



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MÉDICINA

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**PREVALENCIA DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL
EN MUJERES CON HIPOTIROIDISMO
Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

**ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

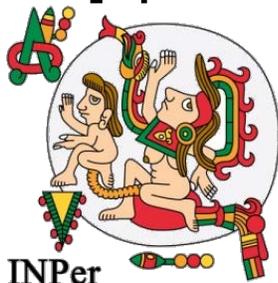
DR. REYES ENRIQUE MARÍN ACOSTA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN:

Dr. Rodrigo Zamora Escudero

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Enrique Reyes Muñoz



INPer

México, D. F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Prevalencia de diabetes mellitus gestacional en mujeres con
hipotiroidismo y factores de riesgo asociados



Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez
Director de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Rodrigo Zamora Escudero
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Enrique Reyes Muñoz
Director de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

RESUMEN

Objetivo: Conocer la prevalencia de diabetes mellitus gestacional (DMG) y los factores de riesgo asociados en mujeres mexicanas con hipotiroidismo en tratamiento.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, de casos y controles. Se incluyeron mujeres embarazadas con hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) de 2010 a 2014. Se integraron 2 grupos: 1) Mujeres hipotiroideas con DMG, 2) Mujeres hipotiroideas sin DMG. Se excluyeron mujeres con otras patologías crónicas agregadas. El diagnóstico de DMG se realizó con 2 o más valores alterados (ayuno 95 mg/dL, 1 hora: 180 mg/dL y 2 horas 155 mg/dL) en la curva de tolerancia oral a la glucosa (CTOG) 75g-2h. Se calcularon los Odds Ratio (OR) con intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para los factores de riesgo asociados al desarrollo de DMG.

Resultados: Se analizaron 328 casos encontrando, Grupo 1 n=27 y Grupo 2 n=301. La prevalencia de DMG fue del 8.2%. Se encontró aumento en el riesgo de padecer DMG en mujeres con antecedente de DMG OR (IC 95%): 24 (2.1-273.9), óbito: 7.9 (1.2-49.7), obesidad: 6.3 (2.6-15.0), edad ≥ 35 años: 3.0 (1.3-6.8). No hubo asociación con sobrepeso, antecedente familiar de diabetes ni forma de concepción.

Conclusión: La prevalencia de DMG en mujeres mexicanas con hipotiroidismo en tratamiento es del 8.2%, similar a la reportada en la literatura internacional. Los factores de riesgo asociados a DMG fueron antecedente de diabetes gestacional, óbito, IMC y edad ≥ 35 años.

Palabras clave: Hipotiroidismo, diabetes gestacional, factores de riesgo.

Abstract:

Objective: To know the prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) and the associated risk factors in Mexican women with treated hypothyroidism.

Methods: An observational study of cases-controls was performed. We included pregnant women with treated hypothyroidism with L-thyroxin in the National Institute of Perinatology (INPer) from 2010 to 2014. Two groups were formed: 1) Women with hypothyroidism and GDM, 2) Women with hypothyroidism without GDM. Women with other chronic diseases were excluded. The diagnosis of GDM was performed with 2 or more abnormal values (fasting 95 mg/dL, 1 hour: 180 mg/dL and 2 hours 155 mg/dL) in the oral glucose tolerance test 75g-2h. The odds ratio (OR) was calculated with confidence intervals of 95% (95% CI) for the risk factors associated with the development of GDM.

Results: 328 cases were analyzed finding: Group 1 n=27 and Group 2 n=301. The prevalence of GDM was 8.2%. An augmented risk of GDM was found in women with history of GDM OR (CI 95%): 24 (2.1-273.9), previous stillbirth: 7.9 (1.2-49.7), obesity: 6.3 (2.6-15.0), age ≥ 35 years: 3.0 (1.3-6.8). There was no association with overweight, family history of diabetes or any form of conception.

Conclusion: The prevalence of GDM in Mexican women with treated hypothyroidism is 8.2%, similar to that reported in the international literature. Risk factors associated with GDM were history of gestational diabetes, previous stillbirth, BMI and age ≥ 35 years.

Keywords: Hypothyroidism, gestational diabetes, risk factors.

ANTECEDENTES

Las enfermedades tiroideas y la diabetes mellitus son las dos endocrinopatías más comúnmente encontradas en la práctica clínica (1, 2, 3, 4) siendo el hipotiroidismo la segunda endocrinopatía más frecuente en las mujeres en edad reproductiva y cuando no se trata, se asocia a diversas complicaciones durante el embarazo (5).

Aproximadamente 10% de las mujeres en edad reproductiva tienen hipotiroidismo y 35% de estas tienen hipotiroidismo clínico o exhiben hipotiroxemia materna la cual se ha asociado con mayor riesgo de resistencia a la insulina o de DMG (6).

Al menos 2-3% de las mujeres aparentemente sanas en edad reproductiva tienen TSH elevada en suero, después de realizar pruebas de función tiroidea 0.3-0.5% tienen hipotiroidismo clínico y 2-2.5% hipotiroidismo subclínico (7, 8).

El hipotiroidismo afecta 2-5% de los embarazos siendo la enfermedad tiroidea más prevalente durante el mismo (2, 4, 9) teniendo una incidencia de 0.46% en la población de mujeres embarazadas mexicanas (10).

Por otro lado, 6-7% de los embarazos se complican con diabetes mellitus y de estos 90% lo representan las mujeres con DMG (2,11) quedando una prevalencia de DMG entre el 1 y el 14% dependiendo de la población y de los métodos de diagnóstico utilizados (3, 4, 12, 13, 14). En la población mexicana la DMG afecta del 8.4 al 17.7% de los embarazos (15, 16).

Hasta un 6 a 15% de los embarazos con DMG están asociados con hipotiroidismo (6). La diabetes y los desórdenes tiroideos tienen influencia mutua una sobre la otra ya que por un lado las hormonas tiroideas contribuyen a la regulación del metabolismo de los carbohidratos y la función pancreática y por el otro la diabetes afecta la función

tiroidea (1, 13, 17). El estrés metabólico del embarazo y la intolerancia a los carbohidratos asociada puede poner a la paciente con hipotiroidismo en riesgo adicional de desarrollar DMG (13).

El hipotiroidismo clínico y subclínico se han reconocido como estados insulinoresistentes, además, en el hipotiroidismo existe una disminución en el promedio de producción de glucosa en el hígado lo que disminuye los requerimientos de insulina. Por otro lado, la adiponectina tiene importantes propiedades como sensibilizador de insulina y en el hipotiroidismo se han observado niveles disminuidos de esta lo que confiere un mayor riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (1, 18).

Debe notarse que el seguimiento a largo plazo revela una mayor incidencia de hipotiroidismo clínico y de diabetes tipo 2 en mujeres cuya enfermedad tiroidea o metabólica se manifestó por primera vez en el embarazo (3).

Algunos trabajos han documentado una alta prevalencia de anticuerpos antitiroideos elevados en situaciones donde predomina un fondo de resistencia insulínica, tales como en gestantes con DMG (12).

La evidencia en la asociación entre hipotiroidismo y DMG es inconsistente, algunos reportes encuentran asociación mientras que otros han fallado en encontrar dicha conexión (2, 4, 19). Diversos estudios han determinado los factores de riesgo para DMG; la obesidad pregestacional, el aumento excesivo de peso durante el embarazo, historia familiar de diabetes mellitus, edad materna avanzada, raza, diagnóstico previo de diabetes gestacional, intolerancia a los carbohidratos o glucosa alterada en ayuno, historia de macrosómico e índice de masa corporal $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ pueden predisponer al desarrollo de DMG (14, 15).

Si una mujer embarazada tiene hipotiroidismo tiene entre 1.6 y 4.3 veces más de riesgo de desarrollar DMG (3, 6). En contraste, en otros estudios se ha encontrado que la normalización de TSH mediante el tratamiento con tiroxina disminuye los niveles de glucosa en ayuno y postprandial principalmente en pacientes con hipotiroidismo subclínico (20, 21)

Aunque múltiples estudios han caracterizado la frecuencia de DMG en mujeres con hipotiroidismo, ninguno de ellos lo ha hecho en mujeres mexicanas y pocos han analizado los factores de riesgo asociados, así mismo, la mayoría de los estudios toman como población base pacientes con DMG y buscan su relación con el desarrollo de hipotiroidismo contrario a este estudio donde se buscará la prevalencia de DMG en mujeres hipotiroideas en tratamiento con levotiroxina. Por lo tanto, el objetivo del estudio es conocer la prevalencia de DMG en mujeres mexicanas con hipotiroidismo y los factores de riesgo asociados a su desarrollo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Participantes:

Se realizó un estudio observacional, de casos y controles, en mujeres con diagnóstico de hipotiroidismo que acudieron a control prenatal al INPer y cuya fecha de resolución del embarazo haya sido en el periodo comprendido entre enero de 2010 y junio de 2014.

Se incluyeron mujeres con embarazo único, con control prenatal y resolución del embarazo después de las 20 semanas de gestación (SDG) en el INPer, con diagnóstico de hipotiroidismo en tratamiento a las cuales se les hubiera realizado al menos una CTOG durante el embarazo y se dividieron en dos grupos, en el primer grupo (casos) se incluyeron mujeres hipotiroideas y con diagnóstico de DMG de acuerdo a los criterios de la ADA 2010 (22). En el grupo 2 se incluyeron mujeres con diagnóstico de hipotiroidismo sin DMG.

Se excluyeron mujeres con patologías crónicas agregadas como diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica crónica, enfermedades autoinmunes, insuficiencia renal crónica, asma e hipertiroidismo.

Variables del estudio:

Variable independiente:

Hipotiroidismo

Definición operativa: Mujeres con TSH \geq 2.5 mUI/L previo al embarazo y/o en el primer trimestre del embarazo y \geq 3.0 mUI/L en el segundo y tercer trimestre del embarazo de acuerdo a los criterios de la Sociedad de Endocrinología y de la Sociedad Americana de Tiroides que estuvieran o hubieran recibiendo tratamiento con levotiroxina (4, 7, 8).

Variable dependiente:**Diabetes Mellitus Gestacional**

Definición operativa: El diagnóstico se realizó de acuerdo a los criterios de la ADA 2010 con dos o más valores alterados en la CTOG 75g-2h con los siguientes puntos de corte: ayuno ≥ 95 mg/dL, una hora ≥ 180 mg/dL y dos horas ≥ 155 mg/dL (22).

Variables exploratorias:**Edad**

Definición operativa: Edad cronológica al momento de ingreso a control prenatal expresada en años.

Índice de masa corporal

Definición operativa: Peso en kilogramos sobre la talla en metros al cuadrado (kg/m^2), de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud, se dividieron tres grupos: IMC < 25 kg/m^2 normal, 25-30 kg/m^2 sobrepeso y ≥ 30 kg/m^2 obesidad. (23)

Antecedente de padres con diabetes mellitus

Definición operativa: Antecedente heredofamiliar de padre o madre con diagnóstico de diabetes mellitus 2.

Antecedente de abuelos con diabetes mellitus

Definición operativa: Antecedente heredofamiliar de abuelos por rama paterna o materna con diagnóstico de diabetes mellitus 2.

Antecedente de diabetes mellitus gestacional

Definición operativa: Presencia diabetes mellitus gestacional en embarazo previo detectada por CTOG de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes 2010 (22).

Antecedente de Preeclampsia

Definición operativa: Embarazo previo con elevación de la tensión arterial >140/90 mmHg acompañada de cualquiera de los siguientes: proteinuria, trombocitopenia, alteración de la función hepática, desarrollo reciente de insuficiencia renal, edema pulmonar o aparición de alteraciones cerebrales o visuales de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia 2014 (24).

Antecedente de óbito

Definición operativa: Embarazo previo con feto muerto *in utero* después de las 20 semanas de gestación.

Antecedente de macrosómico

Definición operativa: Antecedente de recién nacido (RN) con peso al nacimiento \geq 4000 gramos.

Antecedente de parto pretérmino

Definición operativa: Embarazo previo cuya resolución haya ocurrido después de las 20 semanas de gestación y antes de las 37 semanas de gestación (25).

Antecedente de infertilidad

Definición operativa: Falta de embarazo posterior a 12 meses de relaciones sexuales con intervalos regulares sin la utilización de métodos anticonceptivos (23).

Antecedente de pérdida gestacional recurrente

Definición operativa: Pérdida de tres o más embarazos consecutivos (26).

Forma de concepción

Definición operativa: Forma en la cual fue logrado el embarazo siendo esta de forma espontánea o en pacientes con problemas de infertilidad mediante inductores de la ovulación (IO), inseminación intrauterina (IIU) o fertilización *in vitro* (FIV).

TSH al ingreso

Definición operativa: TSH mayor a los límites de referencia por trimestre (≥ 2.5 mUI/L en el primer trimestre y ≥ 3.0 mUI/L en el segundo y tercer trimestre del embarazo) de acuerdo a los criterios de la Sociedad de Endocrinología y de la Sociedad Americana de Tiroides en la primera determinación de pruebas de función tiroidea durante el control prenatal (7, 8).

Tipo de resolución

Definición operativa: Vía de resolución del embarazo siendo vía vaginal o parto y vía abdominal o cesárea.

Grande para edad gestacional

Definición operativa: Peso al nacimiento por arriba del percentil 90 expresado en gramos de acuerdo a la distribución de los percentiles del peso al nacer según edad gestacional y género (27).

Pequeño para edad gestacional

Definición operativa: Peso al nacimiento por debajo del percentil 10 expresado en gramos de acuerdo a la distribución de los percentiles del peso al nacer según edad gestacional y género (27).

Parto pretérmino

Definición operativa: Nacimiento que ocurre antes de las 37 y después de las 20 semanas de gestación (25)

Preeclampsia

Definición operativa: Elevación de la tensión arterial $>140/90$ mmHg acompañada de cualquiera de los siguientes: proteinuria, trombocitopenia, alteración de la función hepática, desarrollo reciente de insuficiencia renal, edema pulmonar o aparición de

alteraciones cerebrales o visuales de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia 2013 (24).

Tamaño de muestra:

Para encontrar una prevalencia del 10% de mujeres con DMG con un nivel de confianza del 99% y precisión o error del 5%, se requieren 235 mujeres con hipotiroidismo mas un 10% de posibles pérdidas, se deben estudiar en total 258 mujeres por lo que se decidió incluir el total de mujeres atendidas durante el periodo de estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó la estadística descriptiva para caracterizar ambos grupos, utilizando media y desviación estándar y/o frecuencia y porcentaje para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente. Se realizó prueba de Chi cuadrada para diferencias de proporciones y T de student para diferencias de medias y se calculó la prevalencia de mujeres hipotiroideas con DMG así como los OR (IC 95%) para los factores de riesgo asociados al desarrollo de DMG y finalmente los resultados perinatales en los dos grupos de pacientes utilizando tablas de contingencia de 2x2. El análisis estadístico se realizó con el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows en su versión 15.

RESULTADOS

Se incluyeron 328 mujeres. Grupo 1 (casos) n= 27, correspondientes al 8.2% de la población las cuales fueron diagnosticadas con DMG y Grupo 2 (controles) n= 301 mujeres sin DMG (91.8%).

En la tabla 1 se muestra la población de estudio, se toman en cuenta las características principales de las mujeres hipotiroideas en cuanto a edad, número de gestas, somatometría, control tiroideo a su ingreso, valores de glucosa en la CTOG y finalmente la edad gestacional a la resolución, peso y talla de los recién nacidos. Se observa diferencia estadísticamente significativa entre ambas poblaciones en cuanto a edad, peso, IMC y valores de CTOG la cual es esperada de acuerdo a los resultados obtenidos, adicionalmente se observa diferencia estadísticamente significativa en el primer valor de T3T.

Tabla 1. Características demográficas al ingreso y a la resolución del embarazo en mujeres con hipotiroidismo con y sin diabetes mellitus gestacional.

Variable	DMG (N=27)	Controles (N=301)	*p
Al ingreso			
Edad (años)	34.85 ± 4.58	31.21 ± 5.75	0.002
Gestas (número)	2.37 ± 1.21	2.16 ± 1.31	0.429
SDG (semanas)	17.0 ± 7.59	17.2 ± 6.73	0.849
Peso (kg)	82.19 ± 15.93	66.51 ± 11.77	0.000
Talla (m)	1.57 ± 0.06	1.56 ± 0.06	0.492
IMC (kg/m ²)	33.15 ± 6.50	27.89 ± 4.99	0.0001
SDG en primeras PFT (semanas)	22.2 ± 19.37	19.3 ± 13.84	0.323
TSH (mUI/L)	2.53 ± 2.41	3.75 ± 8.48	0.455
T3T (mUI/L)	194.48 ± 87.22	158.36 ± 45.36	0.000
T4L (mUI/L)	0.90 ± 0.26	2.45 ± 13.51	0.551
SDG en primera CTOG (semanas)	21.88 ± 6.71	22.89 ± 5.78	0.391

Ayuno (mg/dL)	101.22 ± 16.88	79.38 ± 7.89	0.0001
1 hora postprandial (mg/dL)	201.07 ± 18.94	130.00 ± 30.67	0.0001
2 horas postprandial (mg/dL)	162.51 ± 22.79	111.48 ± 24.38	0.0001
A la resolución			
SDG (semanas)	37.5 ± 2.11	38.2 ± 2.25	0.105
Peso RN (gramos)	2800.14 ± 488.78	2959.76 ± 509.57	0.119
Talla RN (centímetros)	48.25 ± 2.22	48.70 ± 3.25	0.484

*Prueba T de student. DMG= diabetes mellitus gestacional, SDG= semanas de gestación, IMC= índice de masa corporal, PFT= Pruebas de función tiroidea, CTOG= curva de tolerancia oral a la glucosa, RN= recién nacido

Dentro de los factores de riesgo para diabetes gestacional analizados en el estudio (tabla 2) puede observarse que la edad mayor a 35 años, la obesidad, el antecedente de DMG y antecedente de óbito incrementan significativamente el riesgo de desarrollar DMG en el embarazo actual. No se encontró asociación con antecedentes heredo familiares de diabetes, otros antecedentes obstétricos, la forma de haber logrado el embarazo, ni con el grado de control tiroideo al iniciar el control prenatal.

Tabla 2. Factores de riesgo en mujeres con hipotiroidismo en tratamiento asociados al desarrollo de diabetes mellitus gestacional.

Factor	DMG (N=27)	Controles (N=301)	*OR (IC 95%)
Edad (años)			
Menores de 25	1 (3.7%)	42 (13.9%)	0.23 (0.03-1.79)
25 - 34	10 (37.0%)	162 (53.8%)	0.50 (0.22-1.13)
35 o más	16 (59.2%)	97 (32.2%)	3.05 (1.36-6.84)
IMC al ingreso (criterios OMS)			
Normal	2 (7.4%)	90 (29.9%)	0.17 (0.04-0.77)
Sobrepeso	6 (22.2%)	127 (42.1%)	0.39 (0.15-0.99)
Obesidad	19 (70.3%)	82 (27.2%)	6.34 (2.67-15.05)
Antecedentes			
Padres con DM	9 (33.3%)	89 (29.5%)	1.19 (0.51-2.75)
Abuelos con DM	7 (25.9%)	68 (22.5%)	1.19 (0.48-2.95)
DMG	2 (7.4%)	1 (0.3%)	24 (2.10-273.94)
Preeclampsia	3 (11.1%)	11 (3.6%)	3.29 (0.86-12.62)

Óbito	2 (7.4%)	3 (0.9%)	7.94 (1.26-49.79)
Macrosómico	1 (3.7%)	2 (0.6%)	5.75 (0.50-65.5)
Parto pretérmino	5 (18.5%)	10 (3.3%)	6.61 (2.07-21.04)
Infertilidad	9 (33.3%)	110 (36.5%)	0.86 (0.37-1.99)
PGR	2 (7.4%)	35 (11.6%)	0.68 (0.13-2.67)
Forma de concepción			
Espontáneo	23 (85.1%)	276 (91.6%)	0.52 (0.16-1.62)
Logrado por IO	1 (3.7%)	3 (0.9%)	3.82 (0.38-38.04)
Logrado por IIU	1 (3.7%)	4 (1.3%)	2.85 (0.30-26.49)
Logrado por FIV	2 (7.4%)	18 (5.9%)	1.25 (0.27-5.73)
Descontrol de TSH al ingreso	10 (37.0%)	86 (28.5%)	1.47 (0.64-3.33)

*Odds Ratio. DMG= diabetes mellitus gestacional, IMC= índice de masa corporal, OMS= Organización Mundial de la Salud, DM= diabetes mellitus, PGR= pérdida gestacional recurrente, IO= inductores de la ovulación, IIU= inseminación intrauterina, FIV= fecundación *in vitro*.

En cuanto a resultados perinatales (tabla 3) únicamente se observó un aumento estadísticamente significativo en el grupo 1 de padecer preeclampsia siendo 3.9 veces mayor en las pacientes que tienen diagnóstico de hipotiroidismo y que desarrollan DMG, no hubo repercusión en cuanto a vía de nacimiento, peso al nacer ni edad gestacional.

Tabla 3. Resultados perinatales en mujeres con hipotiroidismo en tratamiento con y sin diabetes mellitus gestacional.

	DMG (N=27)	Controles (N=301)	*OR (IC 95%)
Tipo de resolución			
Parto	4 (14.8%)	70 (23.3%)	0.57 (0.19-1.71)
Cesárea	23 (85.2%)	231 (76.7%)	1.74 (0.58-5.20)
Complicaciones			
GEG	0 (0.0%)	14 (4.7%)	0.73 (0.09-5.77)
PEG	3 (11.1%)	32 (10.6%)	1.05 (0.30-3.68)
Parto pretérmino	6 (22.2%)	35 (11.7%)	2.16 (0.81-5.72)
Preeclampsia	7 (25.9%)	20 (6.6%)	4.91 (1.85-13.01)

*Odds Ratio. DMG= diabetes mellitus gestacional, GEG= grande para edad gestacional, PEG= pequeño para edad gestacional.

En la tabla 4 se observa la dosis promedio de levotiroxina utilizada por las mujeres durante el embarazo por trimestre. No se encontró diferencia significativa entre la dosis de levotiroxina utilizada durante cualquiera de los trimestres y el desarrollo o no de diabetes gestacional.

Tabla 4. Dosis de levotiroxina utilizada durante el embarazo en pacientes hipotiroideas.

Trimestre	Dosis promedio mcg / día	Máxima - Mínima mcg / día
Primer trimestre 5-13.6 SDG	86.4 ± 40.5	25 - 200
Segundo trimestre 14-26.6 SDG	92.3 ± 48.6	25 - 225
Tercer trimestre 27-41 SDG	91.7 ± 54.9	25 - 300

SDG= semanas de gestación.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontró una prevalencia de DMG de 8.2% en mujeres mexicanas con hipotiroidismo en tratamiento con levotiroxina lo cual es menor a lo reportado en la literatura internacional para mujeres hipotiroideas, sin embargo, si se encuentra dentro de los rangos reportados para la población general (3, 4, 6, 12, 13, 14).

En el estudio de Tudela y Cols., se reporta un marcado aumento en el riesgo de DMG asociado a la elevación de TSH durante el embarazo, hallazgo que no fue consistente a nuestro estudio donde la relación entre descontrol y desarrollo de DMG no alcanzó significancia estadística, lo cual puede atribuirse al tratamiento con levotiroxina y a los ajustes posteriores en dosificación al ingreso a control prenatal, dado que en el estudio de Tudela y Cols., las mujeres que requirieron tratamiento para el hipotiroidismo fueron excluidas (28).

El hipotiroidismo primario se asocia a 1.6 veces más riesgo de DMG, no así el hipotiroidismo iatrógeno (9), sin embargo esta diferencia no puede determinarse en el presente estudio ya que la población de mujeres hipotiroideas no fue separada por origen del hipotiroidismo.

Hoseini y Cols., en un estudio transversal, retrospectivo encontraron que el riesgo de DMG incrementa significativamente con el aumento en la edad materna por arriba de 26 años quienes tienen el doble de riesgo de presentar DMG en comparación con mujeres más jóvenes (OR 2.1, $p = 0.028$) lo cual es similar a este estudio, sin embargo el corte de edad para el que se encontró significancia en el aumento de riesgo de DMG en nuestra población fue de 35 años. En el mismo estudio, las mujeres con hipotiroidismo fueron más propensas a DMG (OR 5.3, $p = 0.018$), sin

embargo, no especifica si las pacientes recibían o no tratamiento para el hipotiroidismo (14). Otra diferencia con nuestro estudio es que solo toman en cuenta mujeres multíparas difiriendo con nuestro estudio donde no se tomó en cuenta el número de gestas como criterio de inclusión o exclusión.

H. Stohl y Cols., han reportado una incidencia de DMG de 14.3% en mujeres con hipotiroidismo lo cual es mayor a lo encontrado en nuestros resultados, sin embargo, la edad materna, raza y el IMC pregestacional no afectaron los resultados en su grupo de 73 mujeres lo cual difiere de nuestros hallazgos donde la edad materna e IMC si incrementan el riesgo de DMG, también existe una diferencia en cuanto al método para el diagnóstico de DMG ya que utilizaron la CTOG de 3 horas lo cual probablemente aumentó la incidencia (13).

En 2008 Cleary y Cols., realizaron un estudio prospectivo multicéntrico en el que incluyeron a 10,990 mujeres de las cuales aproximadamente 5% fueron detectadas con hipotiroidismo en el primer trimestre y cuya proporción aumentó 0.6% para el segundo trimestre sin hacer mención entre el uso o no de levotiroxina. En este análisis se encontró asociación de DMG (diagnosticada por CTOG de 3 horas) con el hallazgo de hipotiroxinemia detectada en el segundo trimestre del embarazo (OR 1.7, IC 1.02-2.84), sin embargo, no se encontró relación entre hipotiroidismo subclínico y desenlaces adversos en el embarazo ya que la asociación no fue consistente en las mujeres con hipotiroxinemia presentada en el primer trimestre al realizar determinaciones cuyos puntos de corte fueron los valores de TSH entre los percentiles 2.5 y 97.5 de normalidad (29). En nuestro estudio, sin embargo, si se observa una clara relación entre las pacientes con la doble endocrinopatía y su mayor riesgo de desarrollar preeclampsia.

Karakosta, et. al. en un estudio prospectivo de cohorte encontraron un aumento 4 veces mayor en la combinación de niveles elevados de TSH y anticuerpos antitiroideos con respecto al riesgo de DMG al analizar una población de 1170 mujeres griegas de las cuales 154 recibían algún tipo de tratamiento con levotiroxina o medicamentos antitiroideos (RR 4.3, 95% IC 2.1-8.9) (19). Männistö por su parte realizó un estudio prospectivo de cohorte en el que incluyó a 9247 mujeres finlandesas reportando una prevalencia del 1% de hipotiroidismo sin mencionar si estas mujeres recibieron o no tratamiento durante el embarazo. En este estudio, no se encontró una relación entre disfunción tiroidea y anticuerpos antitiroideos positivos y el desarrollo de DMG (30). En nuestro estudio no se tomó en cuenta la medición de anticuerpos antitiroideos ya que no todas las pacientes contaban con los mismos por lo que será importante la realización de nuevos estudios en los que si se realice dicha determinación a todas las pacientes y preferentemente al iniciar el control prenatal.

Pascual en un estudio retrospectivo realizado a 56 mujeres en Pamplona, España, no encontró diferencias significativas entre las pacientes diagnosticadas de DMG con positividad para anticuerpos antitiroideos respecto a las gestantes con autoinmunidad negativa, sin embargo, si encontró una alta prevalencia de DMG en la población gestante con valor de TSH por encima del rango óptimo según recomendaciones de la ATA (12). En dicho estudio tampoco se encontró diferencia significativa entre las gestantes diagnosticadas de DMG y el grupo control al tomar en cuenta los factores predictores independientes como edad, IMC y antecedentes familiares lo cual es diferente de nuestro estudio en donde si se encontró relación entre edad mayor a 35 años y obesidad como factores agregados a hipotiroidismo para el desarrollo de DMG, sin embargo el estudio de Pascual es limitado por el tamaño de la muestra (12).

En un estudio retrospectivo de cohorte realizado por Tirosh y Cols., en una población de 87,213 mujeres se encontró que la combinación de hipotiroidismo y DMG se asocia con un aumento en el riesgo de infertilidad, trastornos hipertensivos, parto pretérmino y cesárea así como una mayor proporción de embarazos logrados mediante tratamientos de reproducción asistida, no así en nuestro estudio donde no se encontró relación entre la forma de lograr el embarazo y el desarrollo de DMG y la única complicación perinatal asociada fue preclampsia probablemente debido a que las pacientes de nuestro estudio recibían tratamiento con levotiroxina (2).

Dentro de las limitaciones del presente estudio se encuentran el tamaño de la muestra, que es apropiada para analizar la prevalencia de DMG pero limitada para analizar los factores de riesgo asociados al desarrollo de DMG. Otra deficiencia es que no todas las mujeres cuentan con determinación de pruebas de función tiroidea en el primer trimestre ni con determinación de anticuerpos antitiroideos, así mismo, se tomaron en cuenta para diagnóstico de DMG los valores de la ADA vigentes hasta 2010 en la CTOG ya que son los que actualmente se utilizan en el INPer pudiendo inferir un aumento en la prevalencia de DMG si se tomaran en cuenta los nuevos criterios propuestos por la ADA a partir de 2011 además de que dichos criterios también fueron tomados en cuenta en varios de los estudios utilizados para la comparación de nuestra población (16).

Si bien el Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras y las guías de práctica clínica de la Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos recomiendan la realización de pruebas de función tiroidea solo a mujeres con síntomas de enfermedad tiroidea, historia previa de enfermedad tiroidea y otras condiciones asociadas a la misma, sería útil contar con estas en todas las pacientes que ingresan

a control prenatal por la prevalencia encontrada en este estudio y en la literatura internacional (4, 5).

Se propone la realización de estudios prospectivos con mayor población en los que se haga una comparación de la doble endocrinopatía para la búsqueda de factores de riesgo y resultados perinatales para así poder prevenir los mismos. Así mismo se propone un mayor énfasis en el diagnóstico oportuno de DMG en pacientes con hipotiroidismo y de forma inversa, un escrutinio de función tiroidea a todas las pacientes con diagnóstico de DMG además de la realización de una nueva comparación si se valida el uso de los nuevos criterios propuestos por la ADA en nuestra población.

CONCLUSIONES

La prevalencia de DMG en mujeres mexicanas con hipotiroidismo en tratamiento es del 8.2%, similar a la reportada en la literatura internacional.

Los factores de riesgo asociados a DMG fueron antecedente de DMG, óbito, IMC y edad ≥ 35 años.

REFERENCIAS

1. Hage M, Zantout MS, Azar ST. Thyroid disorders and diabetes mellitus. *J Thyroid Res.* 2011; 2011: 1-7.
2. Tirosh D, Benshalom-Tirosh N, Novack L, Press F, Beer-Weisel R, Wiznitzer A, Mazor M, Erez O. Hypothyroidism and diabetes mellitus - a risky dual gestational endocrinopathy. *PeerJ* 2013; 1: e52. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.7717/peerj.52>
3. Toulis KA, Stagnaro-Green A, Negro R. Maternal subclinical hypothyroidism and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr Pract.* 2013; 20: 703-714.
4. Parham M, Asgarani F, Bagherzadeh M, Ebrahimi G, Vafaeimanesh J. Thyroid function in pregnant women with gestational diabetes: Is screening necessary?. *Thyroid Res Pract.* 2015; 12: 3-7.
5. Chen LM, Du WJ, Dai J, Zhang Q, Si GX, Yang H, et. al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PLoS One.* 2014; 9: 1-8.
6. Guzmán-Gutiérrez E, Veas C, Leiva A, Escudero C, Sobrevia L. Is a low level of free thyroxine in the maternal circulation associated with altered endothelial function in gestational diabetes? *Front Pharmacol.* 2014; 5: 1-7.
7. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, et. al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid,* 2011; 21: 1081-1125.

8. De Groot L, Abalovich M, Alexander E, Amino N, Barbour L, Cobin R, et. al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2543-65.
9. Männistö T, Mendola P, Grewal J, Xie Y, Chen Z, Laughon K. Thyroid diseases and adverse pregnancy outcomes in a contemporary US cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98: 2725-2733.
10. González-Velázquez A, Avalos-Guerrero A, Ramírez-Montiel ML, Rosales-Lucio J, Pichardo-Cuevas M, Contreras Carreto NA. Incidencia de patología tiroidea durante el embarazo. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2013; 20: 11-16.
11. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2013; 137: 404-416.
12. Pascual-Corrales E, Andrada P, Aubá M, Ruiz-Zambrana A, Ruiz-Zambrana A, Guillen-Grima F. ¿Existe mayor riesgo de diabetes gestacional en pacientes con disfunción tiroidea autoinmune?. *Endocrinol Nutr.* 2014; 61: 377-381.
13. Stohl HE, Ouzounian J, Rick AM, Hueppchen NA, Bienstock, et. al. Thyroid disease and gestational diabetes mellitus (GDM): is there a connection?. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26: 1139-1132.
14. Hoseini S, Hantoushzadeh S, Shoar S. Evaluating the extent of pregravid risk factors of gestational diabetes mellitus in women in Tehran. *Iran Red Crescent Med J.* 2011; 13: 407-414.
15. González-Ruiz M, Rodríguez-Bandala C, Salcedo-Vargas M, Martínez-Lara E, Enriquez-Espinoza F, Polo-Soto SM, et. al. Actualidades en diabetes gestacional. *Rev Sanid Milit Mex.* 2014; 68: 276-282.

16. Ramírez-Torres MA. The importance of gestational diabetes beyond pregnancy. *Nutr Rev.* 2013; 71: S37-41.
17. Sinha RA, Singh BK, Yen PM. Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. *Trends Endocrinol Metab.* 2014; 25: 538-545.
18. B UU, Mn S, Km S, Prashant A, Doddamani P, Sv S. Effect of insulin resistance in assessing the clinical outcome of clinical and subclinical hypothyroid patients. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9: OC01-4.
19. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Romeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97: 4464-4472.
20. Velija-Asimi Z, Karamedic J. The effects of treatment of subclinical hypothyroidism on metabolic control and hyperinsulinemia. *Med Arh.* 2007; 61: 20-21.
21. Bilic-Komarica E, Beciragic A, Junuzovic D. Effects of treatment with L-thyroxin on glucose regulation in patients with subclinical hypothyroidism. *Med Arch.* 2012; 66: 364-368.
22. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2010. *Diabetes Care.* 2010; 33: S11-S61.
23. Instituto Nacional de Perinatología. Normas y Procedimientos de Ginecología y Obstetricia. México. 2003.
24. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122: 1122-1131.

25. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-007-SSA2-2010. Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y del recién nacido. Diario Oficial de la Federación. 2010. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5276550
26. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Green-top Guideline 17. 2011; 17: 1-18.
27. Flores-Huerta S, Martínez-Salgado H. Peso al nacer de los niños y niñas derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social. Bol Med Hosp Infant Mex. 2012; 69: 30-39.
28. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. Obstet Gynecol. 2012; 119: 983-988.
29. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter F. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. Obstet Gynecol. 2008; 112: 85-92.
30. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 1084-1094.