

1121736

2 ej.

RECEBIDO
SECRETARIA DE SALUD
17 FEB 1998



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

“PRESENCIA DE ANTICUERPOS TIROIDEOS
ANTIPEROXIDASA Y ANTITIROGLOBULINA EN EL
PUERPERIO INMEDIATO EN PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE
Y DIABETES MELLITUS GESTACIONAL”

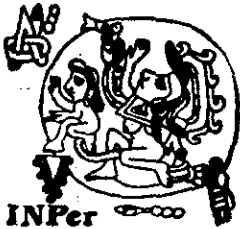
Cartelazo
DR. ERNESIO CASVELAZO MORALES
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. SAMUEL KARCHMER
PROFESOR TITULAR

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN GINECOLOGIA Y
O B S T E T R I C I A
P R E S E N T A
DR. ALEXIS CHONG LIAO LO

TUTOR: DR. ADALBERTO PARRA COVARRUBIAS.

265959



INPer

MEXICO, D. F.,

FEBRERO DE 1998.

[Handwritten signatures]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

Un gran reconocimiento y agradecimiento al Dr. CARLOS ORTEGA GONZALEZ por su paciencia y colaboración activa en la realización de este trabajo.

A la Dra. IRMA CORIA SOTO por su asesoría en los análisis estadísticos.

El autor agradece sinceramente la colaboración de la QFB ROCIO HIDALGO y de la QFB NORMA CARIÑO en el análisis de las muestras de suero para las determinaciones de hormonas tiroideas y de los anticuerpos antitiroideos. Igualmente, agradece la participación del Dr. ANTONIO ESPINOSA DE LOS MONTEROS SANCHEZ en el análisis de los datos y en la preparación del material gráfico de esta tesis.

DEDICATORIAS

***A MI MADRE, A MI PADRE , A MIS HERMANAS, A MI HIJO Y A
MI QUERIDA ESPOSA***

AL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

I N D I C E

	PÁGINA
INTRODUCCION	1
MARCO TEORICO	5
JUSTIFICACION	17
OBJETIVOS	19
HIPOTESIS	19
MATERIAL Y METODOS	20
RESULTADOS	23
DISCUSION	31
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFIA	36

INTRODUCCION

Durante el embarazo normal en el humano, existe un cuadro *muy* claro de mejoría clínica en muchas enfermedades de origen autoinmune (1). Esto, aunado al hecho de que el organismo materno no manifiesta un proceso de rechazo del feto (que presenta o comparte aloantígenos con el padre), ha llevado a pensar en la posibilidad de que durante el proceso de la gestación existe un estado de inmunosupresión o de tolerancia inmunológica. Si bien, se sucita una serie de cambios en el medio hormonal (lo cual pudiera ser la causa de los cambios en el sistema inmunológico materno), también existen mecanismos inmunes de origen placentario, que previenen el rechazo del feto. Los mecanismos precisos involucrados en este fenómeno inmunológico, no son del todo claros; sin embargo, sus efectos están bien demostrados en enfermedades tales como la artritis reumatoide y el asma bronquial, que experimentan una clara mejoría durante el embarazo. Con la resolución del embarazo y por causas tampoco bien establecidas, se presenta un fenómeno de "reactivación" en la respuesta inmune, lo cual resulta en un empeoramiento de muchas enfermedades autoinmunes durante el período del postparto.

Las alteraciones tiroideas son comunes durante la edad reproductiva de la mujer de tal manera que, la anormalidad en el funcionamiento de la glándula tiroides puede afectar la capacidad de una mujer para embarazarse o afectar el curso normal de un embarazo o la salud fetal, o bien, la condición de ambos, madre y neonato, en el puerperio. Durante el embarazo hay una serie de cambios y ajustes en la morfología y fisiología de la glándula tiroides: existe un aumento en su volumen (que puede hacerse evidente por palpación), hay

hiperplasia del tejido glandular con aumento de la vascularización, aumento de las concentraciones séricas de T4 y T3 totales (pero con normalidad de las fracciones libres), como consecuencia del incremento de los niveles de las proteínas fijadoras de tiroxina del plasma y, finalmente, una disminución en la disponibilidad del yodo como consecuencia de un incremento de la depuración renal del mismo y pérdidas hacia el complejo fetoplacentario, resultando en un estado de deficiencia relativa de yodo.

La diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) se considera como una condición autoinmune y en la sangre de pacientes con DMID se han encontrado múltiples autoanticuerpos con una frecuencia significativamente mayor que en la población general sana. Entre dichos anticuerpos, se han identificado los anticuerpos tiroideos antiperoxidasa o antimicrosomal (AcTPO) y antitiroglobulina (AcTg).

Entre las enfermedades inmunológicas, la enfermedad tiroidea autoinmune (entre otras, la tiroiditis linfocítica postparto) es la más frecuente en mujeres en edad reproductiva, si el diagnóstico se basa en la presencia de autoanticuerpos tiroideos, los cuales se encuentran aproximadamente en el 5% de todas las mujeres en algún momento durante los 12 meses posteriores al parto (2). En este sentido, las pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) tienen una mayor probabilidad (aproximadamente el 20%) de presentar enfermedad tiroidea autoinmune, la cual resulta en índices anormalmente altos de hipo e hipertiroidismo (3,4). La coexistencia de enfermedad tiroidea autoinmune, ya sea enfermedad de Graves o tiroiditis de Hashimoto, en pacientes con DMID, se ha reportado que varía entre un 3 y un 11% de los casos (3-6), mientras que la presencia de autoanticuerpos tiroideos en estas mismas pacientes oscila entre un 6 y un 32% de los casos (7-9).

En un estudio reciente sobre análisis genético en familias con uno o dos miembros con DMID, se encontró que el 40% de ellas, tenían por lo menos un miembro con una enfermedad tiroidea autoinmune. Además, 55 de los 896 miembros diabéticos de estas familias (6%), tenían alguna enfermedad tiroidea autoinmune (10). Esta incidencia del 6%, es treinta veces mayor que la incidencia de enfermedad tiroidea autoinmune en la población general (frecuencia inferior al 0.2% tanto para la tiroiditis de Hashimoto como para la enfermedad de Graves) (11).

No se conoce con exactitud la causa de la frecuente asociación entre DMID y enfermedad tiroidea autoinmune. Se ha propuesto una causa genética, tomando en consideración la relación de la DMID con los antígenos de histocompatibilidad DR3 y DR4 (11,12) y la asociación de tiroiditis de Hashimoto con DR4 y de la enfermedad de Graves con DR3 (13). Sin embargo, se requiere de mayores estudios para entender la interrelación de los mecanismos genéticos y ambientales con el inicio de las enfermedades autoinmunes.

Las pacientes no embarazadas con DMID tienen una alta frecuencia de anticuerpos tiroideos circulantes y un 5 a 8% de ellas, tienen hipotiroidismo clínico. Sin embargo, en un estudio reciente en pacientes con DMID, que habían permanecido eutiroides durante el embarazo se encontró una incidencia de 25% de tiroiditis postparto; esta incidencia fue tres veces mayor que en los casos controles (8.8%) (14). Aún más, en el mismo estudio los autores mencionan que en las pacientes con DMID se puede encontrar una positividad para autoanticuerpos tiroideos hasta en un 57% de ellas, durante los primeros tres meses postparto. Esto se debe a una mayor reactivación o aparición de anticuerpos en el puerperio (14).

Por otra parte, otros autores encontraron que los AcTg y AcTPO, pueden estar presentes desde el primer trimestre del embarazo, con una frecuencia del 19.6% en mujeres sanas, representando un factor de riesgo independiente de cualquier otra complicación durante el embarazo (15). En este mismo estudio, el 17% de las pacientes estudiadas y que tenían anticuerpos tiroideos positivos, abortaron, en comparación con un 8.4 % de las pacientes con anticuerpos tiroideos negativos (15).

Hasta la fecha, no existen estudios en los cuales se hayan investigado la presencia de anticuerpos tiroideos (AcTg y AcTPO) en pacientes con diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) o diabetes mellitus gestacional (DMG) al momento del parto y en el postparto inmediato y tardío y, por lo mismo, se desconoce si la frecuencia de presentación de los mismos es igual en estas entidades en comparación con la población general sana o con las pacientes con DMID.

El propósito de este estudio es determinar la presencia cuantitativa de AcTg y AcTPO, así como su posible correlación con las concentraciones séricas de triyodotironina total (T3T), tiroxina libre (T4T) y hormona estimulante del tiroides o tirotrópina (TSH) en pacientes con DMNID y DMG, al momento del parto, evaluando si existe diferencia intergrupos, así como con un grupo de mujeres clínicamente sanas. Asimismo, si la presencia materna de estos anticuerpos en el momento del parto está asociada o no con la presencia de dichos anticuerpos en el neonato y/o disfunción tiroidea del neonato.

MARCO TEORICO

El desarrollo espontáneo de anticuerpos a componentes antigénicos de la glándula tiroidea es un hallazgo bien establecido de la enfermedad tiroidea *autoinmune*. Desde 1956 en que se describió la presencia de anticuerpos contra tiroglobulina en el suero de pacientes con tiroiditis de Hashimoto (16), muchos otros anticuerpos han sido identificados posteriormente, mediante diversos métodos de ensayo que, de igual manera, han proliferado (17).

Generalmente se acepta que el antígeno microsomal es una lipoproteína citoplásmica asociada con la membrana del retículo endoplásmico liso, que también está expresado en la superficie externa de las células tiroideas humanas en cultivos primarios, habiéndose demostrado que el antígeno de superficie microsomal está localizado en el borde apical de la célula folicular tiroidea. A pesar del gran esfuerzo hecho por determinar la naturaleza del antígeno microsomal tiroideo, su composición molecular aún sigue en estudio (18), no obstante, ahora se sabe que la peroxidasa constituye el mayor componente del antígeno microsomal tiroideo y que es por esta vía, que las células apicales adquieren la peroxidasa.

El antígeno microsomal es una proteína de 107 kDa, el cual es un componente de la membrana de las vesículas exocíticas que contienen la tiroglobulina recién sintetizada y que es transferida a la luz folicular. En este proceso, el material antigénico se fusiona con la membrana de la célula folicular. Así mismo, se ha reportado que el antígeno microsomal citoplásmico también está presente en la superficie de las células tiroideas humanas

mantenidas en cultivos de una sola capa y está involucrado en el efecto citotóxico mediado por complemento del suero, en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (19). Dicho antígeno microsomal está exclusivamente localizado en el borde apical de las microvellosidades de las células foliculares tiroideas encarando el espacio coloide, y los anticuerpos microsomales alcanzan y se combinan con esta superficie tiroidea *in vivo* y pueden, así, jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad tiroidea autoinmune. Así pues, los AcTPO pueden causar daño a la célula tiroidea (19).

Se ha podido demostrar que este antígeno microsomal tiroideo, analizado por Western blot e inmunoprecipitación, puede contener otra subunidad ligada por uniones disulfuro y, la proteína tiene al menos dos epítopes (regiones antigénicas) y por lo mismo, las diferentes pacientes expresan diferentes anticuerpos o bien, hay poblaciones diferentes de anticuerpos contra cada uno de estos epítopes (19).

Los AcTPO pueden ser detectados por fijación de complemento, inmunofluorescencia, hemaglutinación, inmunoensayo y ELISA (enzyme-linked immunoassay), siendo estos dos últimos más sensibles que los primeros. La medición de los anticuerpos microsomales es útil para el diagnóstico de la enfermedad tiroidea autoinmune, como para la predicción de su curso clínico. Sin embargo, la presencia de anticuerpos microsomales en suero no siempre implica destrucción activa de tejido tiroideo. Una explicación de la aparente ausencia de la enfermedad en presencia de anticuerpos microsomales, puede ser la localización del antígeno microsomal, el cual está confinado al borde apical de las células foliculares, lo cual implica que en una glándula no dañada, la TPO puede no ser accesible al anticuerpo. Otra explicación posible es que los anticuerpos pueden no reaccionar con los epítopes patogénicamente importantes del antígeno microsomal. En

este sentido, existen estudios que mencionan la heterogeneidad de los anticuerpos *microsomales* y se han encontrado al menos tres clases de anticuerpos *microsomales* presentes en el suero de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune (20) : anticuerpos dirigidos contra los *antígenos microsomales nativos*, contra los *antígenos desnaturalizados* y contra los *antígenos desnaturalizados* y reducidos. Este estudio fue el primero en mostrar claramente la heterogeneidad de los anticuerpos *microsomales* y sugiere, que los anticuerpos contra los *antígenos microsomales desnaturalizados* o *desnaturalizados* y reducidos pueden estar relacionados con la destrucción de la glándula tiroidea. Los anticuerpos contra los *antígenos microsomales desnaturalizados* o *desnaturalizados* y reducidos se encontraron en pacientes con enfermedad de Hashimoto en un 28.8% y 13.6% y en la enfermedad de Graves, en un 22.4% y 11.2%, respectivamente. El porcentaje de pacientes con enfermedad de Graves y con anticuerpos *microsomales desnaturalizados* y reducidos fue mayor en aquellos que tenían una evolución más prolongada de la enfermedad o en quienes desarrollaron hipotiroidismo después del tratamiento con yodo radioactivo (20,21).

El *antígeno microosomal nativo* puede ser una proteína multímera ligada a un grupo disulfuro, y se piensa que los anticuerpos *microsomales* dañan las células tiroideas, por su unión a las células de superficie del folículo. Así, el resultado de la unión de los anticuerpos a la superficie de la célula puede ser diferente dependiendo del sitio de unión al *antígeno microosomal* o los *epitopes* específicos del *antígeno microosomal* y también puede estar expuesto en la superficie celular, donde los anticuerpos contra ellos pueden tener acceso más fácil. Como ya se mencionó previamente los anticuerpos contra los *antígenos microsomales, desnaturalizados* o *desnaturalizados* y reducidos, se han

relacionado también con la destrucción de la glándula tiroidea. Pacientes no tratadas, con concentraciones elevadas de TSH sérica, tienen una tendencia a una mayor incidencia a una mayor incidencia de anticuerpos hacia los antígenos desnaturalizados y/o desnaturalizados y reducidos (19).

La peroxidasa es una proteína unida a la membrana celular que tiene un grupo heme, el cual juega un papel importante en la biosíntesis de las hormonas tiroideas, ya que ambos catalizan la iodación y la unión de la tiroxina a la tiroglobulina. Se ha observado que la respuesta de anticuerpos a la peroxidasa es heterogénea y que hay al menos dos áreas localizadas en la molécula de la peroxidasa, que son reconocidas por autoanticuerpos en la mayoría de las pacientes con enfermedades tiroideas autoinmunes (22). El reconocimiento de una de las áreas corresponde a los aminoácidos 513-633, que es más común en enfermedad de Hashimoto que en enfermedad de Graves, en tanto que los sueros de pacientes con enfermedad de Hashimoto fueron igualmente semejantes en su reactividad a peroxidasa TPO AA (513-633) y TPO AA(633-933); mientras que en pacientes con enfermedad de Graves la frecuencia de reactividad de TPO AA (633-933) fue tres veces mayor que a TPO AA (513-633) (22).

Los anticuerpos microsomales tiroideos se correlacionan con la infiltración linfocítica de la tiroides (detectada más frecuentemente en pacientes con tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves). Sin embargo, la significancia diagnóstica y patogénica de los anticuerpos microsomales no es clara, ya que algunos estudios han mostrado que la frecuencia en la población general es alrededor de 12% y aún más alta en ancianos. Así mismo, los AcTPO pueden estar asociados a enfermedades virales, o con

otras enfermedades autoinmunes no tiroideas, incluyendo la anemia perniciosa, DMID y miastenia gravis y su presencia, no significa invariablemente una enfermedad tiroidea (23).

Los anticuerpos antitiroglobulina (AcTg) se han relacionado generalmente con la tiroiditis autoinmune; sin embargo, también se han detectado en sujetos normales sin evidencia de enfermedad tiroidea. Incluso, las células B autoespecíficas en sujetos sanos pueden ser inducidas a producir AcTg por actividad mitogénica combinada de células B y T (24). Asimismo, estos anticuerpos pueden reconocer los diferentes epítopes en la molécula de tiroglobulina (Tg) o pueden mostrar reacción cruzada con la peroxidasa tiroidea, diferente a la de los sujetos con enfermedad tiroidea autoinmune.

La tiroglobulina es una glucoproteína globular homodimérica, con un peso molecular de 670 kDa y cada subunidad, compuesta de 2748 amino ácidos, contiene cuatro sitios hormonogénicos localizados en los extremos de la molécula. Los AcTg han reconocido al menos, siete epítopes lineales de la tiroglobulina humana y para su identificación se ha utilizado la fusión de proteínas que se construye de 38-104 amino ácidos derivados de la parte central y terminal de la molécula de la tiroglobulina (25). Esta proteína presente en los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune es inmunológicamente idéntica a la de los individuos normales (25,26).

A la fecha, no se ha encontrado una mayor frecuencia en la presencia de AcTg en pacientes con DMID que en pacientes sin DMID (3), cuando para ello se usan técnicas de hemaglutinación o aglutinación de partículas. Por otra parte, se han encontrado títulos positivos de AcTg en el 56% de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto y en el 29% de los pacientes con enfermedad de Graves; sin embargo, con métodos más sensibles (RIA),

dichos anticuerpos se han podido detectar hasta en un 70% de los pacientes con tiroiditis de Hashimoto (26).

Los estudios basados en la interacción entre el anticuerpo antitiroglobulina y la tiroglobulina, han indicado que los anticuerpos reaccionan con sólo un número limitado de epítopes en la molécula grande de la tiroglobulina. Además, parece que la mayoría de los sitios de unión de los anticuerpos en la tiroglobulina son conformacionales, pero no depende de la glucosilación de la molécula (27). Al parecer, se observó que los AcTg son dirigidos a dos epítopes conformacionales mayores en la molécula de la tiroglobulina y la proporción de los AcTg dirigidos a estos epítopes, en donadores de sangre aparentemente sanos y en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune, parecen ser diferentes (27). Los AcTg derivados de genes de diferentes líneas germinales y con diferentes secuencias de la región determinante de complementaridad, pueden exhibir un epítope de especificidad similar, lo cual indica que los autoanticuerpos dirigidos al mismo epítope o cercanamente relacionado, muestra heterogeneidad considerable a nivel molecular (27).

Existe diferentes pruebas para detectar los AcTg, que incluyen la hemaglutinación pasiva, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) y radioinmunoensayo (RIA) y recientemente se desarrolló una nueva técnica ultrasensible llamada inmunoensayo enzimático ultrasensible para el AcTg. Este método se basa en un sistema de transferencia de complejos inmunes y es 10 veces más sensible comparado con la hemaglutinación, con un límite de detección del 0.1 ug/l de IgG (24).

Respecto a la trascendencia de la presencia de estos autoanticuerpos tiroideos en la población general, vale la pena mencionar algunos datos.

En un estudio en Busselton, un área rural al oeste de Australia, con un seguimiento de seis años, en una muestra grande de sujetos, se encontró que los anticuerpos microsomales positivos se encontraba en el 6.7% de la población general, con una prevalencia en mujeres de 9.8% y del 2.8% en los hombres. De las pacientes con anticuerpos microsomales, el 44% presentaban una elevación de TSH, y de las pacientes con ausencia de anticuerpos microsomales, el 98.3% tenían TSH normal (23), y como consecuencia de ello se puede esperar que el 4.5% de la población tenga un hipotiroidismo clínico o subclínico, evidenciado por la elevación de TSH. También observaron que la sensibilidad de los anticuerpos microsomales es de un 65% y la especificidad de 96% para el diagnóstico de alteraciones tiroideas autoinmunes y su valor diagnóstico mejora, si dichos anticuerpos persisten por varios años, aumentando el valor predictivo del resultado positivo a 72%; la sensibilidad no cambia y la especificidad aumenta a un 99%. Estos mismos autores (23) encontraron que alrededor del 10% de las mujeres fueron positivas para anticuerpos microsomales, y en la sexta década la prevalencia aumentó a 15%. Seis años después de su detección inicial, la existencia de dichos anticuerpos persistía al menos en el 58% y al parecer, el tiempo de evolución de los anticuerpos microsomales es importante en términos de su asociación con hipotiroidismo. En efecto, en pacientes con persistencia de los AcTPO, el 72% tenía un aumento en las concentraciones circulantes de TSH, mientras que el 74% de aquellos con AcTPO transitorios, tenían valores normales de TSH. Finalmente, concluyen que las enfermedades autoinmunes son comunes y generalmente no se identifican; de tal forma que, la presencia de anticuerpos microsomales resulta una herramienta diagnóstica útil dando un valor predictivo alto para la ocurrencia de un aumento en las cifras de TSH sérica (23).

En un estudio realizado en 1660 embarazadas, sin historia previa de tiroidopatías se encontró un 6.4% de positividad para anticuerpos tiroideos (AcTg y/o AcTPO) (28) y al grupo de pacientes con anticuerpos tiroideos positivos, sin tiroidopatías previas y con función tiroidea normal al inicio del estudio como "Enfermedad Tiroidea Autoimmune Asintomática". En estas pacientes, los niveles de TSH fueron más altos que en las mujeres del grupo control (seronegativas para anticuerpos tiroideos y pruebas tiroideas normales) en el primer trimestre (1.6 vs 0.9 mUI/l), y que a pesar del descenso de los títulos de los anticuerpos tiroideos en un 60% de las pacientes durante la gestación, los niveles de TSH se mantuvieron elevados. Aún más, al momento del parto, el 40% de los casos seropositivos tenían TSH por arriba de 3mUI/l y, de éstas, en el 16% de los casos la TSH sérica era superior a 4mUI/l. Además, el 42% de estas pacientes tenían concentraciones de T4 libre en el rango del hipotiroidismo. También observaron repercusiones obstétricas en estas mujeres, puesto que observaron una frecuencia aumentada de pérdidas reproductivas espontáneas (7% vs 3.3%) y de partos pretérminos (16% vs 8%) comparadas con el grupo control. Los autores concluyeron que las pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune asintomática y eutiroides al inicio del embarazo conllevan un riesgo significativo de desarrollar hipotiroidismo durante el transcurso de la gestación, a pesar de la reducción de los títulos de anticuerpos tiroideos y, que el hipotiroidismo resulta de la habilidad reducida de la glándula tiroidea para ajustarse a los cambios fisiológicos tiroideos asociados o exigidos por el embarazo, la progresión a un hipotiroidismo subclínico puede predecirse haciendo determinaciones de los niveles de TSH y de AcTPO al inicio del embarazo (28).

La frecuencia de tiroiditis postparto puede variar desde 1.1 a 16.7% en la población general (14). Sin embargo, muchos autores consideran que la incidencia promedio es de un 5%, y que de estas pacientes, un 20% pueden desarrollar hipotiroidismo en el lapso de un año, lo que significa que el 1% de todas las mujeres sanas, después del parto pueden desarrollar hipotiroidismo en un tiempo relativamente corto después de la resolución del embarazo (aproximadamente en un año) (20). Por otra parte, se han encontrado que la presencia de anticuerpos tiroideos (AcTPO y AcTg) durante el embarazo puede ser un factor de riesgo para abortos o bien, tener repercusiones en los resultados perinatales (20). Aún más, la presencia de estos anticuerpos en el recién nacido, también pueden predisponer a un deterioro futuro en su desarrollo neuropsicomotor (21).

Aproximadamente, el 20% de las mujeres con DMID sin embarazo tienen evidencias inmunológicas de enfermedades tiroideas autoinmunes, y una proporción substancial de estas pacientes tienen o desarrollan disfunción tiroidea durante su vida. En un estudio de mujeres con DMID y embarazo se encontró una incidencia anual de tiroiditis postparto de un 10.5% (2). En otro reporte de 40 mujeres embarazadas con DMID, se encontró que el 25% de ellas tuvo una disfunción tiroidea en los primeros seis meses después del parto, siendo la tiroiditis postparto la causa más común de disfunción tiroidea, con una incidencia de un 22.5%, seguida de tirotoxicosis transitoria, hipotiroidismo transitorio o de hipotiroidismo permanente, consecutivo a tirotoxicosis transitoria (2).

La alta incidencia de disfunción tiroidea postparto en pacientes con DMID concuerda con la bien reconocida asociación entre enfermedad tiroidea autoinmune y DMID, sugiriendo que la existencia de DMID es un factor importante de riesgo de enfermedad tiroidea postparto. Estos hallazgos y la asociación de disfunción tiroidea con bocio y

presencia de AcTPO en el parto, apoyan la idea de que el embarazo y el período postparto favorecen el desarrollo o exacerbación de enfermedades tiroideas autoinmunes en pacientes predispuestas. Más aún, muchas pacientes con historia de enfermedad tiroidea postparto eventualmente podrán desarrollar hipotiroidismo permanente (2).

En algunos estudios han encontrado que la incidencia de AcTg circulantes es similar en pacientes con DMID que en la población general (2-5). Por el contrario, se encontró una frecuencia del 17.6% de AcTPO en pacientes con DMID, con una relación de 2:1 en favor de las mujeres, siendo más frecuente en pacientes de raza blanca en comparación con las de raza negra (20.1% vs 5.5%); de tal manera, que una de cada 4 mujeres blancas con DMID tienen AcTPO positivos (3). Y en esta misma línea de pensamiento, las pacientes con DMID con AcTPO positivos pueden desarrollar hipertiroidismo (7%) o hipotiroidismo (38%) en un lapso de 3 años, a partir del momento del diagnóstico de DMID (3).

Las pacientes con DMID también pueden presentar otros anticuerpos en el suero. Así, en un estudio con 85 pacientes con DMID durante el embarazo y en el primer año postparto, en busca de alteraciones autoinmunes y de disfunción tiroidea; se encontró una positividad sérica para anticuerpos microsomales en un 20%, para AcTPO en el 18.8%, para AcTg en un 2.3%, para anticuerpos contra células parietales gástricas en el 27%, para anticuerpos suprarrenales en el 4.7%, para anticuerpos anti-TSH en un 50.6% y para factor reumatoide en el 17.6% (3). En este estudio, los autores no encontraron correlación entre disfunción tiroidea y la presencia de anticuerpos tiroideos, pero sí observaron un aumento de la TSH y de la HbA1C en las pacientes seropositivas para anticuerpos tiroideos. Y en cuanto a los recién nacidos, observaron que la presencia de anticuerpos

tiroideos en la madre, parecía influir en su estado nutricional, ya que la edad gestacional de los neonatos fue discretamente menor en mujeres con DMID con AcTSH positivas y también, el índice ponderal fue ligeramente menor en los neonatos de madres con AcTPO positivas (32). Además, se encontró una tendencia hacia la existencia de una correlación directa entre la presencia de autoanticuerpos y la escala de clasificación de White para pacientes diabéticos (33), así como una frecuencia de 10.5% de tiroiditis postparto en las pacientes seguidas en el puerperio; los autores concluyeron que la presencia de los anticuerpos tiroideos se relaciona a una capacidad funcional tiroidea ligeramente reducida con alto riesgo de desarrollar una tiroiditis postparto (32).

También, en Dinamarca, se analizó en una serie de 736 embarazadas aparentemente sanas, encontrando positividad para anticuerpos tiroideos (AcTPO y/o AcTg) en el 10% de las pacientes en el primer trimestre y, en estas pacientes seropositivas seguidas durante el puerperio, se observó un 34% de tiroiditis en relación con 0% del grupo control (34). A los recién nacidos se les tomó sangre del cordón umbilical al nacimiento y a los 5 y 30 días de vida con determinaciones de anticuerpos tiroideos y de TSH, T3 y T4 totales séricas, sin observarse diferencias entre los recién nacidos de madres seropositivas y seronegativas para anticuerpos tiroideos, y tampoco diferencias entre los recién nacidos de madres con y sin tiroiditis postparto. Sin embargo, se pudo detectar un crecimiento menor en los primeros 30 días de vida en los niños de madres seropositivas, lo cual pudiera sugerir una relación entre el estado tiroideo materno en el embarazo y el crecimiento temprano en el recién nacido (34).

En un estudio de 1034 mujeres norteamericanas se determinó la presencia de anticuerpos tiroideos en el segundo día del puerperio y se encontró que el 7% de ellas

fueron positivas para anticuerpos antiperoxidasa y sólo un 0.7% fueron positivas para antitiroglobulina. Además, hubo diferencias raciales significativas en los anticuerpos antiperoxidasas, con 8.8% en las mujeres blancas y 2.5% en las mujeres de raza negra, observándose también, que las pacientes con positividad para anticuerpos antiperoxidasa tenían una mayor tendencia a desarrollar disfunción tiroidea en el futuro (35).

Finalmente, en un estudio japonés, se encontró una frecuencia de AcTPO del 12.2% en 507 mujeres a los tres meses postparto y se documentó disfunción tiroidea en el 5.5% de estas mujeres (36) y, en un estudio sueco con 460 mujeres entre los 2 y 5 meses postparto, se reportó una frecuencia de 9.6% de estos anticuerpos y un 6.5% de disfunción tiroidea. (37)

JUSTIFICACION

Numerosos estudios han puesto de manifiesto una frecuencia no despreciable de autoanticuerpos antitiroideos circulantes positivos, fundamentalmente AcTPO, en el postparto en mujeres "clínicamente" sanas, lo cual es sensiblemente mayor en mujeres con antecedentes personales, tardíos o recientes, de enfermedad tiroidea y es aún mayor, en pacientes con DMID. Un 25% de las pacientes con DMID y este tipo de anticuerpos, pueden desarrollar una tiroiditis entre los tres y los doce meses postparto, lo cual puede condicionar cuadros de hiper o hipotiroidismo transitorios o de hipotiroidismo permanente.

Algunos autores han descrito que la incidencia de estados clínicos de hipo o hipertiroidismo en pacientes con DMID varía de 5 a un 8%, con preponderancia por el sexo femenino en una relación de 7:1 (38,39); sin embargo, otros han reportado una incidencia de hipotiroidismo subclínico entre el 12 y el 13% de las pacientes, definido éste, como un aumento en las concentraciones séricas de TSH, asociado con AcTPO positivos (40,41).

En un estudio previo se observó que puede haber anomalías de la función tiroidea en un 50% de las mujeres embarazadas con DMID y con T4L sérica normal, y que el 16% de estas pacientes pueden requerir de tratamiento con hormonas tiroideas en el segundo trimestre del embarazo. En dicho estudio, las mujeres con DMID y con riesgo para desarrollar hipotiroidismo subclínico durante el embarazo, tuvieron pruebas funcionales tiroideas anormales (niveles elevados de anticuerpos antitiroideos o niveles elevados de

TSH) durante el primer trimestre del embarazo y desarrollaron proteinuria mayor de 4 g en 24 horas durante la gestación, además de tener bajos requerimientos de insulina y disminución en los niveles circulantes de T4T (42).

Por otra parte, la presencia de anticuerpos antitiroideos circulantes en el recién nacido, los cuales persisten durante la etapa más temprana del neonato, pueden tener repercusiones no sólo en el estado funcional de la glándula tiroidea del recién nacido, sino al parecer también en su desarrollo neurológico tardío, o bien, en su crecimiento pondero-estatural.

El comportamiento de las enfermedades tiroideas y la presencia de anticuerpos tiroideos en mujeres con DMNID y con DMG, aparentemente es similar a la población general sana, sin embargo, no existen estudios al respecto que lo comprueben.

Dado que en la literatura disponible respecto a este problema no existe un estudio latinoamericano que enfoque la problemática que representa la presencia de anticuerpos tiroideos en la población general sana y en las pacientes diabéticas durante el puerperio, es conveniente realizar un estudio que nos permita conocer esta asociación, al menos en la población de pacientes embarazadas con DMNID o DMG que acuden a nuestro Instituto y analizar, si existen diferencias significativas comparadas con lo descrito previamente para mujeres con DMID y con aquellas consideradas como clínicamente sanas. Desde luego, su importancia radica en una detección temprana de estos trastornos para permitir un seguimiento correcto y tratamiento oportuno en los casos que ameriten, evitando futuras complicaciones tanto en la madre como en el recién nacido.

OBJETIVOS

-- Detectar en el puerperio inmediato a aquellas pacientes diabéticas no dependientes de insulina o gestacionales con mayor riesgo de desarrollar tiroiditis tres a nueve meses después del parto.

-- Detectar en los recién nacidos presencia de anticuerpos tiroideos en sangre de cordón umbilical para poder establecer vigilancia a corto plazo del funcionamiento tiroideo, así como para evaluar el riesgo de desarrollar alteraciones tiroideas.

HIPOTESIS

-- La presencia de AcTg y AcTPO circulantes durante el puerperio inmediato (primeras 24 horas) en pacientes con DMNID o DMG, no es mayor que en mujeres clínicamente sanas.

-- La presencia de AcTg y AcTPO circulantes en la madre o en la sangre del cordón umbilical, no está asociada a ningún tipo de deterioro en la función tiroidea ni en la madre, ni en el recién nacido, durante el puerperio inmediato.

OBJETIVOS

-- Detectar en el puerperio inmediato a aquellas pacientes diabéticas no dependientes de insulina o gestacionales con mayor riesgo de desarrollar tiroiditis tres a nueve meses después del parto.

--Detectar en los recién nacidos presencia de anticuerpos tiroideos en sangre de cordón umbilical para poder establecer vigilancia a corto plazo del funcionamiento tiroideo, así como para evaluar el riesgo de desarrollar alteraciones tiroideas.

HIPOTESIS

-- La presencia de AcTg y AcTPO circulantes durante el puerperio inmediato (primeras 24 horas) en pacientes con DMNID o DMG, no es mayor que en mujeres clínicamente sanas.

-- La presencia de AcTg y AcTPO circulantes en la madre o en la sangre del cordón umbilical, no esta asociada a ningún tipo de deterioro en la función tiroidea ni en la madre, ni en el recién nacido, durante el puerperio inmediato.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 150 mujeres embarazadas sin antecedentes de enfermedad tiroidea, que acudieron al Instituto Nacional de Perinatología (I.N.Per.) para la atención y la resolución de su embarazo, las cuales reunieron los siguientes requisitos:

Pacientes con diagnóstico de DMNID, o DMG y sin antecedente de enfermedad tiroidea o autoinmune, y un grupo control de mujeres embarazadas clínicamente sanas, sin antecedentes personales de diabetes ni tiroidopatías. Todas las pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio. Se excluyeron aquellas pacientes que no tuvieron un control prenatal en el I.N.Per.

Las pacientes fueron divididas en tres grupos:

Grupo I: 50 mujeres embarazadas con diagnóstico de DMNID o tipo 2. Cuarenta y tres de ellas (86%) tenían antecedentes familiares de diabetes mellitus (DM) en los abuelos, padres y/o hermanos; y 46 de las 50 (92%) tenían DM tipo 2 clasificación B de White. Cuarenta y cinco de las mujeres (90%) requirieron de insulina parenteral para el control de la glucemia durante el embarazo.

Grupo II: 50 mujeres embarazadas con diagnóstico de DMG. Cuarenta y una de ellas (82%) tenían antecedentes familiares de DM en los abuelos, padres y/o hermanos; y del total, 32 de ellas (64%) tenían DMG-A1, 8 más (16%) tenían DMG-A2 y 10 más (20%) tenían DMG-B1 (clasificación de la DMG de Frenkel). En total, 29 mujeres (58%) requirieron de insulina para su control glucémico durante el embarazo. En 34 mujeres (68%) el diagnóstico de DMG fue hecho después de la semana 28 de gestación.

Grupo III: 50 mujeres clínicamente sanas, sin antecedentes personales de enfermedad tiroidea y/o diabetes mellitus, con embarazo a término (mayor de 37 semanas de gestación). Solamente 21 mujeres (42%) tenían antecedentes familiares de DM.

En ningún caso se tomó como criterio de inclusión o exclusión, el grado de control de la glucemia durante el curso del embarazo.

En todas las pacientes se tomó una muestra de sangre no heparinizada (5cc) en el puerperio inmediato (durante las primeras 24 horas después de la resolución del embarazo), así como una muestra de sangre no heparinizada (2cc) del cordón umbilical, de la parte más proximal al recién nacido, al momento de la resolución del embarazo.

Todas las muestras de sangre se centrifugaron a una velocidad de 3000 rpm durante 10 minutos y el suero se separó y congeló a -20°C , para su análisis posterior.

En cada una de las muestras de suero (de la madre y del cordón umbilical), se realizaron determinaciones en duplicado mediante radioinmunoensayo (RIA) de Triyodotironina total (T3T), Tiroxina libre (T4L) y de hormona estimulante del tiroides o tirotropina (TSH), mediante estuches comercialmente disponibles (Amerlex™ Johnson y Johnson, Clinical Diagnostics Ltd, Amersham UK). Asimismo, en estas mismas muestras de suero, se realizaron determinaciones en duplicado de anticuerpos antitiroglobulina (AcTg) (estándar internacional de referencia 65/93) y antitiroperoxidasa (AcTPO) (estándar internacional de referencia NIBSC 66/387), por medio de ELISA, usando estuches comercialmente disponibles (Bindazyme, Binding Site Ltd., Birmingham, UK).

A todas las pacientes que se incluyeron en el protocolo de estudio se les informó de la finalidad del mismo y la ausencia de riesgos para ellas y sus recién nacidos; asimismo, se les proporcionó toda la información relacionada con la investigación.

En cada una de las mujeres embarazadas se registraron los siguientes datos clínicos:

- Edad cronológica.
- Peso corporal, expresado como porcentaje de peso ideal para la edad gestacional.
- Edad gestacional al momento de la resolución del embarazo.
- Antecedentes heredofamiliares, gineco-obstétricos, de diabetes mellitus y tiroidopatías.
- Tiempo de evolución de la DM (sólo en el grupo I).
- Tipo de control pregestacional de la DM (grupo I).
- Tipo de control gestacional de la DM.
- Complicaciones durante el embarazo.

En los recién nacidos se recabaron los siguientes datos clínicos:

- Peso.
- Talla.
- Apgar al minuto y a los 5 minutos.
- Índice de Silverman- Anderson.
- Complicaciones.

Los resultados se compararon entre los 3 grupos de estudio con medidas de tendencia central y de dispersión, prueba *t* de Student para muestras independientes o análisis de varianza para las variables cuantitativas (niveles de hormonas y anticuerpos tiroideos, Apgar, Silverman-Anderson, peso del recién nacido; edad, talla y peso materno, etc.). Para estudiar la correlación entre dos o varias variables, se utilizó el análisis de correlación de Pearson. El nivel de significancia se consideró cuando $P \leq 0.05$.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra las características clínicas y gineco-obstétricas de las mujeres estudiadas. Las pacientes del grupo I (DMND) y las pacientes del grupo II (DMG) fueron mayores en edad ($p < 0.01$) y tuvieron un porcentaje de sobrepeso mayor que las mujeres del grupo III (controles) si bien, la variación en éste último, fue muy grande. La resolución del embarazo se presentó en promedio a edades gestacionales más tempranas en las mujeres del grupo I en comparación con las mujeres de los grupos II y III ($p < 0.01$). En 41 mujeres del grupo I y en el total de las mujeres de los grupos II y III, se obtuvo un recién nacido viable y vivo (tabla 2). No hubo diferencias significativas en las características clínicas de los recién nacidos de los tres grupos, a excepción de la valoración de Apgar al minuto y la valoración de Capurro, las cuales mostraron un promedio menor en los hijos de las mujeres del grupo I, en comparación con los hijos de las mujeres del grupo III ($p < 0.05$) (tabla 2). De todos los recién nacidos, fueron a término eutróficos 25 en el grupo I (60%), 35 en el grupo II (70%) y 45 en el grupo III (90%). El resto de los recién nacidos se distribuyeron de acuerdo a lo señalado en la tabla 3.

Al evaluar las complicaciones que se presentaron durante el embarazo, encontramos que las mujeres del grupo I, así como sus hijos, tuvieron un mayor número de complicaciones que las mujeres y los recién nacidos del grupo II ($p < 0.01$) y que las mujeres y los recién nacidos del grupo III ($p < 0.01$) (tabla 4). Esta situación pudo influir en la decisión final, espontánea o inducida, de suspender el embarazo a edades más

tempranas, o bien, condicionar la mayor cantidad de abortos u óbitos que se presentaron en las mujeres del grupo I en relación a las mujeres de los grupos II y III (tabla 4).

Tabla 1. Características clínicas y gineco-obstétricas de las pacientes.*

	Grupo I (DMNID)	Grupo II (DMG)	Grupo III (Controles)
n	50	50	50
Edad (años)	32.6±5.6 b	33.7±6.2 c	25.4±7.9
Sobrepeso (%)**	18.6±20.6	16.3±17.3	4.1±12.0
Antec. obstétricos:			
-Gestas	3.3±1.8 b	3.2±1.6 c	2.2±1.5
-Partos	1.3±1.7	1.2±1.5	1.2±1.0
-Cesáreas	1.3±0.9 b	1.1±1.0 c	0.5±0.7
-Abortos	0.6±1.1	0.8±1.0	0.4±0.9
Edad gestacional a la resolución	33.7±9.3 a,b	38.1±1.9	38.6±1.7

* Promedio ± desviación estándar.

** En relación al peso ideal según la talla y la edad gestacional.

a: grupo I vs II $p \leq 0.05$; b: grupo I vs III $p \leq 0.05$; c: grupo II vs III $p \leq 0.05$.

Tabla 2. Características clínicas de los recién nacidos.*

	Grupo I (DMNID)	Grupo II (DMG)	Grupo III (Controles)
n	42	50	50
Peso (Kg)	3.2±0.6	3.0±0.6	3.0±0.4
Talla (cm)	48.8±3.5	48.9±2.5	49.5±2.3
Apgar 1'	7.1±1.5 a	7.4±1.7	7.7±1.2
Apgar 5'	8.9±0.3	8.7±0.7	8.9±0.1
Silverman-Anderson	1.9±0.7	1.7±0.7	1.8±0.7
Capurro	38.3±1.8 a	38.6±1.9	39.2±1.5

* Promedio ± desviación estándar.

a: grupo I vs III $p < 0.05$.

Tabla 3. Clasificación del recién nacido según el peso y edad gestacional.

Clasificación del RN	Grupo I * (DMNID)	Grupo II (DMG)	Grupo III □ (Controles)
RN Term Eutrófico	25 (59.5%)	35 (70%)	45 (90%)
RN Term Hipotrófico	1 (2%)	4 (8%)	2 (4%)
RN Term Hipertrófico	11 (22%)	5 (10%)	2 (4%)
RN Pret Eutrófico	2 (4%)	3 (6%)	-----
RN Pret Hipotrófico	3 (6%)	2 (4%)	-----
RN Pret Hipertrófico	-----	1 (2%)	-----

* 8 Pérdidas (7 abortos y 1 óbito).

□ RN Postérmino Eutrófico = 1 (2%).

RN=Recién Nacido, Term=de término, Pret=de pretérmino.

Tabla 4. Tipo de complicaciones durante el embarazo y en el recién nacido (RN).

	Grupo I (DMNID)	Grupo II (DMG)	Grupo III (Controles)
Complicaciones en embarazo:			
-Polihidramnios	1	—	—
-Oligohidramnios	1	2	1
-Huevo muerto y retenido	1	—	—
-Aborto u óbito	7	—	—
-Preeclampsia	1	—	—
-Varias (2 o más)	—	—	1
-Sin complicaciones	39(78%)	48(96%)	48(96%)
Complicaciones del RN:			
-Hipoglucemia	1	—	—
-Hiper glucemia	1	—	—
-S.D.R.	5	11	5
-Malformaciones	5	—	—
-Otras	4	5	3
-Varias (2 o más)	5	6	1
-Sin complicaciones	21(50%)	28(56%)	41(82%)

S.D.R. = Síndrome de Distress Respiratorio.

En cuanto a los niveles hormonales, las mujeres del grupo III tuvieron las mayores concentraciones de T3T en relación a las mujeres de los otros dos grupos ($p < 0.01$) y, las mujeres del grupo II tuvieron concentraciones de T3T mayores que las del grupo I. No hubo diferencias significativas en las concentraciones séricas de T4L y TSH (Tabla 5). Por el contrario, la concentración sérica de T3T en los recién nacidos del grupo III fue significativamente menor en relación a los recién nacidos del grupo I ($p < 0.01$); no hubo diferencias intergrupo en las concentraciones séricas de T4L y TSH (tabla 6).

En cuanto a la presencia de anticuerpos antitiroideos, se consideró para AcTPO como un título negativo cifras ≤ 70 U/L, como débilmente positivo para cifras entre 71 y 280 U/L, y como fuertemente positivo para cifras ≥ 281 U/L. Para AcTg se consideró un título negativo cifras ≤ 200 U/L, como débilmente positivo para cifras entre 201 y 400 U/L, y como fuertemente positivo para cifras ≥ 401 U/L. Considerando estos criterios, el 20% y el 16% de las mujeres del grupo I tuvieron títulos de AcTPO débil y fuertemente positivos, respectivamente; en tanto que en el grupo II dichos porcentajes fueron 22% y 18%, respectivamente; y en el grupo III fueron 30% y 22%, respectivamente.

Ninguna de estas diferencias intergrupo fueron significativas. En relación a los AcTg en el grupo I, el 16% de las mujeres tuvieron títulos débilmente positivos y sólo un 2% los tuvieron fuertemente positivos. Por el contrario, en el grupo II sólo una paciente (2%) tuvo un título débilmente positivo y no hubo ninguna mujer con AcTg positivos en el grupo III (Tabla 5).

En los recién nacidos del grupo I, el 21% tuvieron títulos de AcTPO débilmente positivos y el 10% los tuvieron fuertemente positivos; en el grupo II, fueron débilmente

positivos en el 30% y fuertemente positivos sólo en el 6%; y en el grupo III, fueron débilmente positivos en el 20% y fuertemente positivos en el 4%. Los AcTg sólo fueron débilmente positivos en el 4% de los recién nacidos del grupo I, en el 2% de los recién nacidos del grupo II, y en ningún caso del grupo III (Tabla 6).

Tabla 5. Concentraciones séricas de las hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos en las pacientes y en las mujeres clínicamente sanas. *

	Grupo I (DMNID)	Grupo II (DMG)	Grupo III (Controles)
n	50	50	50
T3T (ng/dl)	93.4±27.4 a,b	119.6±34.9 c	144.8±30.8
T4L (pmol/L)	11.6± 2.7	11.0± 2.4	11.6± 2.2
TSH (uUI/ml)	2.8± 3.0	2.6±2.3	2.1± 1.0
AcTPO (U/L)			
Positivos(%)**	18 (36%)	22 (44%)	26 (52%)
-Título 71-280 U/L(%)	10 (20%)	11 (22%)	15 (30%)
-Título ≥281 U/L(%)	8 (16%)	9 (18%)	11 (22%)
AcTg (U/L)			
Positivos(%)***	9 (18%)	1 (2%)	0
-Título 211-400 U/L(%)	8 (16%)	1 (2%)	0
-Título >401 U/L(%)	1 (2%)	0	0

* Promedio ± desviación estándar.

** AcTPO positivos: > 70 U/L.

*** AcTg positivos: > 200 U/L.

a: grupo I vs II p ≤ 0.05; b: grupo I vs III p ≤ 0.05; c: grupo II vs III p ≤ 0.05.

Tabla 6. Concentraciones séricas de las hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos en los recién nacidos. *

	Grupo I (DMNID)	Grupo II (DMG)	Grupo III (Controles)
n	42	50	50
T3T (ng/dl)	86.0±33.6 a	73.6±43.8	59.8±35.8
T4L (pmol/L)	12.6± 3.3	13.5± 3.2	13.8± 2.9
TSH (uUI/ml)	4.5± 4.8	6.5± 5.6	7.2± 6.4
AcTPO (U/L)			
Positivos (%)**	13 (31%)	18 (36%)	12 (24%)
-Título 71-280 U/L(%)	9 (21%)	15 (30%)	10 (20%)
-Título ≥ 281 U/L(%)	4 (10%)	3 (6%)	2 (4%)
AcTg (U/L)			
Positivos (%)***	2(4%)	1 (2%)	0
-Título 211-400 U/L(%)	2(4%)	1 (2%)	0
-Título > 401 U/L(%)	0	0	0

* Promedio ± desviación estándar.

** AcTPO positivos: > 70 U/L.

*** AcTg positivos: > 200 U/L.

a: grupo I vs III p ≤ 0.05.

La tabla 7 muestra la presencia o ausencia de concordancia en la pareja madre-recién nacido, en el resultado de los anticuerpos estudiados. Para AcTPO en el grupo I, en 24 parejas se encontraron negativos en la madre y en el recién nacido y los valores positivos estuvieron dentro de un mismo rango para ambos en otras 6 parejas; en 9 parejas no hubo concordancia porque el título fue mayor en la madre que en el recién nacido y en 3 más, el título fue mayor en el recién nacido que en la madre. En el grupo II, los AcTPO fueron negativos en 25 parejas y positivos, en el mismo rango para el binomio madre-recién nacido en 10 parejas más; no hubo concordancia en 15 parejas. Finalmente, en el grupo III, los AcTPO fueron negativos en 21 parejas y positivos concordantes en 2 parejas, habiendo existido discordancia en 27 parejas. Por otra parte, los AcTg en el grupo I fueron negativos en 35 parejas y positivos concordantes en 2 parejas, encontrándose discordancia en 5 parejas. En cambio, en el grupo II, fueron negativos en 49 parejas y positivo concordante en una pareja. En las 50 parejas del grupo III fueron negativos.

En los recién nacidos de cada uno de los tres grupos estudiados, se observó una correlación lineal negativa muy significativa, entre las concentraciones séricas de T3T y las de TSH (Figura 1), siendo los interceptos y las pendientes muy similares entre los tres grupos. Por otra parte, en los tres grupos se observó una correlación lineal positiva significativa entre las concentraciones circulantes de AcTPO maternos y los del recién nacido. El valor de la pendiente en el grupo I fue casi 10 veces mayor que en grupo II y sólo 2 veces mayor que el grupo III (figura 2). No se observaron otras correlaciones de importancia.

Tabla 7. Comportamiento de los títulos de anticuerpos en la pareja "madre-recién nacido".

Grupos No. pares Abortos/Obito Total	I (DMNID)		II (DMG)		III(Controles)	
	Concordancia		Concordancia		Concordancia	
	Si	No	Si	No	Si	No
No. pares	42		50		50	
Abortos/Obito	8		0		0	
Total	50		50		50	
AcTPO (U/L)						
Negativos ^a	24		25		21	
71-210	2	2 (3) ^c	7	5 (1) ^c	1	9 (3) ^c
211-350	3	3	2	1	0	7
351-490	0	1	0	3	0	4
491-630	0	2	1	0	0	2
631-770	0	1	0	0	0	0
≥ 771	1	0	0	5	1	2
TOTAL	30	12	35	15	23	27
%	71.4	28.6	70.0	30.0	46.0	54.0
AcTg (U/L)						
Negativos ^b	35		49		50	
201-400	2	4	1	0	0	0
401-600	0	0	0	0	0	0
601-800	0	0	0	0	0	0
801-1000	0	1	0	0	0	0
≥ 1001	0	0	0	0	0	0
TOTAL	37	5	50	0	50	0
%	88.1	11.9	100.0	0.0	100.0	0.0

^a negativo: ≤ 70 U/L.

^b negativo: ≤ 200 U/L.

^c: el número entre paréntesis indica casos en los cuales la no concordancia se debió a que el recién nacido tenía un título de AcTPO superior a la madre, pero dentro del rango señalado.

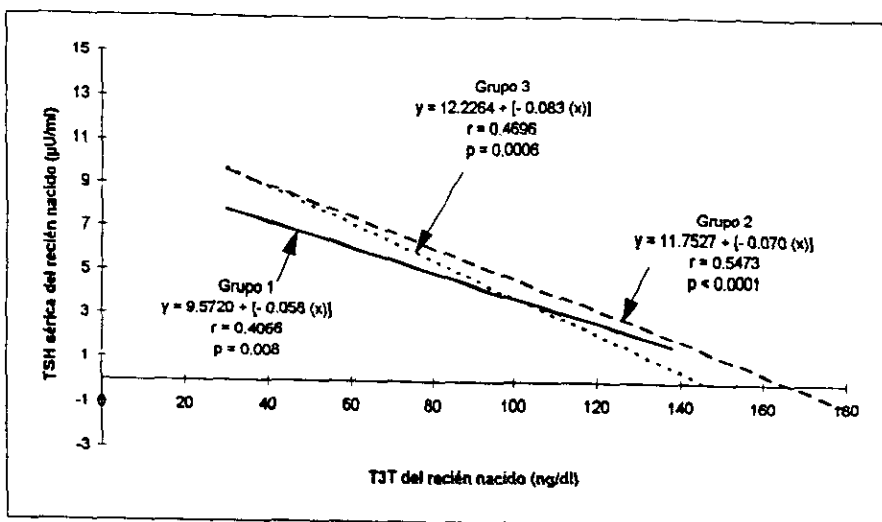


Figura 1. Correlación en el recién nacido entre las concentraciones séricas de T3 total y las de TSH en cada uno de los tres grupos estudiados.

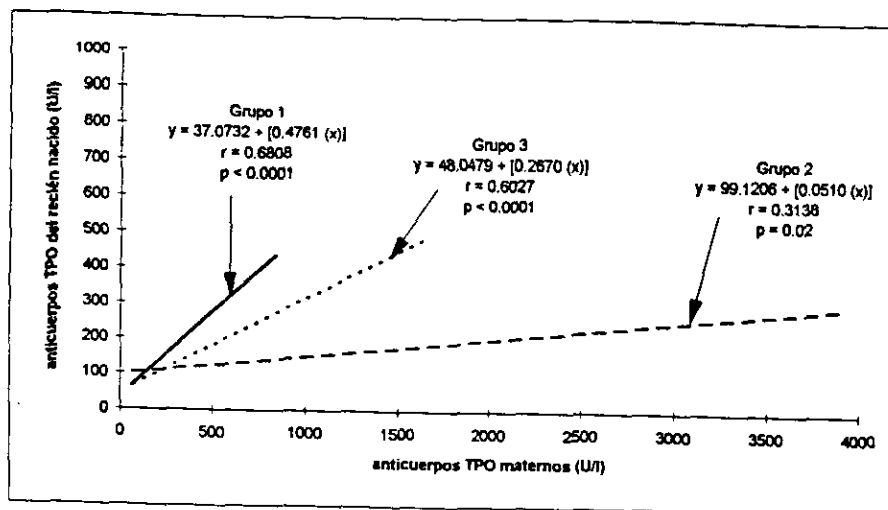


Figura 2. Correlación entre la concentración sérica de anticuerpos antiperoxidasa en la madre y en el recién nacido. Nótese la marcada diferencia en el valor de la pendiente entre cada uno de los tres grupos.

DISCUSION

No obstante que diversos estudios han reportado la prevalencia de AcTPO y AcTg en mujeres con DMID (2-4,14,32) y en mujeres clínicamente sanas (24,28), no existen reportes acerca de la presencia de dichos anticuerpos en mujeres con DMNID y DMG al momento del parto y en el postparto inmediato y tardío y, por lo mismo, se desconoce si la frecuencia de presentación de los mismos es igual en estas entidades en comparación con la población general sana o con las pacientes con DMID.

El presente estudio tuvo como finalidad determinar la presencia de anticuerpos antitiroideos, antitiroperoxidasa y antitiroglobulina, en un grupo de mujeres con diagnóstico de diabetes mellitus no dependiente de insulina, en un grupo de mujeres con diabetes gestacional y en un grupo de mujeres clínicamente sanas, sin antecedente de enfermedad tiroidea previa, así como de sus hijos, al momento de la resolución del embarazo.

Nuestros resultados mostraron que las pacientes de los grupos I (DMNID) y II (DMG) tuvieron una mayor edad cronológica y un mayor sobrepeso corporal para la talla y la edad gestacional (43), en relación con las mujeres clínicamente sanas. Por otra parte, el embarazo se resolvió a una edad gestacional más temprana en las mujeres con DMNID en comparación con las mujeres con DMG y las mujeres clínicamente sanas. Lo anterior, seguramente estuvo condicionado por el mayor número de complicaciones asociadas al embarazo en las pacientes del grupo I, particularmente cuando el control prenatal de las

mujeres no ha tenido la regularidad deseada (44) y el control de la glucemia no ha sido el ideal (45). No obstante, las características clínicas de los recién nacidos fueron similares entre los tres grupos y, en particular, en lo que se refiere al peso corporal de los recién nacidos (con una desviación estándar muy similar). Sin embargo, las mujeres con DMNID tuvieron un mayor porcentaje (22%) de recién nacidos de término hipertróficos, en comparación con las pacientes con DMG (10%) y las mujeres controles (4%). Ello, nuevamente constituye una evidencia indirecta de que el control de la glucemia, particularmente durante el tercer trimestre del embarazo, no fue satisfactorio en todas las mujeres estudiadas (45,46).

Históricamente, los ActPO se empezaron a detectar mediante diferentes técnicas, tales como la fijación del complemento (47), la inmunofluorescencia (48) y la hemaglutinación (49), todas ellas ofreciendo resultados cualitativos o semicuantitativos, en el mejor de los casos. Posteriormente, surgieron métodos para la determinación cuantitativa de dichos anticuerpos y con sensibilidad y especificidad mucho mayores, tales como el radioensayo (50) y el inmunoensayo por unión enzimática (ELISA) (51). Como consecuencia de ello, estudios anteriores han descrito títulos menores y con una frecuencia menor que la real, en las poblaciones estudiadas, si se comparan con nuestros resultados (14).

En nuestro estudio, usando el método de ELISA para la detección de ActPO, no encontramos diferencias significativas en la frecuencia de ActPO entre los tres grupos estudiados, específicamente para concentraciones ≥ 281 U/L (EIR-NIBSC 66/387). Si bien, la frecuencia de ActPO "positivos" encontrados fue mayor en las mujeres del grupo III (controles) que en los grupos I y II, esto se debió justamente a una mayor frecuencia de positividad en las concentraciones < 280 U/L en la población sana, concentraciones que

tienen un carácter inespecífico y no asociadas a patología tiroidea (32). Por lo tanto, podemos concluir que la frecuencia de AcTPO \geq 281 U/L fue similar en mujeres con DMNID, que en mujeres con DMG y en mujeres clínicamente sanas, y varió entre un 16% y un 22%. Esta frecuencia es mayor que en poblaciones "sanas" estudiadas con métodos analíticos cualitativos o semicuantitativos (33), pero es similar a lo reportado en estudios realizados con el mismo método (ELISA) empleado por nosotros (32).

Igualmente, diversos estudios han reportado variación importante en la frecuencia con que se presentan los AcTg, la cual ha oscilado entre 0.7% y 20% (34-37). Esta variabilidad parece estar en relación fundamentalmente con los diferentes métodos empleados para la detección de anticuerpos.

No hubo diferencias intergrupo entre los recién nacidos de las madres anticuerpo (AcTPO o AcTg) positivas y anticuerpo negativas en relación a la edad gestacional al momento de la resolución del embarazo, peso al nacimiento, calificación de Apgar o de Silverman-Anderson, ni en las concentraciones séricas de TSH o de hormonas tiroideas.

Utilizando el método ELISA de gran sensibilidad encontramos que el 18% de las mujeres con DMNID tuvieron AcTg positivos, sin embargo, sólo una paciente tuvo títulos fuertemente positivos; mientras que sólo una paciente con DMG tuvo un título bajo de AcTg y ninguna de las mujeres del grupo control tuvieron positividad para anticuerpos antitiroglobulina.

Con respecto a los títulos de anticuerpos reportados en los recién nacidos, aproximadamente el 30% del total de ellos presentaron AcTPO positivos, siendo la concordancia con las madres del 71.4% para los niños del grupo I, del 70% para los del grupo II y del 46% para los hijos de las pacientes control. Sólo el 4% de los hijos de

madres con DMNID y el 2% de los hijos de mujeres con DMG presentaron AcTg positivos (Tablas 6 y 7).

El hecho de que tanto AcTPO y AcTg se encuentren presentes en la sangre fetal es consecuencia de que ambos, junto con otros anticuerpos órgano-específicos, pertenecen a la clase de anticuerpos IgG, la cual es la inmunoglobulina más abundante en el suero y queda fide con mayor facilidad hacia el espacio extravascular y es la única clase que atraviesa la barrera placentaria, sin cruzar la barrera epitelial. Asimismo, los anticuerpos IgG atraviesan la placenta en grados variables de acuerdo a la subclase de que se trate; los IgG 1 predominan sobre los IgG 3 e IgG 4, mientras que los IgG 2 se encuentran en concentraciones sumamente bajas en comparación con las otras tres subclases (54). El transporte transplacentario de estos anticuerpos incrementa marcadamente después de la semana 22 de gestación (55). No obstante, de acuerdo a los resultados aquí descritos, tanto los AcTPO y los AcTg parecen tener una importancia biológica limitada en la madre y ninguna actividad en el feto, puesto que no hubo caso alguno madre-recién nacido con alteración en las pruebas de función tiroidea.

Finalmente, los niveles de hormonas tiroideas no mostraron diferencias significativas intergrupos tanto para las madres como para los recién nacidos.

CONCLUSIONES

----- Las mujeres estudiadas por nosotros con DMNID o con DMG, presentaron títulos de AcTPO y AcTg similares a los reportados en las mujeres normales al momento de la resolución del embarazo, sin que la presencia de los mismos se asociara a algún grado de disfunción tiroidea.

----- El paso transplacentario de dichos anticuerpos hacia la sangre de los recién nacidos de madres con DMNID y DMG fue similar a lo encontrado en los hijos de mujeres sanas sin que esto mediara alteración tiroidea alguna en los productos.

----- Sería conveniente evaluar la función tiroidea de las mujeres con DMNID y DMG, con AcTPO positivos durante el puerperio mediano y tardío, con el fin de determinar si el riesgo de tiroiditis postparto en las mismas es similar al riesgo presentado por las mujeres sanas para desarrollar dicha enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Denman AM. PREGNANCY AND IMMUNOLOGICAL DISORDERS. *Br Med J* 1982; 284: 999-1002.
- 2.- Gerstein HC. INCIDENCE OF POSTPARTUM THYROID DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS. *Ann Int Med* 1993; 118: 419-423.
- 3.- Riley WJ, Maclaren NK, Lezotte DC, et al. THYROID AUTOIMMUNITY IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS: THE CASE FOR ROUTINE SCREENING. *J Pediatr* 1981; 98: 350-354.
- 4.- Betterle C, Zanette F, Pedini B, et al. CLINICAL AND SUBCLINICAL ORGAN-SPECIFIC AUTOIMMUNE MANIFESTATIONS IN TYPE I (INSULIN-DEPENDENT) DIABETIC PATIENTS AND THEIR FIRST-DEGREE RELATIVES. *Diabetologia* 1984; 26:431-436.
- 5.- McKenna M, Herskowitz R, Wolfsdorf JL SCREENING FOR THYROID DISEASE IN CHILDREN WITH IDDM. *Diabetes Care* 1990; 13:801-803.
- 6.- Drell DW, Notkins AL. MULTIPLE IMMUNOLOGICAL ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH TYPE I (INSULIN-DEPENDENT) DIABETES MELLITUS. *Diabetologia* 1987; 30:132-143.
- 7.- Kontiainen S, Schlenzka A, Koskimies S, et al. AUTOANTIBODIES AND AUTOIMMUNE DISEASE IN YOUNG DIABETICS. *Diabetes Res* 1990; 13:151-156.
- 8.- Kokkonen J, Kiuthu J, Mustonen A, et al. ORGAN-SPECIFIC ANTIBODIES IN HEALTHY AND DIABETIC CHILDREN AND YOUNG ADULTS. *Acta Paediatr Scand* 1982; 71:223-226.
- 9.- Bright GM, Blizzard RM, Kaiser DL, et al. ORGAN-SPECIFIC AUTOANTIBODIES IN CHILDREN WITH COMMON ENDOCRINE DISEASE. *J Pediatr* 1982; 100:8-14.
- 10.- Payami H, Joe S, Thomson G. AUTOIMMUNE THYROID DISEASE IN TYPE I DIABETIC FAMILIES. *Genetic Epidemiol* 1989; 6:137-141.
- 11.- Reasner CA. AUTOIMMUNE THYROID DISEASE AND TYPE I DIABETES . *Diabetes Rev* 1993; 1: 343-351.

- 12.- Mac Donald MJ, Gottschall J, Hunter JB, et al. **HLA-DR4 IN INSULIN-DEPENDENT DIABETIC PARENTS AND THEIR DIABETIC OFFSPRING: A CLUE TO DOMINANT INHERITANCE.** *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:7049-7053.
- 13.- Farid NR, Thompson C. **HLA AND AUTOIMMUNE ENDOCRINE DISEASE.** *Mol Biol Med*1986; 43:85-97.
- 14.- Alvarez-Marfany M, Roman SH, Drexler AJ, et al. **LONG TERM PROSPECTIVE STUDY OF POSTPARTUM THYROID DYSFUNCTION IN WOMEN WITH INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS.** *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 10-16.
- 15.- Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, et al. **DETECTION OF AT-RISK PREGNANCY BY MEANS OF HIGHLY SENSITIVE ASSAYS FOR THYROID AUTOANTIBODIES.** *JAMA* 1990 ;264:1422-1425.
- 16.- Roitt IM, Doniach D, Campbell PN, et al. **AUTOANTIBODIES IN HASHIMOTO'S DISEASE (LYMPHADENOID GOITRE).** *Lancet* 1956; 2: 820.
- 17.- Nerup J, Lernmark A. **AUTOIMMUNITY IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS.** *Am J Med* 1981; 70: 135-141.
- 18.- Kotani T, Umeki K, Matsunaga S, et al. **DETECTION OF AUTOANTIBODIES TO THYROID PEROXIDASE IN AUTOIMMUNE THYROID DISEASES BY MICRO-ELISA AND IMMUNOBLOTTING.** *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 928-933.
- 19.- Hamada N, Grimm C, Mori F, et al. **IDENTIFICATION OF A THYROID MICROSOMAL ANTIGEN BY WESTERN BLOT AND IMMUNOPRECIPITATION.** *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:120-128.
- 20.- Hamada N, Jaeduck N, Portmann L, et al. **ANTIBODIES AGAINST DENATURED AND REDUCED THYROID MICROSOMAL ANTIGEN IN AUTOIMMUNE THYROID DISEASE.** *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 230-238.
- 21.- Portmann L, Hamada N, Heinrich G, et al. **ANTI-THYROID PEROXIDASE ANTIBODY IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROID DISEASE: POSSIBLE IDENTITY WITH ANTI-MICROSOMAL ANTIBODY.** *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61:1001-1003.
- 22.- Bermann M, Magee M, Koenig RJ, et al. **DIFFERENTIAL AUTOANTIBODY RESPONSES TO THYROID PEROXIDASE IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE AND HASHIMOTO'S THYROIDITIS.** *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1098-1101.

- 23.- Hawkins BR, Dawkins RL, Burger HG, et al. **DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THYROID MICROSOMAL ANTIBODIES IN RANDOMLY SELECTED POPULATION.** *Lancet* 1980; nov 15: 1057-1059.
- 24.- Tamaki H, Katsumaru H, Amino H, et al. **USEFULNESS OF THYROGLOBULIN ANTIBODY DETECTED BY ULTRASENSITIVE ENZYME IMMUNOASSAY: A GOOD PARAMETER FOR IMMUNE SURVEILLANCE IN HEALTHY SUBJECTS AND FOR PREDICTION OF POST-PARTUM THYROID DYSFUNCTION.** *Clin Endocrinol* 1992; 37: 266-273.
- 25.- Weetman AP, McGregor AM. **AUTOIMMUNE THYROID DISEASE: FURTHER DEVELOPMENTS IN OUR UNDERSTANDING.** *Endocrine Rev* 1994; 15 (6): 788-830.
- 26.- Tamaki H, Amino N, Iwatani Y, et al. **DETECTION OF THYROID MICROSOMAL AND THYROGLOBULIN ANTIBODIES BY NEW SENSITIVE RADIOIMMUNOASSAY IN HASHIMOTO'S DISEASE: COMPARISON WITH CONVENTIONAL HEMAGGLUTINATION ASSAY.** *Endocrinol Jpn.* 1991; 38:97-101.
- 27.- Prentice L, Kiso Y, Fukuma N, et al. **MONOCLONAL THYROGLOBULIN AUTOANTIBODIES: VARIABLE REGION ANALYSIS AND EPITOPE RECOGNITION.** *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:977-986.
- 28.- Glinoeer D, Riahi M, Grün JP. **RISK OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN PREGNANT WOMEN WITH ASYMPTOMATIC AUTOIMMUNE THYROID DISORDERS.** *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 197-204.
- 29.- Weetman AP. **EDITORIAL: INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS AND POSTPARTUM THYROIDITIS: AN IMPORTANT ASSOCIATION.** *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 7-9.
- 30.- Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewiz A, et al. **THE ASSOCIATION OF ANTITHYROID ANTIBODIES IN EUTHYROID NONPREGNANT WOMEN WITH RECURRENT FIRST TRIMESTER ABORTIONS IN THE NEXT PREGNANCY.** *Fertil Steril* 1993; 60: 1001-1005.
- 31.- Pop VJ, DeVries E, Van Baar AL, et al. **MATERNAL THYROID PEROXIDASE ANTIBODIES DURING PREGNANCY: A MARKER OF IMPAIRED CHILD DEVELOPMENT?** *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3561-3566.
- 32.- Bech K, Høier-Madsen M, Feldt-Rasmussen U, et al. **THYROID FUNCTION AND AUTOIMMUNE MANIFESTATIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS DURING AND AFTER PREGNANCY.** *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 124: 534-539.

- 33.- Hare JW. **GESTATIONAL DIABETES AND THE WHITE CLASSIFICATION.** *Diabetes Care* 1980, 3:394.
- 34.- Bech K, Hertel J, Rasmussen N, et al. **EFFECT OF MATERNAL THYROID AUTOANTIBODIES AND POSTPARTUM THYROIDITIS ON THE FETUS AND NEONATE.** *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991; 125: 146-149.
- 35.- Hayslip CC, Fein HG, O'Donnell VM, et al. **THE VALUE OF SERUM ANTIMICROSOMAL ANTIBODY TESTING IN SCREENING FOR SYMPTOMATIC POSTPARTUM THYROID DYSFUNCTION.** *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 203-209.
- 36.- Amino N, Mori H, Iwatani Y, et al. **HIGH PREVALENCE OF TRANSIENT POSTPARTUM THYROTOXICOSIS AND HYPOTHYROIDISM.** *N Engl J Med* 1982; 306: 849-852.
- 37.- Jansson R, Bernander S, Karlsson A, et al. **AUTOIMMUNE THYROID DYSFUNCTION IN THE POSTPARTUM PERIOD.** *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 681-687.
- 38.- Gray RS, Clarke BE. **PRIMARY AUTOIMMUNE DIABETES MELLITUS.** *Br Med J.* 1978; 2:1715.
- 39.- Navarro JDN, Mustaffa BE, Morris DV, et al. **INSULIN DEFICIENT DIABETES. CONTRASTS WITH OTHER ENDOCRINE DEFICIENCIES.** *Diabetologia.* 1979; 16:5.
- 40.- Gray RS, Irvine WJ, Toff AD, et al. **UNRECOGNIZED THYROID FAILURE IN DIABETES MELLITUS.** *J Clin Lab Immunol* 1979; 2:221
- 41.- Gray RS, Borseley DG, Seth J, et al. **PREVALENCE OF SUBCLINICAL THYROID FAILURE IN INSULIN DEPENDENT DIABETES.** *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 1034-1045.
- 42.- Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. **DE NOVO CLINICAL HYPOTHYROIDISM IN PREGNANCIES COMPLICATED BY TYPE I DIABETES, SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM, AND PROTEINURIA: A NEW SYNDROME.** *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 442-446.
- 43.- Arroyo P, Casanueva E, Reynoso M. **PESO ESPERADO PARA LA TALLA Y LA EDAD GESTACIONAL. TABLAS DE REFERENCIA.** *Ginec Obstet Mex* 1985; 53: 227-231.

- 44.- Moses R, Calvert D. **PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN WITHOUT GESTATIONAL DIABETES MELLITUS RELATED TO THE MATERNAL GLUCOSE LEVEL. IS THERE A CONTINUUM OF RISK.** *Diabetes Care* 1995; 18:1527-1533.
- 45.- Persson B, Hanson U. **FETAL SIZE AT BIRTH IN RELATION TO QUALITY OF BLOOD GLUCOSE CONTROL IN PREGNANCIES COMPLICATED BY PREGESTATIONAL DIABETES MELLITUS.** *Br J Obstet Gynecol* 1996; 103:427-433.
- 46.- Wyse L, Jones M, Mandel F. **RELATIONSHIP OF GLYCOSILATED HEMOGLOBIN, FETAL MACROSOMIA, AND BIRTHWEIGHT MACROSOMIA.** *Am J Perinatol* 1994; 11:260-262.
- 47.- Belyavin G, Trotter WR. **INVESTIGATION OF THYROID ANTIGENS REACTING WITH HASHIMOTO SERA: EVIDENCE FOR AN ANTIGEN OTHER THAN THYROGLOBULIN.** *Lancet* 1959, 1: 648-650.
- 48.-Holborow EJ, Brown PC, Roitt IM, et al. **CYTOPLASMIC LOCALIZATION OF "COMPLEMENT-FIXING" AUTO-ANTIGEN IN HUMAN THYROID EPITHELIUM.** *Br J Exp Pathol* 1959; 40: 583-586.
- 49.- Amino H, Hagen SR, Yamada N, et al. **MEASUREMENT OF CIRCULATING THYROID MICROSOMAL ANTIBODIES BY THE TANNED RED CELL HEMAGGLUTINATION TECHNIQUE: ITS USEFULNESS IN THE DIAGNOSIS OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASE.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 1976; 5: 115-125.
- 50.- Mori T, Kriss JP. **MEASUREMENT BY COMPETITIVE BINDING RADIOASSAY OF SERUM ANTI-MICROSOMAL AND ANTI-THYROGLOBULIN ANTIBODIES IN GRAVE'S DISEASE AND OTHER THYROID DISORDERS.** *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33:688-698.
- 51.- Schardt CW, McLachlan SM, Matheson J, et al. **AN ENZYME-LINKED IMMUNOASSAY FOR THYROID MICROSOMAL ANTIBODIES.** *J Immunol Methods* 1982; 55:155-168.
- 52.- Hayslip CC, Fein HG, O'Donnell VM, et al. **THE VALUE OF SERUM ANTIMICROSOMAL ANTIBODY TESTING IN SCREENING FOR SYMPTOMATIC POSTPARTUM THYROID DYSFUNCTION.** *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:203-209.
- 53.- Amino N, kuro R, Tanizawa O, et al. **CHANGES OF SERUM ANTI-THYROID ANTIBODIES DURING AND AFTER PREGNANCY IN AUTOIMMUNE THYROID DISEASE.** *Clin Exp Immunol* 1978; 31: 30-37.

54.- Pitcher-Wilmott RW, Hinddocha P, Wood CBS. **THE PLACENTAL TRANSFER OF IgG SUBCLASSES IN HUMAN PREGNANCY.** *Clin Exp Immunol* 1980; 41:303-308.

55.- Orgiazzi J, Rodien P, Morel Y, et al. **THYROID AUTOIMMUNE DISORDERS AND PREGNANCY.** En: Beckers C, Reinwein D. *The thyroid and pregnancy.* International Merck-Symposium in Brussels. 1991: 45-54.