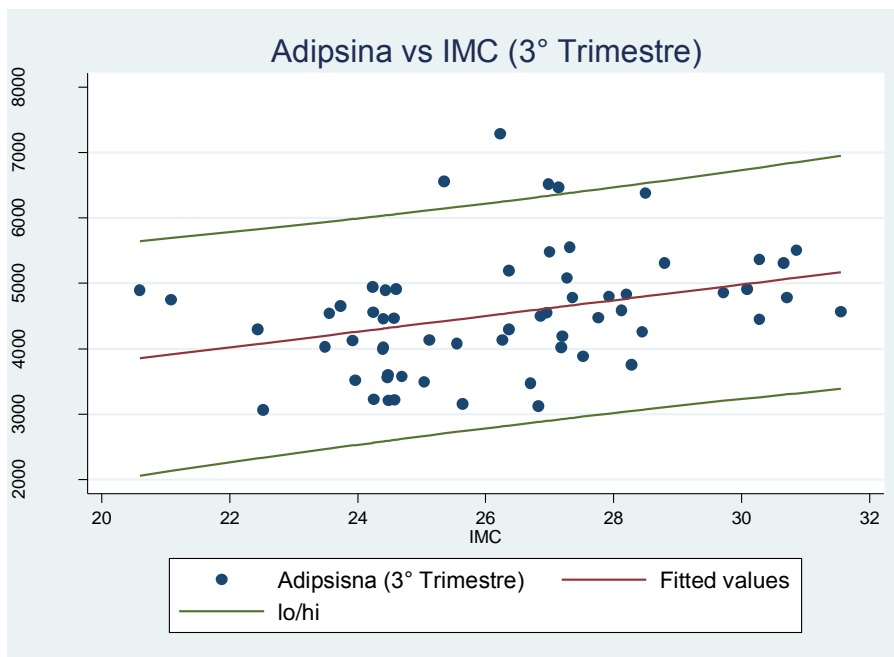
Similar a lo ocurrido con las pacientes con preeclampsia, para el 2° trimestre no se presentaron correlaciones significativas entre la adipsina con las medidas antropométricas y metabólicas.

En cuanto al tercer 3° trimestre se observó una correlación significativa de la adipsina con el peso nuevamente ($\rho_{spearman} = 0,2995, valor p = 0,0190$), con el IMC ($\rho_{spearman} = 0,3852, valor p = 0,0022$) y con la presión arterial sistólica PAS ($\rho_{spearman} = 0,2992, valor p = 0,0192$). Las gráficas correspondientes a las correlaciones del tercer trimestre se muestran a continuación (Graficas 12, 13 y 14).

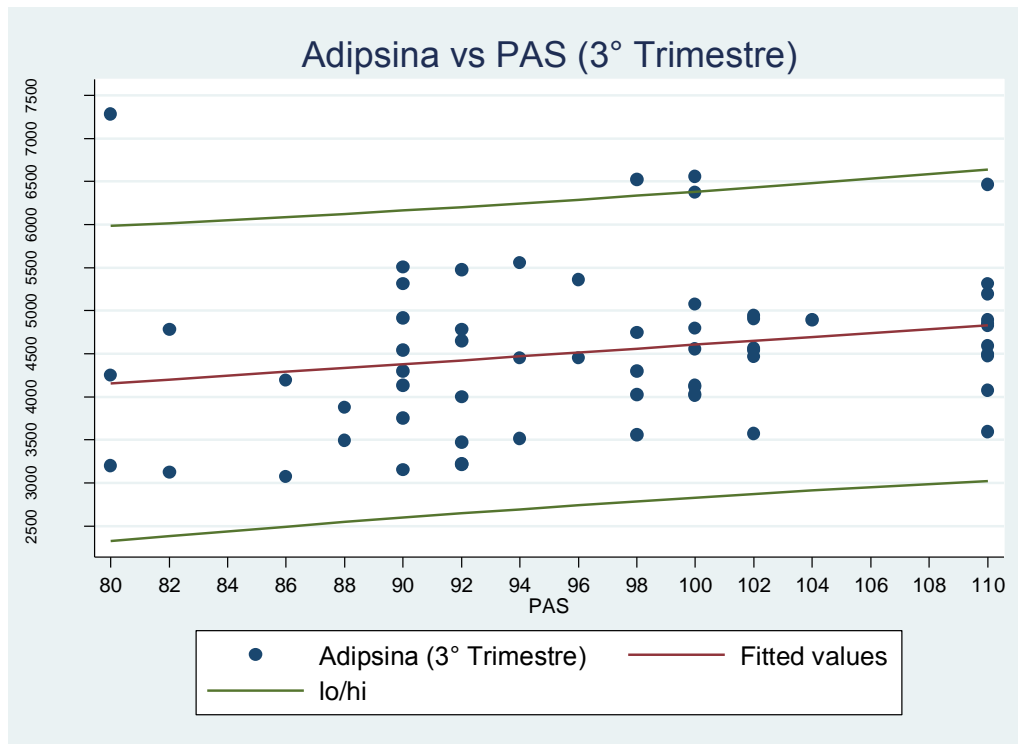
Grafica 12: Adipsina vs Peso (3° Trimestre, Base: 61 pacientes)



Grafica 13: Adipsina vs IMC (3° Trimestre, Base: 61 pacientes)



Grafica 14: Adipsina vs PAS (3° Trimestre, Base: 61 pacientes)



7.4 Correlación entre los niveles de adiposina y el consumo de ácido acetil salicílico durante la gestación

5 paciente en el grupo de gestantes sanas consumieron ácido acetil salicílico en el grupo de gestantes sanas y una en el de gestantes con preeclampsia.

Se indagó sobre la existencia de correlación entre los niveles de adiposina y el consumo de aspirina por lo que se usó para estos fines un coeficiente de correlación biserial puntal con el fin de cuantificar dicha correlación, sin embargo, esta no fue significativa ($r_{bp} = 0,0605, valor p = 0,6433$).

8 Discusión

El presente estudio se midió el comportamiento de la adiposina en gestantes sanas y con preeclampsia, lo cual hasta el momento de iniciar la recolección de pacientes no se había medido antes.

Al ver el comportamiento de la adiposina en las gestantes sin preeclampsia observamos una disminución significativa de la misma durante los 3 trimestres de la gestación en comparación con las pacientes no gestantes y una elevación significativa en el posparto, lo que podríamos correlacionar con una activación a la baja de la vía alterna del complemento y así proteger al sistema feto-placentario de la injuria inflamatoria. Esta disminución es mayor en el segundo trimestre de la gestación, lo que se podría correlacionar con que en este trimestre ocurre la segunda migración del trofoblasto y la paciente es más vulnerable a la aparición de preeclampsia, por lo tanto en el segundo trimestre el sistema del complemento se mantendría aún más inactivo. En el posparto los niveles de adiposina aumentan con respecto a las gestantes normales y a las no gestantes, esto se podría explicar porque termina la quiescencia en que se mantenía el complemento durante la gestación y porque el posparto es un estado pro inflamatorio por sí mismo.

En las pacientes no gestantes, en las dos fases del ciclo menstrual no hay diferencias significativas entre los valores de adiposina.

En un estudio anterior²⁸ se había descrito el comportamiento de la adiposina en las placentas y en los descendientes de pacientes gestantes obesas en comparación con las no obesas encontrando elevación de la molécula en los hijos de las primeras correlacionando estos valores directamente con el índice de masa corporal. En el presente trabajo se encontró relación estadísticamente significativa y directamente proporcional entre los valores de adiposina, el peso y el índice de masa corporal en primer trimestre en gestantes preeclámpticas y en primer y tercer trimestre en gestantes sanas, por lo que se infiere que el adipocito juega un papel importante en el metabolismo de la adiposina y que los niveles elevados de esta, relacionados con el aumento del índice de masa corporal podrían considerarse un factor de riesgo para el desarrollo de preeclampsia.

El presente estudio también evaluó la relación de los niveles de adiposina con la glicemia encontrando resultados significativos e inversamente proporcionales, lo que explicaría un papel importante de la adiposina en la regulación de la producción de insulina por las células beta del páncreas, en un estudio realizado en el año 2014 ³² se encontró niveles disminuidos de adiposina en modelos animales con deficiencia de producción de insulina y el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y así mismo el aumento de la secreción de insulina al realizar la reposición con adiposina.

Se encontraron también relaciones significativas y directamente proporcionales con otras variables, LDL en preeclámpticas en tercer trimestre y presión arterial sistólica en las sanas en tercer trimestre, sin significancia clínica apreciable.

Al analizar la relación de los niveles de adiposina en cada trimestre de la gestación en las pacientes gestantes sanas versus las pacientes con preeclampsia se encontró una diferencia en el tercer trimestre pero esta no fue significativa, en los otros 2 trimestres no hubo diferencias. En un estudio publicado en el año 2014 ³³ se hizo una medición similar de adiposina en 13 pacientes no gestantes, 34 gestantes sanas y 68 con preeclampsia encontrando diferencias no estadísticamente significativas en los valores de adiposina séricos entre los grupos de gestantes y no gestantes. Por otro lado los autores de dicho estudio mediante una prueba rápida Elisa midieron la adiposina en orina y la correlacionaron con el desarrollo o no de preeclampsia, encontrando una sensibilidad, de la relación adiposina urinaria/creatinina > 15 , de 90.3% y una especificidad de 77.8% y esto sumado a la presión arterial diastólica mayor a 90 mm Hg tuvo una sensibilidad del 90.3% y especificidad del 100%, encontrando que la adiposina urinaria en prueba rápida combinada con otras variables se puede convertir en un buen marcador de predicción para preeclampsia.

9 Conclusiones

La adiposina disminuye en la gestación normal en comparación con no gestantes.

Los valores de adiposina presentan variación durante la gestación en segundo trimestre, donde disminuyen significativamente, y en posparto donde aumentan de forma significativa.

La adiposina en preeclámpticas en tercer trimestre aumenta con respecto a las sanas, sin significancia estadística; en los otros trimestres no hay diferencia, en este caso la adiposina sérica no sería útil para la predicción de preeclampsia, sin embargo este resultado debería ser validado en estudios con mayor número de pacientes. O podría practicarse más estudios en otros fluidos corporales como la orina en donde ha mostrado resultados favorables.

La adiposina se correlaciona con otras variables metabólicas significativamente, lo que nos indica un papel relevante de esta molécula en la homeostasis metabólica e inmunológica en el ser humano y podría jugar un papel importante en posibles tratamientos de patologías relacionadas.

Por último en este estudio se evaluaron más moléculas durante la gestación, como el perfil lipídico o el índice HOMA, lo que podría contribuir a la realización de más estudios con las pacientes ya recolectadas.

10 Bibliografía

1. Organización mundial de la salud Mortalidad materna Nota descriptiva N°348 Mayo de 2012 disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs348/es/>.
2. Análisis de Situación de Salud según regiones Colombia ministerio de salud y protección social dirección de epidemiología y demografía grupo asís 2013 pág. 45 49
3. Vargas VM, Acosta G, Moreno MA, La preeclampsia un problema de salud pública mundial rev chil obstet ginecol 2012; 77(6): 471 – 476
4. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2011; 25:391.
5. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Semin Perinatol 2009; 33:130.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122:1122.
7. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ 2005; 330:565.
8. Lain KY, Roberts JM. Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. JAMA 2002; 287:3183.
9. Parra MO, Angel E, Editores, Obstetricia integral. Siglo XXI. Tomo II, Trastornos Hipertensivos Del Embarazo, Alejandro Antonio Bautista Charry. 2010 <http://www.bdigital.unal.edu.co/2795/12/9789584476180.10.pdf>
10. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. Hypertension 2005; 46:1077.
11. Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy. NICE Clinical Guideline.
12. Duley L, Matar HE, Almerie MQ, Hall DR. Alternative magnesium sulphate regimens for women with pre-eclampsia and eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2010; CD007388.
13. Guías de Práctica Clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio 2013 - Guías No. 11-15 Centro Nacional de Investigación en Evidencia y Tecnologías en Salud CINETS, Ministerio de salud y protección social. Pág. 268 disponible en

<http://gpc.minsalud.gov.co/guias/Pages/Gu%C3%ADa-para-complicaciones-en-embarazo.aspx>

14. Lillegard KE, Johnson AC, Lojovich SJ, Bauer AJ, Marsh HC, Gilbert JS, Regal JF. Complement activation is critical for placental ischemia-induced hypertension in the rat. *Mol Immunol*. 2013 Nov; 56(1-2):91-7.
15. Denny KJ, Coulthard LG, Finnell RH, Callaway LK, Taylor SM, Woodruff TM. Elevated complement factor C5a in maternal and umbilical cord plasma in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2013 Apr; 97(2):211-6.
16. Derzsy Z, Prohászka Z, Rigó J Jr, Füst G, Molvarec A. Activation of the complement system in normal pregnancy and preeclampsia. *Mol Immunol*. 2010 Apr; 47(7-8):1500-6.
17. Takahashi M. Studies on relationship between complement and blood coagulation system in toxemia of pregnancy, *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 1982 Mar; 34(3):341-50.
18. Schena FP, Manno C, Selvaggi L, Loverro G, Bettocchi S, Bonomo L. Behaviour of immune complexes and the complement system in normal pregnancy and pre-eclampsia. *J Clin Lab Immunol*. 1982 Jan; 7(1):21-6.
19. Hoffman MC¹, Rumer KK, Kramer A, Lynch AM, Winn VD. Maternal and fetal alternative complement pathway activation in early severe preeclampsia *Am J Reprod Immunol*. 2014 Jan; 71(1):55-60.
20. Wang W, Irani RA, Zhang Y, Ramin SM, Blackwell SC, Tao L, Kellems RE, Xia Y. Autoantibody-mediated complement C3a receptor activation contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Hypertension*. 2012 Sep; 60(3):712-21.
21. Singh J, Ahmed A, Girardi G. Role of complement component C1q in the onset of preeclampsia in mice. *Hypertension*. 2011 Oct; 58(4):716-24.
22. Lynch AM, Murphy JR, Gibbs RS, Levine RJ, Giclas PC, Salmon JE, Holers VM. The interrelationship of complement-activation fragments and angiogenesis-related factors in early pregnancy and their association with pre-eclampsia. *BJOG*. 2010 Mar; 117(4):456-62.
23. Lynch AM, Murphy JR, Byers T, Gibbs RS, Neville MC, Giclas PC, Salmon JE, Holers VM. Alternative complement pathway activation fragment Bb in early pregnancy as a predictor of preeclampsia *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Apr; 198(4):385.e1-9.
24. Burwick RM, Fichorova RN, Dawood HY, Yamamoto HS, Feinberg BB. Urinary excretion of C5b-9 in severe preeclampsia: tipping the balance of complement activation in pregnancy. *Hypertension*. 2013 Dec; 62(6):1040-5.

25. Burwick RM, Feinberg BB. Eculizumab for the treatment of preeclampsia/HELLP syndrome. *Placenta*. 2013 Feb; 34(2):201-3.
26. Volanakis JE, Sthanam VL. Complement factor D, a novel serine protease. *Protein Sci* 1996; 5:553-564.
27. Takeshita A., Kondo T., Okada T., Kusakabe KT, Elevation of adipsin, a complement activating factor, in the mouse placenta during spontaneous abortion, *J Reprod Dev* 2010; 56:5 508-514
28. Sivakumar K, Bari MF, Adaikalakoteswari A, Guller S, Weickert MO, et al. Elevated Fetal Adipsin/Acylation-Stimulating Protein (ASP) in Obese Pregnancy: Novel Placental Secretion via Hofbauer Cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(10):4113-22
29. Hanneke C. K, Heleen Van Velzen-Blad, H. P. T. Van Helden, Functional deficiency of complement factor D in a monozygous twin, *Clin. Exp. Immunol.* (1984) 58, 724-730.
30. Napolitano A, Lowell BB, Damm D, ET al. Concentrations of adipsin in blood and rates of adipsin secretion by adipose tissue in humans with normal, elevated and diminished adipose tissue mass. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994 Apr; 18(4):213-8.
31. Kenneth J. Katschke, Jr, Ping Wu, Rajkumar Ganesan, et al Inhibiting Alternative Pathway Complement Activation by Targeting the Factor D Exosite, *The Journal Of Biological Chemistry* Vol. 287, No. 16, Pp. 12886–12892, April 13, 2012
32. James C. Lo, Sanda Ljubicic, Barbara Leibiger, Adipsin Is an Adipokine that Improves B cell Function in Diabetes *Cell* 158, 41–53, July 3, 2014
33. Tao Wang, Rong Zhou, Linbo Gao, Elevation of Urinary Adipsin in Preeclampsia Correlation With Urine Protein Concentration and the Potential Use for a Rapid Diagnostic Test, *Hypertension*. 2014;64:846-851
34. Bruce B. F, Richard M. J, Samuel C. m, Deborah J. Low Erythrocyte Complement Receptor Type 1 (CR1, CD35) Expression in Preeclamptic Gestations, *American Journal of Reproductive Immunology* 54 (2005) 352–357
35. Ratana Lim a,b, Martha Lappas, Decreased expression of complement 3a receptor (C3aR) in human placentas from severe preeclamptic pregnancies, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 165 (2012) 194–198
36. Anne M. Lynch,; Robert H. Eckel, MD; James R. Murphy, et al, Prepregnancy obesity and complement system activation in early pregnancy and the

subsequent development of preeclampsia, American Journal of Obstetrics & Gynecology MAY 2012

37. Eleazar Soto, Roberto Romero, Karina Richani, Preeclampsia and pregnancies with small-for-gestational age neonates have different profiles of complement split products, The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, July 2010; 23(7): 646–657
38. Xiaoping Qing, Patricia B. Redecha, Melissa A. Burmeister, Targeted inhibition of complement activation prevents features of preeclampsia in mice, Kidney International (2011) 79, 331–339
39. Salmon JE, Heuser C, Triebwasser M, Liszewski MK, Kavanagh D, et al. (2011) Mutations in Complement Regulatory Proteins Predispose to Preeclampsia: A Genetic Analysis of the PROMISSE Cohort. PLoS Med 8(3):

A. Anexo: Consentimiento Informado

VALOR DE BIOMARCADORES SÉRICOS EN LA PREDICCIÓN DEL DESENLACE MATERNO-PERINATAL DE LA GESTANTE Y SU EVOLUCIÓN A SEIS MESES

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Apreciada gestante:

En esta institución se adelanta un estudio para conocer si algunas substancias descubiertas recientemente en la sangre se asocian con buen pronóstico de la gestación y si las alteraciones de sus niveles pueden ayudar a diagnosticar tempranamente o a predecir la aparición de complicaciones del embarazo como la diabetes y la pre-eclampsia. Por esta razón queremos solicitar su participación en el estudio. Su participación es completamente voluntaria; Ud. puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto afecte su cuidado durante la gestación, el parto o el período postparto. En este caso recibirá el tratamiento usual y se le harán los exámenes de laboratorio que usualmente se realizan durante el embarazo. Durante el estudio podrá plantear preguntas adicionales para aclarar las dudas. Además, las muestras obtenidas en el estudio podrían ser empleadas a futuro en estudios similares aprobados por el comité de ética de la institución.

Si decide participar, deberá tomarse, además de los exámenes rutinarios que forman parte del control prenatal, cinco muestras de sangre adicionales (una en cada trimestre del embarazo, otra a los 3 meses del parto y otra a los 6 meses del parto). Se tomarán 10 mL de sangre en cada una de las tomas. Exámenes como la ecografía, que forman parte del cuidado estándar durante la gestación, se le practicarán independientemente de que participe o no en el estudio. Las molestias que Usted puede experimentar son pocas. Algunas mujeres pueden presentar irritación, alergia, dolor o formación de hematomas en el sitio de toma de sangre.

Si Ud. acepta participar, los exámenes de sangre del estudio no tendrán ningún costo. Usted y su médico tratante podrán conocer sus resultados de los exámenes y tener una explicación sobre los mismos con los especialistas en obstetricia y ginecología que forman parte del grupo investigador. Algunos de estos exámenes son muy importantes para saber sobre su salud general durante el embarazo. No se ofrecerá ninguna compensación monetaria. La información recolectada se utilizará exclusivamente para los propósitos del estudio y será mantenida en forma confidencial. Los resultados se publicarán en revistas científicas como datos agrupados y no individuales. En estas publicaciones no se incluyen los nombres de los pacientes.

Al firmar este consentimiento reconoce que ha entendido las condiciones y objetivos del estudio, está satisfecha con la información brindada por el médico tratante quien lo ha hecho en un lenguaje claro y sencillo, se le dio la oportunidad de resolver las dudas y comprende el alcance, beneficios y riesgos que conlleva su participación.

Nombre: _____

Firma: _____

Cédula: _____

Ciudad y fecha _____

Testigo: _____

Cedula: _____

El coordinador del estudio en esta institución es la (el) Dra. (Dr.): _____ con quien Ud. se puede poner en contacto en el teléfono: _____.

B. Anexo: Formulario de Recolección de datos

DATOS PERSONALES		
Institución	recepción	paciente:
Código asignado: _____	Fecha de diligenciamiento: _____	
Nombre: _____		
	Teléfono 1	Teléfono 2
Documento de identificación: _____	_____	_____
Fecha de nacimiento _____	Edad _____	
Celular: _____		Dirección: _____
	Barrio: _____	
Localidad: _____		
Email: _____		
Ocupación: _____		
Estado civil: casada: _____ soltera: _____ Unión libre: _____ Viuda: _____ Separada _____		
Cabeza de familia: Si _____ No _____ Número de hijos: _____		
Vive con: Compañero _____ Hijos _____ Padre _____ Madre _____ Madrastra/padrastro _____		
Hermanos _____		
Abuelos _____ Tíos _____ Primos _____ Otros _____ ¿Quién? _____		
Recibe apoyo del compañero: si: _____ No _____		
Si recibe apoyo: es afectivo: _____ económico: _____ ambos: _____		
Recibe apoyo de su familia: si: _____ No _____		
Si recibe apoyo: es afectivo: _____ económico: _____ ambos: _____		
Afiliación a S.G.S.S.S.S.: Salud _____ Pensiones _____ ARL _____ Ninguno _____		
Régimen de salud: Subsidiado _____ contributivo _____ vinculado: _____		
Especial: _____		
Nombre de la EPS _____		
Nivel socioeconómico: _____ (de 1 a 6)		
Escolaridad: Primaria: _____ Secundaria: _____ Técnico: _____ Tecnólogo: _____		
Profesional: _____ Ninguna _____ Otro _____		
Años de estudio: _____ Lee y Escribe: Si: _____ No: _____		
Condición/situación de vulnerabilidad: Desplazamiento _____ Habitabilidad en calle _____		
Discapacidad _____		

ANTECEDENTES

Hipertensión arterial previa: si: _____ No: _____
Hipertensión en el embarazo anterior: si: _____ No _____ No aplica: _____
Hipertensión en su familia: si _____ No: _____
Diabetes gestacional en gestación previa: sí _____ No _____ No aplica: _____
Diabetes en su familia: si _____ No: _____
Gestaciones: _____ Partos: _____ Cesáreas: _____ Abortos: _____ Ectópicos: _____
vivos: _____

EMBARAZO ACTUAL

PRIMER TRIMESTRE: Semana 11 - 13:

Fecha: _____
Fecha de última menstruación: _____ Edad gestacional por FUR: semanas ____ días ____
Fecha primera ecografía: _____ Edad gestacional por Eco temprana: semanas ____ días

Peso pre-gestacional: _____ Talla: _____ Índice de masa corporal: _____
Peso actual: _____ Clasificación Roza – Mardones: _____ Índice de masa corporal: _____
Presión Arterial: PAS _____ PAD: _____ PAM _____
Perímetro de la cintura _____ Perímetro de la cadera: _____ Índice cintura/cadera: _____
Ecografía Fecha: _____ Normal: _____ Anormal _____
Hallazgos anormales: _____

DOPPLER DE ARTERIAS UTERINAS:

Arteria uterina derecha: Normal Si: _____ No: _____ Fecha _____ Índice de pulsatilidad : _____
Arteria uterina izquierda: : Normal Si: _____ No: _____ Índice de pulsatilidad : _____
IP promedio: _____ NOTCH: _____ Edad gestacional _____

Observaciones _____

LABORATORIO **FECHA:** _____

Glucemia _____ mg/dl Insulina: _____ mUI/ml HOMA-IR: _____

Colesterol Total _____ mg/dl HDL: _____ mg/dl LDL _____ mg/dl

VLDL: _____ mg/dl Triglicéridos: _____ mg/dl PCR _____ mg/L

Adipocitoquinas (en ug/ml):

Leptina: _____ Adiponectina: _____ Visfatina _____

Vaspina: _____ Chemerin: _____ Adipsina _____

Marcadores angiogénicos y antiangiogénicos (en ug/ml):

Factor de crecimiento Placentario (PIGF) _____ Endoglina _____

SFlt-1 _____ VEGF _____ PAPP-A _____

SEGUNDO TRIMESTRE : SEMANA 24 - 26

Fecha: _____

Edad gestacional por FUR: semanas ____ días ____ EG por Eco temprana: semanas ____ días

Peso: _____ Clasificación Roza – Mardones: _____ Índice de masa corporal: _____

Presión Arterial: PAS _____ PAD: _____ PAM _____

Ecografía Fecha: _____ Normal: _____ Anormal _____

Hallazgos anormales: _____

LABORATORIO **FECHA:** _____

Glucemia _____ mg/dl Insulina: _____ mUI/ml HOMA-IR: _____

Colesterol Total _____ mg/dl HDL: _____ mg/dl LDL _____ mg/dl

VLDL: _____ mg/dl Triglicéridos: _____ mg/dl PCR _____ mg/L

Adipocitoquinas (en ug/ml):

Leptina: _____ Adiponectina: _____ Visfatina _____

Vaspina: _____ Chemerin: _____ Adipsina _____

Marcadores angiogénicos y antiangiogenicos (en ug/ml):

Factor de crecimiento Placentario (PIGF) _____ Endogлина _____

SFlt-1 _____ VEGF _____ PAPP-A _____

TERCER TRIMESTRE: SEMANA 34-36

Fecha: _____

Edad gestacional por FUR: semanas _____ días _____ EG por Eco temprana: semanas _____ días _____

Peso: _____ Clasificación Roza - Mardones: _____ Índice de masa corporal: _____

Presión Arterial: PAS _____ PAD: _____ PAM _____

LABORATORIO

FECHA:

Glucemia _____ mg/dl Insulina: _____ mUI/ml HOMA-IR: _____

Colesterol Total _____ mg/dl HDL: _____ mg/dl LDL _____ mg/dl

VLDL: _____ mg/dl Triglicéridos: _____ mg/dl PCR _____ mg/L

Adipocitoquinas (en ug/ml):

Leptina: _____ Adiponectina: _____ Visfatina _____

Vaspina: _____ Chemerin: _____ Adipsina _____

Marcadores angiogénicos y antiangiogenicos (en ug/ml):

Factor de crecimiento Placentario (PIGF) _____ Endogлина _____

SFlt-1 _____ VEGF _____ PAPP-A _____

CONTROL PARTO

Fecha de parto: _____ Edad gestacional por FUR: semanas _____ días _____

EG por Eco temprana: semanas _____ días _____

Presión Arterial: PAS _____ PAD: _____ PAM _____

Desenlace Materno:

Vía del parto: vaginal _____ Cesárea: _____

Aborto: si: _____ No: _____ semanas: _____

Pre-eclampsia: si _____ No _____ Eclampsia: sí _____ No _____

Si preeclampsia marque x, si hipertensión más:

Proteinuria:

_____ mg en orina de 24 horas

_____ mg/dL en orina ocasional

_____ cruces en tira reactiva

Creatinina: _____ mg/dL TGO: _____ mg/dL TGP: _____ mg/dL

Recuento de plaquetas: _____ mm³ trombocitopenia: _____ LDH: _____ mg/dL

Otro órgano blanco: _____ cual: _____

Diabetes Gestacional: Si _____ No: _____

Si la respuesta es sí registre PTOG de dx.: basal _____ 1 hora _____ 2 horas: _____ 3 horas: _____

Otra patología materna: Si _____ No _____. Cuál: _____

Desenlace recién Nacido

Apgar al nacimiento: _____ al minuto _____ a los 5 minutos: _____ a los 10 minutos _____

Peso del recién nacido _____ g. Talla: _____ cm

Peso para edad gestacional: Adecuado _____ Bajo _____ Alto: _____

Síndrome de dificultad respiratoria: Si _____ No: _____

Ingreso a UCI: Si: _____ No _____ Razón: _____

CONTROL POSPARTO

CONTROL TRES MESES

Fecha: _____
Peso: _____ Índice de masa corporal: _____
Presión Arterial: PAS _____ PAD: _____ PAM _____
Perímetro de la cintura _____ Perímetro de la cadera: _____ Índice cintura/cadera: _____
Síndrome metabólico: Si _____ No: _____
Lactancia materna exclusiva: Si _____ No: _____
LABORATORIO FECHA: _____
Glucemia _____ mg/dl Insulina: _____ mUI/ml HOMA-IR: _____
Colesterol Total _____ mg/dl HDL: _____ mg/dl LDL _____ mg/dl
VLDL: _____ mg/dl Triglicéridos: _____ mg/dl PCR _____ mg/L
Adipocitoquinas (en ug/ml):
Leptina: _____ Adiponectina: _____ Visfatina _____
Vaspina: _____ Chemerin: _____ Adipsina _____
Marcadores angiogénicos y antiangiogénicos (en ug/ml):
Factor de crecimiento Placentario (PIGF) _____ Endoglina _____
SFlt-1 _____ VEGF _____ PAPP-A _____

CONTROL SEIS MESES

Fecha: _____
Peso: _____ Índice de masa corporal: _____

CONTROL SEIS MESES

Presión Arterial: PAS _____ PAD: _____ PAM _____
Perímetro de la cintura _____ Perímetro de la cadera: _____ índice cintura/cadera: _____
Síndrome metabólico: Si _____ No: _____
Lactancia materna exclusiva: Si _____ No: _____
LABORATORIO FECHA: _____
Glucemia _____ mg/dl Insulina: _____ mUI/ml HOMA-IR: _____
Colesterol Total _____ mg/dl HDL: _____ mg/dl LDL _____ mg/dl
VLDL: _____ mg/dl Triglicéridos: _____ mg/dl PCR _____ mg/L
Adipocitoquinas (en ug/ml):
Leptina: _____ Adiponectina: _____ Visfatina _____
Vaspina: _____ Chemerin: _____
Marcadores angiogénicos y antiangiogénicos (en ug/ml):
Factor de crecimiento Placentario (PIGF) _____ Endoglina _____
SFlt-1 _____ VEGF _____ PAPP-A _____

C.Anexo: Aval Comité de Ética Universidad



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
Sede Bogotá
FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA

ACTA DE EVALUACIÓN

CE – 153

ACTA DE EVALUACIÓN: No. 17

Fecha: 13 de octubre de 2011

Nombre completo del proyecto: "VALOR DE BIOMARCADORES SÉRICOS EN LA PREDICCIÓN DEL DESENLACE MATERNOPERINATAL DE LA GESTANTE Y SU EVOLUCIÓN A SEIS MESES"

Versión número: 01 revisada:

Sometido por: El doctor Ariel Parra

Departamento: Ciencias Fisiológicas

Fecha en que fue sometido a consideración del comité: 12 10 de 2011.

El COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE MEDICINA. Se constituyó mediante la Resolución 152, (Acta No. 43 del 5 de diciembre de 1996 actualizado mediante resolución 008 (acta 03 de 27 de enero de 2011), de Consejo de Facultad el Comité de Ética de Investigación, el cual está regido por la Resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia que estableció las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud; los principios de la Asamblea Médica Mundial expuestos en su Declaración de Helsinki de 1964, última revisión del año 2000; y el código de regulaciones federales, título 45, parte 46, para la protección de los sujetos humanos, del departamento de salud y servicios humanos de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos (Junio 18 de 1991).

El Comité de Ética de la facultad de Medicina certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto:

- a. Carta de presentación del proyecto generada por la unidad básica o el departamento.
- b. Copia de la evaluación de los jurados o pares académicos que evaluaron y aprobaron el trabajo
- c. Copia del proyecto completo de investigación,
- d. Dos resúmenes ejecutivos
- e. Dos copias del consentimiento informado (en español y cuando la investigación lo amerite).
- f. Hojas de vida resumidas de los investigadores y coinvestigadores del proyecto
- g. Consideraciones éticas según resolución 8430 Ministerio de Salud.
- h. Resultados de evaluación por otros comités (si aplica)

ciencia y tecnología para el país

Camera 30 No. 45 03 FACULTAD DE MEDICINA, Edificio 471
Teléfono: Conmutador: 57 (1) 3165000 Ext. 15167
Bogotá, Colombia, Sur América

D. Anexo: Aval Comité de Ética Hospital Engativá

