



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

TESIS

**IMPACTO DE LOS ANTICUERPOS ANTIPEROXIDASA TIROIDEA EN EL
DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.**

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA.

PRESENTA.

DRA. GUADALUPE ALEJANDRA BUSTAMANTE BUSTAMANTE.

ASESOR.

DR. ALEJANDRO SOSA CABALLERO.

DRA. MARIA DE LOS ANGELES TAPIA GONZALEZ.

CIUDAD DE MÉXICO, 2020



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud del Hospital de
Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

Dr. Andrés Muñoz Solís
Titular del Curso Universitario en Endocrinología del Hospital de
Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

Dra. Guadalupe Alejandra Bustamante Bustamante.
Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología del
Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza

No. Protocolo:

R-2019-3501-059

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. SUMMARY	5
3. INTRODUCCIÓN	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS	9
5. RESULTADOS	11
6. DISCUSIÓN	14
7. CONCLUSIONES	16
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
9. ANEXOS	20

RESUMEN.

Introducción. La diabetes mellitus gestacional (DMG) es una de las endocrinopatías más prevalentes, afecta al 15% de las embarazadas, este padecimiento asume real importancia dado que trae consigo un riesgo de 1.7 veces más para complicaciones maternas y fetales.

Hasta el momento no se ha establecido si la autoinmunidad tiroidea persé, en específico los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (antiTPO) estén asociados al desarrollo de DMG en pacientes con adecuada función tiroidea.

Hasta el 14% de las embarazadas presentan AntiTPO positivos, pudiendo ser esta una gran población vulnerable.

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la relación entre los antiTPO con el desarrollo de DMG.

Material y métodos. Estudio prospectivo, tipo cohorte, analítico y descriptivo. Se realizó en el Hospital de Especialidades La Raza, de Marzo a Mayo del 2019, obteniéndose 30 pacientes, realizándose encuesta, tamizaje de DMG y antiTPO.

Se realizó estadística descriptiva y pruebas de Fisher, Pearson χ^2 , Mann-Whitney U y Kruskal-Tau para evaluar la relación de causalidad, se consideró significancia estadística si $p < 0.05$. Se utilizó paquete estadístico SPSS.

Resultados. No se demostró significancia estadística en la asociación del desarrollo de DMG con antiTPO, $n=13$ (44.4%) $p= 0.073$.

Conclusiones. Dado que la muestra es pequeña, se requieren más estudios para identificar si existe asociación entre estas entidades. Al no haber publicaciones mexicanas sobre este tema, sugerimos ampliar a un abordaje multicéntrico y prospectivo.

Palabras clave: Diabetes mellitus gestacional, anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.

SUMMARY.

Introduction. Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most prevalent endocrinopathies, affects 15% of pregnant women, this condition assumes real importance since it brings with it a risk of 1.7 times more for maternal and fetal complications.

So far it has not been established whether thyroid autoimmunity persists, specifically thyroid antiperoxidase antibodies (antiTPO) are associated with the development of GDM in patients with adequate thyroid function.

Up to 14% of pregnant women have positive AntiTPO, this may be a large vulnerable population.

The aim of our study is to evaluate the relationship between the antiTPO with the development of DMG.

Material and methods. Prospective, cohort, analytical and descriptive study. It was performed at the Hospital de Especialidades La Raza, from March to May of 2019, obtaining 30 patients, who signed all the informed consent, conducting a survey, screening of DMG and antiTPO.

We performed descriptive statistics and Fisher, Pearson χ^2 , Mann-Whitney U and Kruskal-Tau tests to evaluate the causality relationship, statistical significance was considered if $p < 0.05$. SPSS statistical package was used.

Results. No statistical significance was shown in the association of the development of DMG with antiTPO, $n = 13$ (44.4%) $p = 0.073$.

Conclusions. Since the sample is small, more studies are required to identify if there is an association between these entities. In the absence of Mexican publications on this topic, we suggest expanding to a multicenter and prospective approach.

Key words: Gestational diabetes mellitus, thyroid antiperoxidase antibodies.

INTRODUCCION.

La diabetes mellitus gestacional (DMG) es aquella alteración en la tolerancia a la glucosa en grado variable que se detecta o se diagnostica por primera vez durante el embarazo, en el segundo o tercer trimestre de la gestación y que claramente no es diabetes manifiesta.

Es una de las endocrinopatías más prevalentes durante esta etapa, esta afecta hasta un 15% de las mujeres embarazadas en todo el mundo y representa hasta el 90% de todos los casos de diabetes en el embarazo, la incidencia en México de DMG es de 8.7 a 17.7 % en el 2010. ¹

Este padecimiento trae consigo un riesgo de 1.7 veces más para complicaciones maternas y fetales; como abortos espontáneos, hipertensión inducida en el embarazo, preeclampsia, parto pretérmino, distocia de hombros, malformaciones congénitas, hiperbilirrubinemia, enfermedades cardiometabólicas en los hijos de madres que cursaron con DMG,² así como riesgo futuro de diabetes tipo 2 en la madre con antecedentes de diabetes mellitus gestacional,³ ya que aproximadamente entre el 15-60% de las mujeres lo desarrollarán entre 5 a 15 años después de la resolución del embarazo, lo cual cataloga a esta enfermedad como un problema de salud pública. ^{4,5}

El número de mujeres con DMG va cada vez en aumento, con la tendencia ominosa que puede atribuirse a muchos factores entre ellos: mayor edad materna de procreación, epidemia de obesidad presente, sedentarismo, así como el antecedente de diabetes mellitus en gestaciones previas.

Se han realizado varios estudios en donde se ha evaluado la relación entre el hipotiroidismo manifiesto, hipotiroidismo subclínico, así como la enfermedad tiroidea autoinmune en el embarazo y el impacto en el desarrollo de DMG, mostrando en cada uno resultados discrepantes, si bien el descontrol de las hormonas tiroideas es un factor determinante bien conocido en el control

glucémico, no se ha establecido hasta el momento si la autoinmunidad tiroidea, en específico los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (antiTPO) tengan impacto persé en el desarrollo de DMG, ya que en diversos estudios han demostrado que la presencia de autoinmunidad tiroidea sin descontrol hipotiroideo aumenta el riesgo de DMG en esta población.⁶

Muchos estudios realizados en pacientes embarazadas con hipotiroidismo han evaluado la relación que existe entre la incidencia de DMG y la positividad de anticuerpos contra tiroides, sin embargo los resultados no han sido del todo claros; ^{7, 8, 9, 10} algunos han obtenido resultados en los cuales han demostrado que la autoinmunidad tiroidea aumenta el riesgo de DMG,^{11, 12} sin embargo otros han demostrado que no existe correlación alguna entre los anticuerpos antitiroideos con el desarrollo de la enfermedad,¹³ y es importante señalar que ninguno de estos estudios se han realizado en nuestra población.

Otros estudios han concluido que el riesgo de desarrollar DMG aumenta proporcionalmente con el nivel de TSH, esto apoya una relación entre hipotiroidismo subclínico o manifiesto y diabetes diagnosticada durante el embarazo ^{12, 13}.

Si bien existen muchos estudios que han demostrado la asociación entre descontrol hipotiroideo y desarrollo de DMG, no existen estudios que hayan demostrado solo la presencia de anticuerpos antitiroideos en el contexto de hipotiroidismo controlado o bien en población gestante sin enfermedad tiroidea, ya que un 10% de la población general puede tener positividad para estos anticuerpos y un 14% de las embarazadas presentan positividad para los mismos, pudiendo ser esta una gran población vulnerable sobre todo las mujeres en edad fértil ¹⁴.

Es importante considerar que 70-90% de las mujeres embarazadas con hipotiroidismo franco tienen positividad a anticuerpos antiperoxidasa,¹⁵ 30-60% en

los casos de hipotiroidismo subclínico y 10% en hipotiroxinemia ¹⁶.

La prueba de tamizaje para DMG se realiza entre las 24 a 28 semanas de gestación (SGD) con carga oral de glucosa con 75 o 100 gramos de glucosa,¹⁷ dependiendo de la bibliografía manejada, sin embargo la asociación americana de diabetes prefiere utilizar la estrategia de un paso con 75 gramos de glucosa, como diagnóstico se toman uno o más de los valores alterados ya sea de glucosa en ayuno, a la hora o a las 2 horas de la prueba, siendo los puntos de corte para el diagnóstico de la enfermedad de 92 mg/dl, 180 mg/dl y 153 mg/dl respectivamente; ^{18,19} y en otros casos añaden insulina endógena para evaluación del índice Homeostasis Model Assesment (índice de HOMA) como datos indirectos de alteraciones metabólicas en la glucosa como resultado de hiperinsulinismo o bien a resistencia a la insulina, o incluso hemoglobina glucosilada (HbA1c), sin embargo no es confiable en esta población en especial.

La importancia en este hallazgo sería determinar la incorporación de pruebas de rutina con antiTPO a embarazadas como posible factor de riesgo de desarrollo de DMG, sin embargo esto aún es un dato controvertido y no expuesto antes como posible factor de riesgo.

MATERIAL Y METODOS.

El presente es un estudio longitudinal y prospectivo, con diseño de tipo cohorte, analítico y descriptivo que se realizó en el Departamento Clínico de Endocrinología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza en la Ciudad de México. Con el objetivo principal de determinar si existía alguna asociación entre el desarrollo de diabetes mellitus gestacional con los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.

La población de estudio seleccionada incluyó a embarazadas que cursaron con menos de 28 semanas de gestación, mayores de 18 años de edad, que contaban con seguimiento por Endocrinología de Hospital de especialidades Centro Médico Nacional La Raza; no se incluyeron en nuestro estudio embarazadas que cursaban con obesidad o enfermedad grave, TSH mayor a 4 mUI/L entre la semana 20-27 de gestación, T4L baja, ni en tratamiento inmunosupresor de cualquier tipo, esteroides, antitiroideos o progestágenos y diabetes mellitus preexistente; y como criterios de exclusión TSH mayor o igual a 4 mUI/L entre la semana 20-27 de gestación con o sin AntiTPO positivos o TSH mayor de 2.5 mUI/L con antiTPO positivos y T4L normal, pacientes que no completaron la prueba de curva de tolerancia oral a la glucosa, pérdida de seguimiento o resultados, pérdida de vigencia de derechos y pérdida materna y/o fetal.

A las pacientes se les realizó el seguimiento con dos consultas, la inicial en donde se realizó revisión e interrogatorio con perfil tiroideo y glucosa sérica en ayuno, así como autorización de ingreso a nuestro estudio con firma de consentimiento informado. Posteriormente el segundo seguimiento se realizó entre las 24-28 semanas de gestación en donde se tomaron muestras de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y se les realizó curva de tolerancia oral a la glucosa con 75 gramos para tamizaje de DMG.

Una vez recabados los datos y obtenidos los resultados se evaluó la asociación entre los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea con la diabetes mellitus gestacional.

Se realizó estadística descriptiva para variables cualitativas, obteniendo frecuencias absolutas, mismas que se registraron en tablas y en gráficos ponderados a 100%, agrupando variables como antecedentes y estado metabólico.

Para las variables cuantitativas, se obtuvo estadística descriptiva mediante promedio, desviación estándar, rango, mínimo, máximo, varianza, rango intercuartil, percentil 25, 50 y 75; se evaluó la normalidad de la distribución de los datos, determinada por la prueba Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk buscando un valor $p < 0.05$ para significancia estadística.

Se realizaron pruebas de Fisher, Pearson χ^2 , Prueba para muestras independientes Mann-Whitney U y Prueba Goodman and Kruskal-Tau para evaluar la relación de causalidad y puntos de corte, definiendo la significancia estadística mediante un valor $p < 0.05$.

Se utilizó Microsoft® Excel® para la elaboración de base de datos inicial, posteriormente se procesaron los datos a través del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences versión 21.0 para Windows (IBM SPSS)®.

RESULTADOS

Se evaluaron en total a 30 pacientes, todas correspondientes al servicio de endocrinología de nuestra UMAE, se inició la recolección de datos y estudios en marzo concluyendo en mayo del presente año.

Todas las pacientes seleccionadas contaban con adecuada función tiroidea al momento de la inclusión al estudio, no contaban con obesidad, ni con uso de fármacos que alteran la función tiroidea o el metabolismo de glucosa, y excluimos otros datos que pudieran sesgar nuestra investigación; además de la medición de antiTPO se les analizaron otras pruebas para descartar alteración metabólica que pudiera condicionar el desarrollo de la enfermedad independientemente de los factores de riesgo ya conocidos, se les midió insulina endógena basal, péptido C e índice de HOMA, para descartar hiperinsulinismo y resistencia a la insulina como posible factor asociado al desarrollo de DMG.

Se eliminaron del estudio 4 pacientes, una por no tolerar la prueba de tolerancia oral a la glucosa, y el resto fue por descontrol de la función tiroidea al momento del estudio.

Del total de las pacientes que incluimos en nuestro estudio, el 23.3% (n=7) desarrollaron diabetes mellitus gestacional; de estas el 44.4% (n=4) tenían positividad a anticuerpos antiperoxidasa tiroidea. El 14.3% (n=3) del total de pacientes que desarrollaron diabetes mellitus gestacional no contaban con positividad de los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, además el 55.6% (n=5) que presentaban positividad para antiTPO pero no desarrollaron la enfermedad.

*(p= 0.051), prueba Goodman and Kruskal-Tau para evaluar la relación de causalidad, *p <0.05 como significancia estadística. (Tabla I).*

Cabe señalar, que en nuestra población de estudio existe mayor prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea positivos comparados con los estudios que se

han realizado en la población general, dando como resultado que el 30% (n=9) de las embarazadas mexicanas que incluimos en nuestro estudio cuentan con positividad para los mismo, siendo el doble de lo reportado en la literatura.

Es importante señalar que no hubo significancia estadística para la asociación de AntiTPO con el desarrollo de DMG.

($p= 0.073$), prueba Goodman and Kruskal-Tau para evaluar la relación de causalidad, $*p < 0.05$ como significancia estadística. (Tabla II).

Por lo cual inferimos que está mucho más cerca de tener una asociación la DMG con la positividad de los AntiTPO, que los AntiTPO en el desarrollo de DMG.

Se evaluó además cual es el parámetro alterado que dio positividad al diagnóstico de DMG, dando como resultado que la glucosa de ayuno fue el más prevalente; además en relación a las pacientes con positividad de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea que desarrollaron la enfermedad, se encontró que el 33.3% (n=9) de las pacientes con DMG y antiTPO positivos tenían glucosa de ayuno como parámetro diagnóstico de la enfermedad. La presencia de alteración en AntiTPO y su relación para alteración en tiempo (Ayuno) dentro del tamizaje para DMG. $p= 0.051$ Prueba Goodman and Kruskal-Tau. (Tabla III, Grafico 1 y 2, Figura 1).

Se analizó además los valores de insulina y péptido C para determinar si existía hiperinsulinismo, así como índice HOMA para evaluar resistencia a la insulina, además niveles de TSH y T4L al momento de la prueba de diabetes mellitus gestacional para descartar cualquier situación que pudiera condicionar mayor riesgo de desarrollo de la enfermedad, encontrando que el 93.3% contaba con metas de TSH, el 93.3% en metas de T4L, el 90% con péptido C normal, el 100% con insulina endógena normal, el 83.3% con índice de HOMA normal, lo cual nos sugiere que la mayoría de nuestra población de estudio no contaba con factores de riesgo que pudieran estar asociados al desarrollo de la enfermedad. (Grafico 3, 4 y 5).

La distribución de valores de insulina no se relaciona a alteración en Anticuerpos AntiTPO. $p= 0.929$.

La distribución de valores de Péptido-C no se relaciona a alteración en Anticuerpos AntiTPO. $p= 0.533$.

Valores de índice de HOMA (>3.8) no se relaciona a alteración en Anticuerpos AntiTPO. $p= 0.109$.

Se evaluó además si el número de productos de la gestación, edad avanzada, o diabetes mellitus gestacional eran un factor de riesgo de DMG y además se evaluaron estos antecedentes en relación a las pacientes con positividad de AntiTPO y el desarrollo de la enfermedad, encontrando que el 96.6% de las pacientes contaba con embarazo con producto único, ninguna contaba con antecedentes de DMG u otro tipo de diabetes en otros embarazos, el 20% contaba con edad materna avanzada (más de 35 años) (Grafico 6). Se encontró que de las pacientes con edad materna avanzada, el 29% cursó con DMG, y el 22% de este grupo contaban con positividad de antiTPO, el resto de los factores no influyeron en el desarrollo de la enfermedad. (Grafico 7 y 8).

Es importante señalar que la mayoría de nuestra población contó con niveles de TSH dentro de la normalidad al momento del estudio, con una media de 0.92 y las pacientes que contaban con positividad de antiTPO no tuvieron valores alterados de TSH durante el estudio, hallazgo que cobra importancia debido que existe una asociación entre hipotiroxinemia del embarazo y el desarrollo de complicaciones materno fetales, por lo cual se incluyó como evaluación secundaria en nuestro análisis. (Figura 2 y 3).

Por último, la media de niveles de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea que presentó nuestra población con positivos fue de 683.5 mUI/L, de los cuales el mismo nivel fue para el grupo con DMG. (Grafico 9, Figura 4).

DISCUSIÓN.

La diabetes mellitus gestacional es un problema de salud pública, esta representa una de las mayores tasas de morbilidad y mortalidad en la etapa gestante, la cual ha llevado a múltiples estudios en donde tratan de determinar pruebas fidedignas y de diagnóstico precoz para limitar las complicaciones; se han realizado múltiples estudios para evaluar si el descontrol hipotiroideo es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus gestacional; en algunos estudios han concluido que existe una fuerte asociación entre hipotiroidismo de causa autoinmune y el desarrollo de diabetes mellitus gestacional; sin embargo nunca se había evaluado la autoinmunidad tiroidea como factor asociado al desarrollo de diabetes mellitus gestacional.

En nuestro estudio no encontramos significancia estadística para la asociación de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea con el desarrollo de diabetes mellitus gestacional.

Cabe señalar que los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea fueron más prevalentes en nuestra población de estudio que en lo publicado a nivel mundial, lo que nos lleva a destacar que actualmente no hay reportes de prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea en pacientes mexicanas gestantes, si bien esto no era el objetivo principal de nuestro estudio, este arrojó datos interesantes lo que podría considerarse la principal fortaleza de nuestro estudio.

Es importante mencionar que durante el tamizaje para diabetes mellitus gestacional, a la mayoría de las pacientes con antiTPO positivos se les realizó el diagnóstico de DMG tomando el criterio de glucosa en ayuno alterada, pudiendo ser esta una asociación, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo, pero puede dar pie a que se realicen estudios posteriores con una población más grande.

Además es importante señalar que la incidencia de diabetes mellitus gestacional en nuestra población de estudio fue mayor a lo publicado en el 2010 en población mexicana (23.3% vs 17.7% respectivamente).

Las principales limitaciones de nuestro estudio es que la población que cumplió los criterios de inclusión es pequeña, por lo que no es posible generalizar nuestros resultados con el resto de lo descrito en otros países.

Para finalizar, consideramos que sería de suma importancia replicar estudios como este a mayor escala, de forma multicéntrica, y así poder tener un panorama más certero del estado actual de nuestras pacientes gestantes y encaminar a una mejor atención de sus padecimientos para limitar complicaciones materno fetales.

CONCLUSIONES.

Este es el primer estudio que aborda la asociación de Diabetes Mellitus Gestacional y Anticuerpos Antiperoxidasa Tiroidea en pacientes mexicanas, mismo que demostró por lo menos en este estudio no haber asociación entre estas entidades.

No existe evidencia publicada en México sobre la prevalencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea en mujeres gestantes y no existen datos actuales de la prevalencia de Diabetes Mellitus Gestacional, lo cual es alarmante, ya que se desconoce esta valiosa información que repercutiría grandemente en la mejora de la calidad de la atención y en los costos que conlleva la morbilidad de estas pacientes y sus descendientes.

Debido a que existe evidencia que la positividad de los anticuerpos antiperoxidasa tiroidea aumenta el riesgo de desarrollar hipotiroidismo durante el embarazo y que también es una de las endocrinopatías más prevalentes en la mujer en periodo fértil es importante conocer que existe por lo menos en nuestro estudio una alta cantidad de pacientes que presentan positividad de estos anticuerpos, pudiendo ser un factor de riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo en el embarazo y que esto a su vez aumente el riesgo de descontrol metabólico llevando consigo el desarrollo de Diabetes Mellitus Gestacional siendo esta una patología que conlleva complicaciones materno-fetales.

Además en nuestro estudio identificamos que la incidencia de Diabetes Mellitus Gestacional es mayor que lo reportado en los últimos 9 años, lo cual asume gran importancia ya que es considerado un problema de salud pública.

Proponemos que se necesitan más estudios nacionales a mayor escala, y además difundir los resultados entre servidores de salud y población en general.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. González-Ruiz M, Rodríguez-Bandala C, Salcedo-Vargas M, Martínez-Lara E, Enríquez-Espinoza FEG, Polo-Soto SM, et al. Actualidades en diabetes gestacional. *Rev Sanid Milit Mex.* 2014 Sep;68(5):276-82.
2. American Diabetes Association. 14. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019 Jan;42(Suppl. 1):S165–S172. doi: 10.2337/dc19-S014.
3. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Sheridan B, Hod M, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes.* 2009 Feb;58(2):453-9. doi: 10.2337/db08-1112.
4. Alexander AEK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017 Mar;27(3):315–89. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
5. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J.* 2014 Jun;3(2):76-94. doi: 10.1159/000362597.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 148: Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015 Apr;125(4):996-1005. doi: 10.1097/01.AOG.0000462945.27539.93.
7. Nathan N, Sullivan SD. Thyroid disorders during pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014 Jun;43(2):573-97. doi: 10.1016/j.ecl.2014.02.008.
8. Sharifi-Ghorveh F, Halperin I, Diba M, Abazari S. Subclinical hypothyroidism and its association with gestational diabetes mellitus. *Can J Diabetes.* 2017 Oct;41(5 Suppl.):S39. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.08.119.

9. Pascual Corrales E, Andrada P, Aubá M, Ruiz Zambrana A, Guillén Grima F, Salvador J, et al. ¿Existe mayor riesgo de diabetes gestacional en pacientes con disfunción tiroidea autoinmune? *Endocrinol Nutr.* 2014 Aug-Sep;61(7):377-81. doi: 10.1016/j.endonu.2014.01.009
10. Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, Perkins NJ, Silver R, Radin R. Thyroid-stimulating hormone, anti-thyroid antibodies, and pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2017 Dec;217(6):697.e1-697.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2017.09.001.
11. Karakosta P, Alegakis D, Georgiou V, Roumeliotaki T, Fthenou E, Vassilaki M, et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies in early pregnancy are associated with increased risk of gestational diabetes and adverse birth outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;97(12):4464-72. doi: 10.1210/jc.2012-2540.
12. Gong LL, Liu H, Liu LH. Relationship between hypothyroidism and the incidence of gestational diabetes: A meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016 Apr;55(2):171-5. doi: 10.1016/j.tjog.2016.02.004.
13. Tudela CM, Casey BM, McIntire DD, Cunningham FG. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2012 May;119(5):983-8. doi: 10.1097/AOG.0b013e318250aeeb.
14. Yang S, Shi FT, Leung PC, Huang HF, Fan J. Low thyroid hormone in early pregnancy is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2016 Nov;101(11):4237-43.
15. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds.). *Williams textbook of endocrinology.* 13a ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
16. Teng, W, Shan Z, Patil-Sisodia K, Cooper DS. Hypothyroidism in pregnancy. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 Nov;1(3):228-37. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70109-8.
17. Landon M, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009 Oct 1;361(14):1339-48. doi: 10.1056/NEJMoa0902430.

18. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2477-86.
19. Frederiksen LE, Ernst A, Brix N, Braskhøj Lauridsen LL, Ross L, Ramlau-Hansen CH, et al. Risk of adverse pregnancy outcomes at advanced maternal age. *Obstet Gynecol*. 2018 Mar;131(3):457-463. doi: 10.1097/AOG.0000000000002504.

ANEXOS.

Tabla I.

Asociación entre Diabetes Mellitus Gestacional y AntiTPO ($p=0.051$).

Tamizaje para DMG.				
		Todos (n=30)	Sí Ac. Anti-TPO (n= 9)	No Ac. Anti-TPO (n= 21)
Sí	n	(n=7) 23.3%	(n=4) 44.4%	(n=3) 14.3%
No	n	(n=23) 76.6%	(n=5) 55.6%	(n=18) 85.7%

Los resultados fueron obtenidos con prueba Goodman and Kruskal-Tau para evaluar la relación de causalidad, * $p < 0.05$ fue utilizada para establecer significancia estadística.

Tabla II.

Asociación entre antiTPO y Diabetes Mellitus Gestacional ($p=0.073$).

Anticuerpos Anti-TPO Alterados				
		Todos (n=30)	Sí DMG. (n= 7)	No DMG. (n= 23)
Sí	n	(n=9) 30%	(n=4) 57.1%	(n=5) 21.7%
No	n	(n=21) 70%	(n=3) 42.9%	(n=18) 78.3%

Los resultados fueron obtenidos con prueba Goodman and Kruskal-Tau para evaluar la relación de causalidad, * $p < 0.05$ fue utilizada para establecer significancia estadística.

Tabla III.

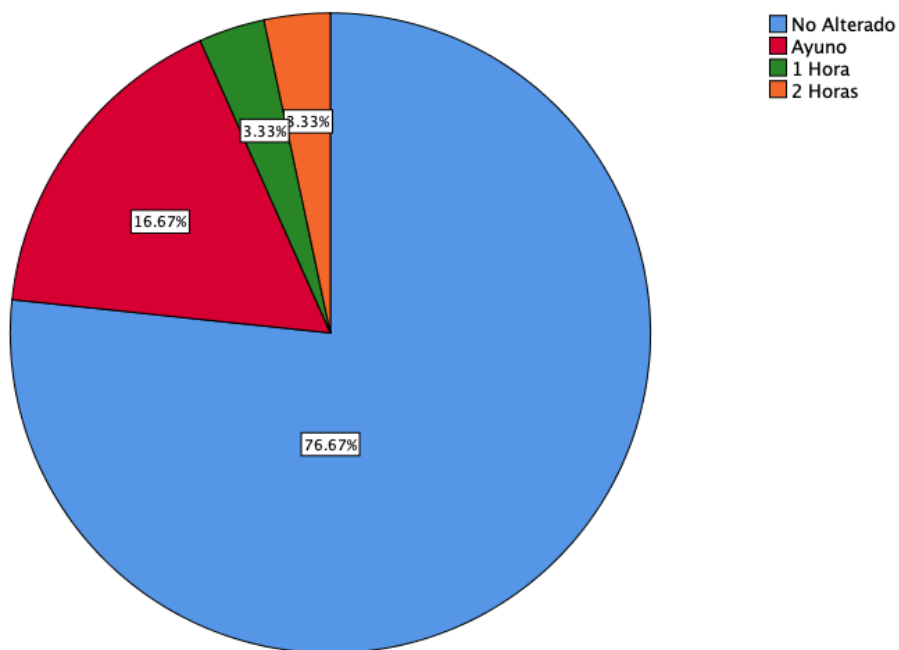
Tiempo alterado de la curva de tolerancia a la glucosa en DMG.

Tiempo Alterado Tamizaje DMG.					
		Todos (n=30)	Sí DMG. (n=7)	Sí Ac. AntiTPO (n= 9)	No Ac. AntiTPO (n= 21)
No Alterado	n	(n=23) 76.6%	(n=0) 0.0%	(n=5) 55.6%	(n=18) 85.7%
Ayuno	n	(n=5) 16.7%	(n=5) 71.4%	(n=3) 33.3%	(n=2) 9.5%
1 Hora	n	(n=1) 3.3%	(n=1) 14.3%	(n=1) 11.1%	(n=0) 0.0%
2 Horas	n	(n=1) 3.3%	(n=1) 14.3%	(n=0) 0.0%	(n=0) 4.8%

Estadística descriptiva para determinar el tiempo con mayor prevalencia (ayuno, 1 hora o 2 horas) en el cual dio el resultado positivo para DMG en la curva de tolerancia oral a la glucosa.

Grafico 1.

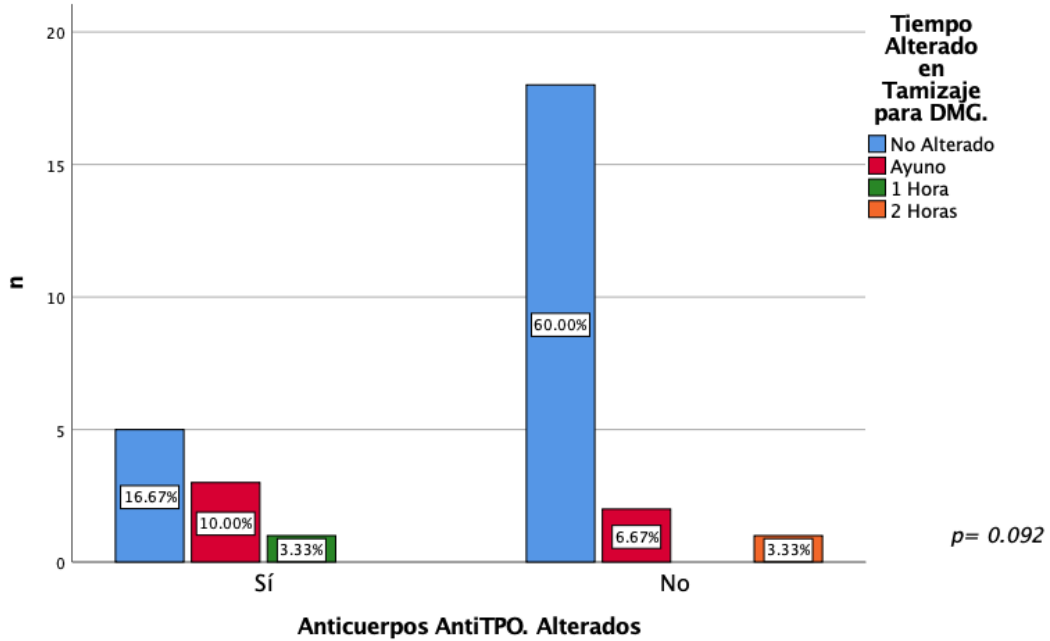
Tamizaje de Diabetes gestacional (tiempo alterado de prueba)



Grafica de pastel que muestra el porcentaje de pacientes que no desarrollaron DMG, así como de los pacientes que desarrollaron DMG el tiempo de alteración en la curva de tolerancia a la glucosa que dio positividad a la prueba.

Grafico 2.

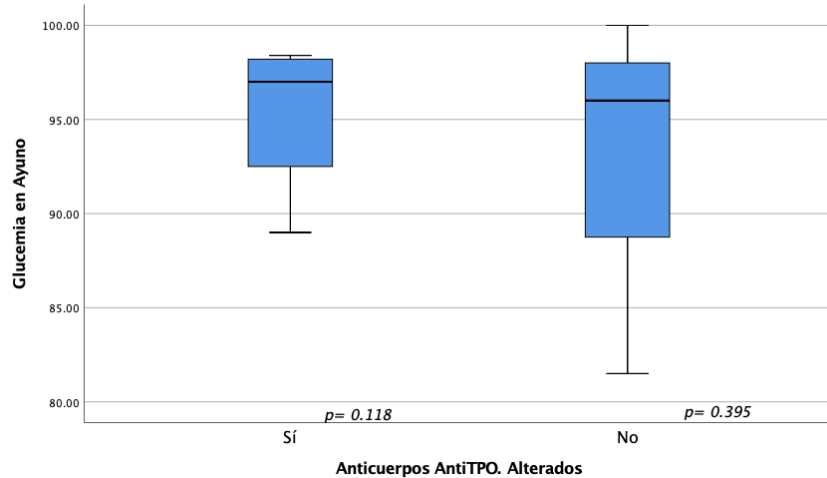
Presencia de AntiTPO y su relación con el tiempo que dio positividad a la prueba de tamizaje de DMG.



Grafica de barras que demuestra el tiempo de positividad de DMG en la curva de tolerancia a la glucosa y presencia o no de antiTPO.

Figura 1.

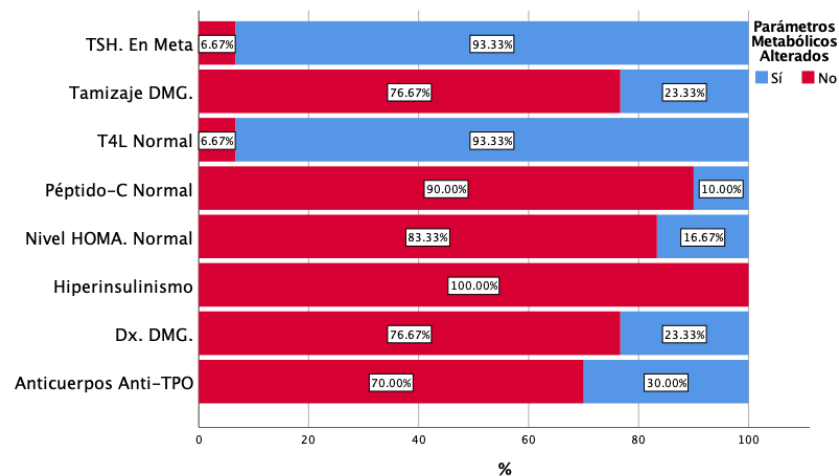
Relación de glucosa en ayuno como diagnóstico de DMG y antiTPO ($p=0.051$).



BoxPlot que muestra la presencia de AntiTPO y la prueba que dio la mayoría de resultados positivos para el diagnóstico de DMG (ayuno). Prueba Goodman and Kruskal-Tau para evaluar la relación de causalidad, * $p < 0.05$ fue utilizada para establecer significancia estadística.

Grafico 3.

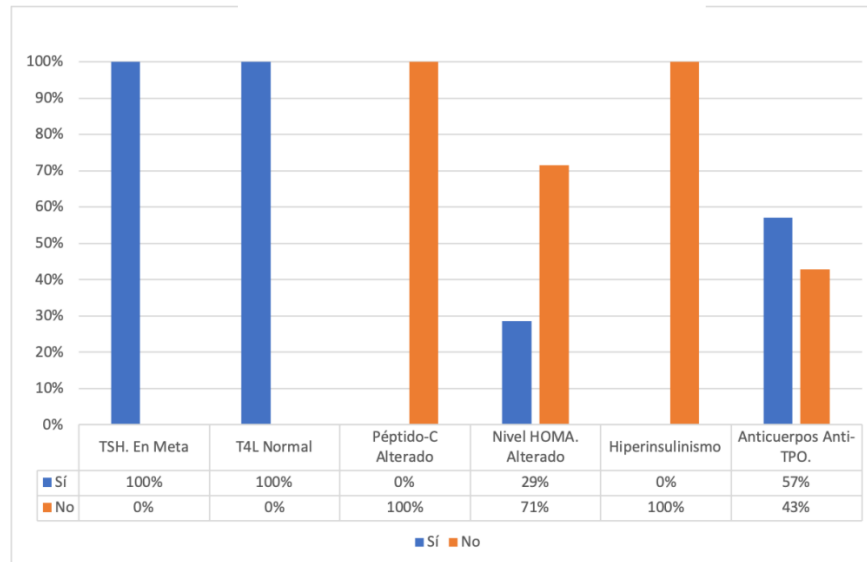
Frecuencia de alteraciones metabólicas en la población de estudio.



Grafica de barras que expone los principales factores que pueden condicionar un aumento de riesgo de desarrollo de DMG independientemente de los AntiTPO, podemos observar que la mayoría de la población cuenta con niveles estables de la mayoría de los parámetros.

Grafico 4.

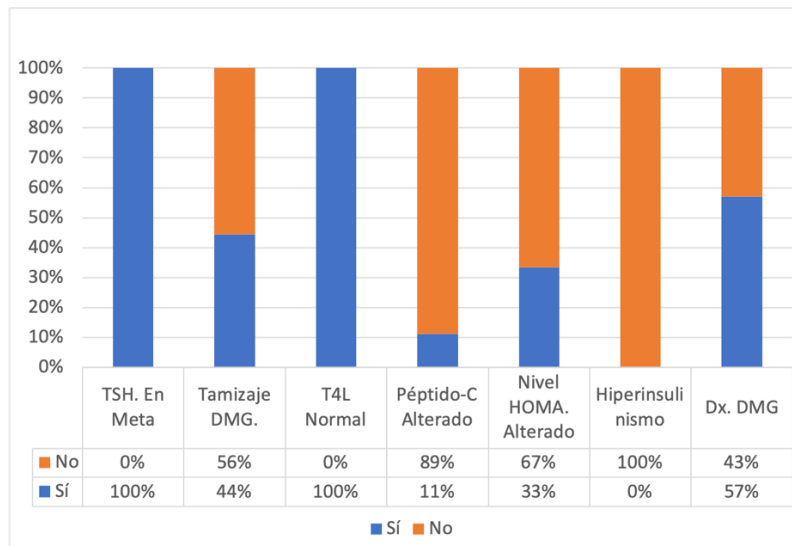
Características metabólicas en población con DMG.



Grafica de barras que demuestra las principales características metabólicas en población con diagnóstico de Diabetes Mellitus Gestacional; cabe señalar que la gran mayoría no contaban con descontrol metabólico que pudiera condicionar el aumento de riesgo de desarrollo de DMG.

Grafico 5.

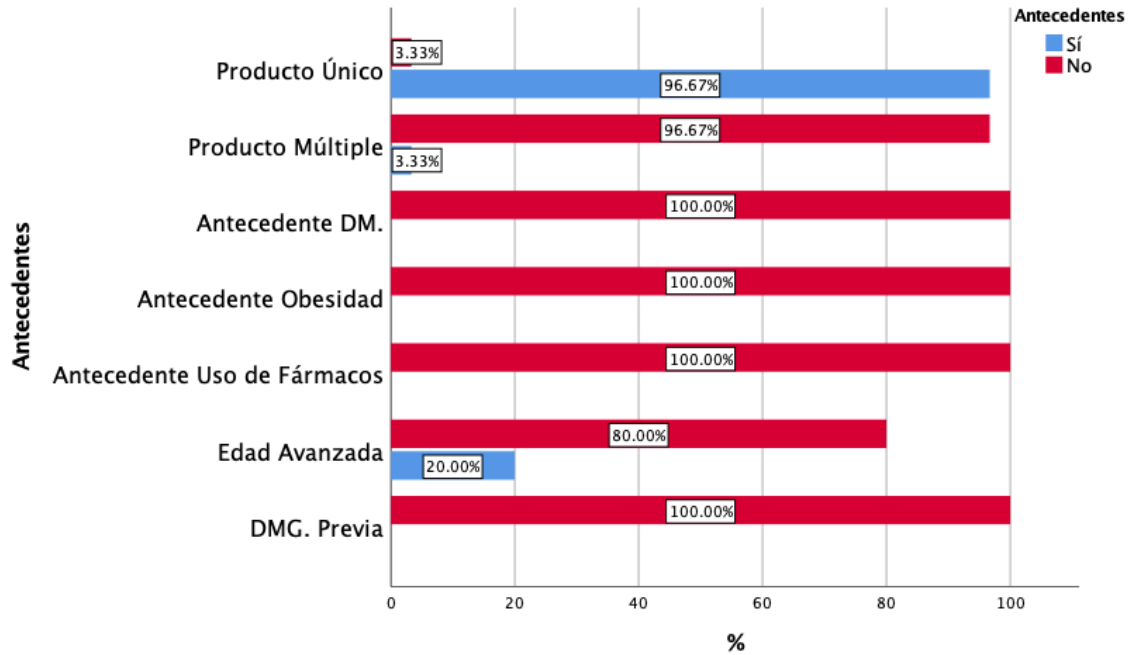
Características metabólicas en población con antiTPO positivos.



Grafica de barras que muestra las principales características metabólicas en población con AntiTPO positivos; cabe señalar que la gran mayoría no contaban con descontrol metabólico.

Grafico 6.

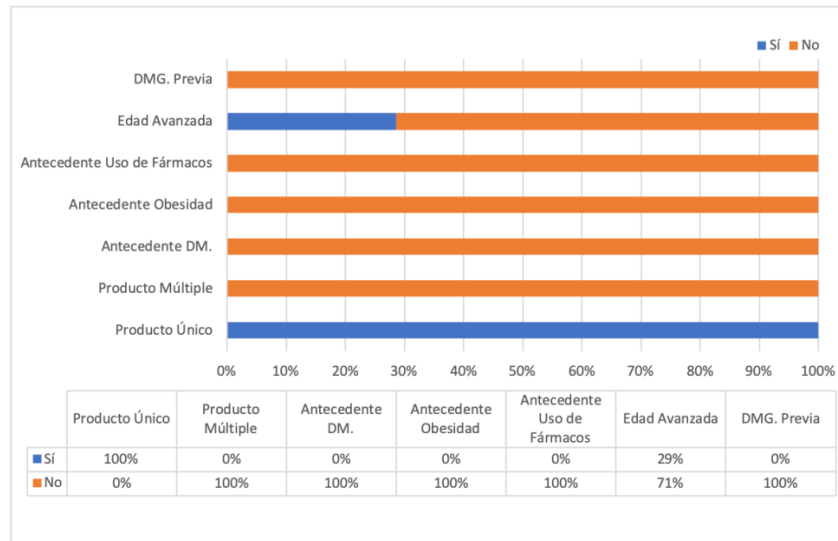
Antecedentes generales de la población de estudio.



Grafica de barras que expone los principales antecedentes de la población de estudio, en donde se puede observar que la mayoría no contaban con antecedentes que pudieran aumentar el riesgo de DMG, sin embargo observamos que el 20% de las embarazadas cursaban con edad materna avanzada (>35 años) que este antecedente tiene asociación a mayor riesgo de complicaciones obstétricas incluido el desarrollo de DMG.

Grafico 7.

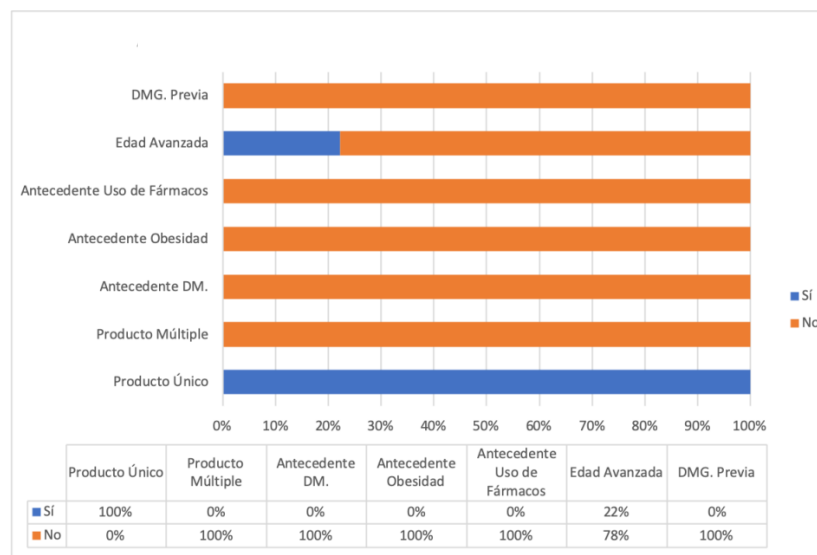
Antecedentes generales en la población con diagnóstico de DMG.



Grafica de barras que expone los principales antecedentes en embarazadas con diagnóstico de DMG, en donde se puede observar que la mayoría no contaban con antecedentes que pudieran aumentar el riesgo de DMG; sin embargo observamos que el 28% de las embarazadas con edad materna avanzada (>35 años) desarrollaron DMG.

Grafico 8.

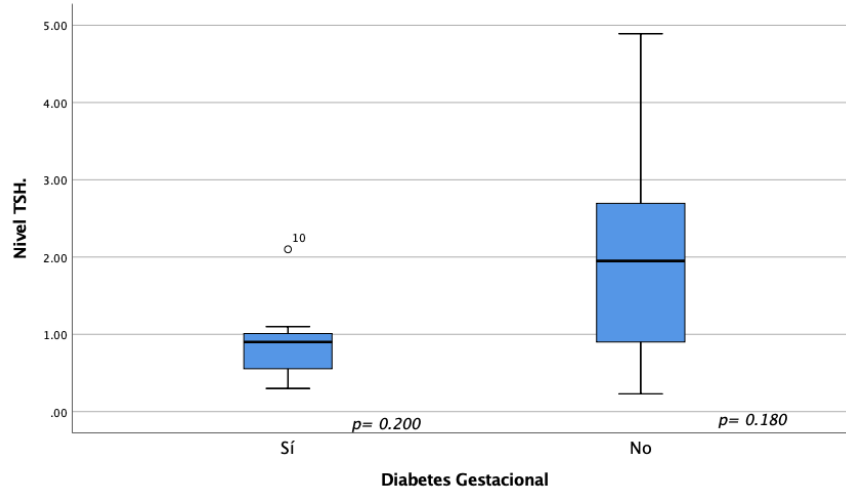
Antecedentes generales en población con antiTPO positivos.



Grafica de barras que expone los principales antecedentes en embarazadas con positividad a antiTPO, en donde podemos observar que el 22% de las embarazadas con edad materna avanzada (>35 años) contaban con AntiTPO positivos.

Figura 2.

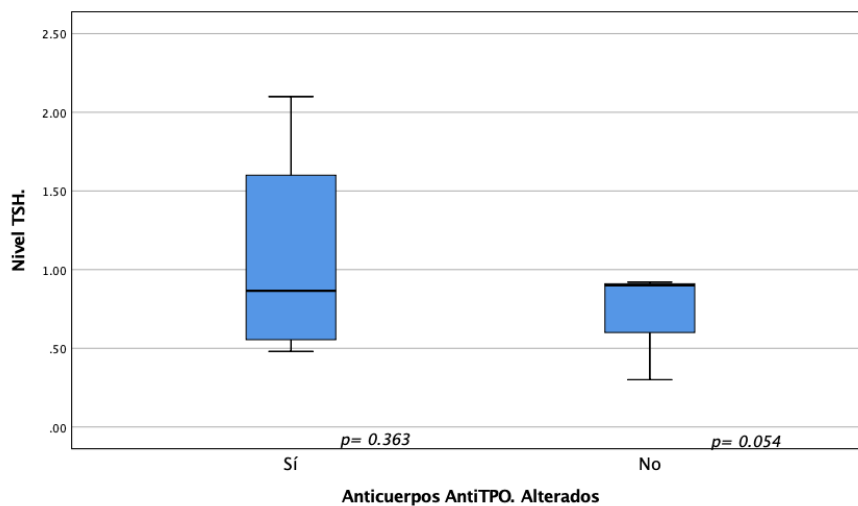
Niveles de TSH en población con DMG.



BoxPlot que muestra la los niveles de TSH en población con diagnóstico de DMG. Prueba Kolmogorov-Smirnov para distribución de datos.

Figura 3.

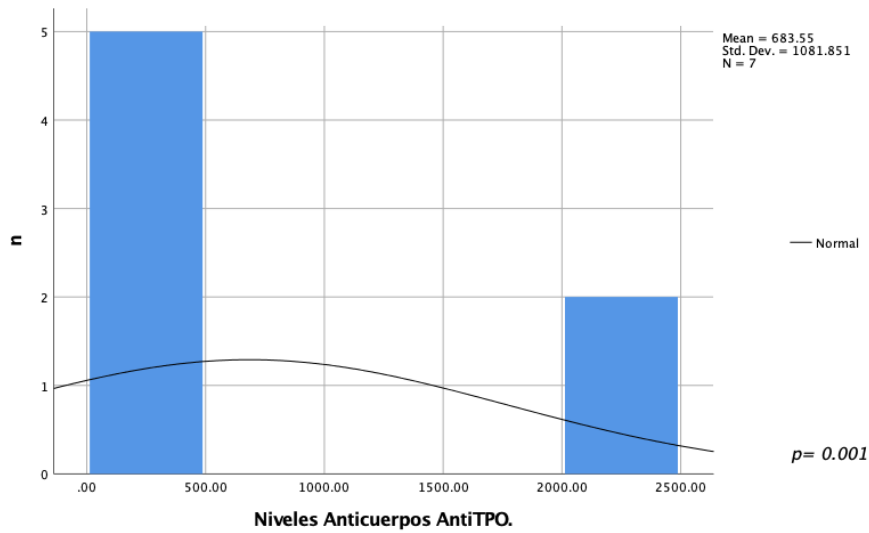
Niveles de TSH en población con antiTPO.



BoxPlot que muestra los niveles de TSH en relación a antiTPO. Prueba Shapiro-Wilk para distribución de los datos.

Grafico 9.

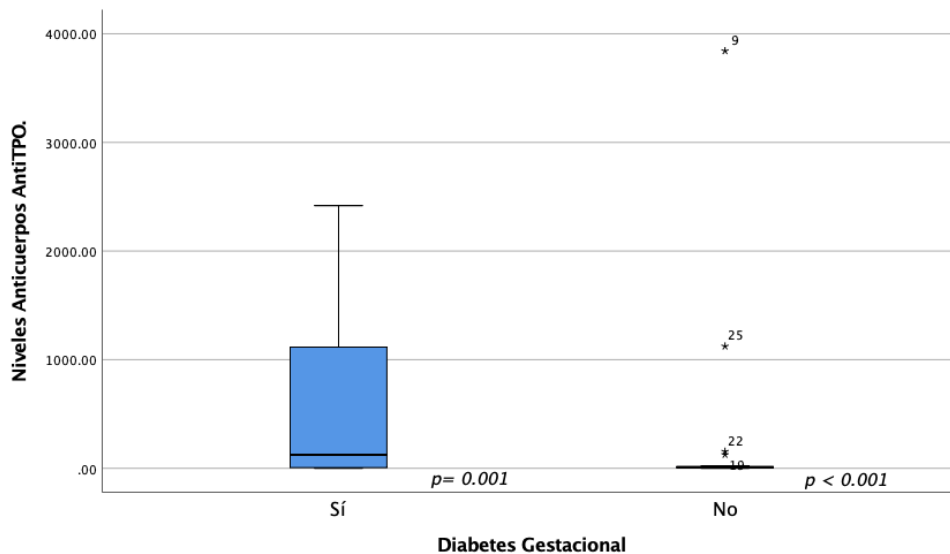
Niveles de antiTPO positivos en la población de estudio.



Grafica de barras que muestra los niveles de antiTPO que obtuvieron las embarazadas evaluadas, independientemente del desarrollo o no de DMG. Se obtuvo una media de 683.5 mUI/L. Prueba Shapiro-Wilk para distribución de los datos.

Figura 4.

Niveles de antiTPO en población con DMG.



BoxPlot que muestra los niveles de antiTPO en embarazadas que desarrollaron DMG. Se obtuvo una media de 683.5 mUI/L. Prueba Kolmogorov-Smirnov para distribución de datos.