



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

---

---

Instituto Nacional de Perinatología  
Isidro Espinosa de los Reyes

**“Prevalencia de autoinmunidad tiroidea en mujeres tratadas con fertilización *in vitro* y su asociación con tasas de embarazo clínico”.**

Tesis

Que para obtener el título de especialista en:  
**Biología de la Reproducción Humana**

PRESENTA

**Dr. Rodrigo Guarneros Valdovinos**

**Dr. Julio Francisco de la Jara Díaz**  
Profesor Titular del Curso de Especialización en  
Biología de la Reproducción Humana



**Dr. Enrique Reyes Muñoz**  
Director de Tesis



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

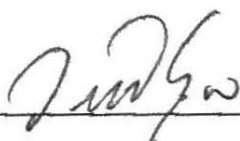
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

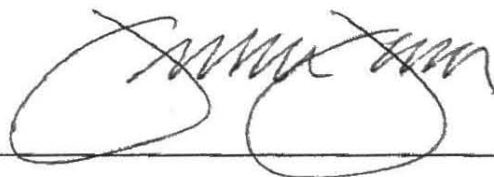
## AUTORIZACIÓN DE TESIS

**"Prevalencia de autoinmunidad tiroidea en mujeres tratadas con fertilización in vitro y su asociación con tasas de embarazo clínico".**



---

Dra. Viridiana Gorbea Chávez  
Directora de Educación en Ciencias de la salud  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



---

Dr. Julio Francisco de la Jara Díaz  
Profesor Titular del Curso en Especialización en Biología de la Reproducción  
Humana  
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



---

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

## Índice

<b>Resumen .....</b>	<b>4</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>5</b>
<b>Antecedentes.....</b>	<b>6</b>
<b>Material y Métodos .....</b>	<b>8</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>12</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>18</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>21</b>
<b>Referencias.....</b>	<b>22</b>

## RESUMEN

**Antecedentes:** La autoinmunidad tiroidea (AIT) tiene una prevalencia del 8 al 14% y se ha asociado con resultados perinatales adversos incluso en mujeres con función tiroidea normal. Existe información contradictoria en relación con el impacto de la AIT en los embarazos logrados por fertilización in vitro (FIV).

**Objetivo:** Conocer la prevalencia de AIT medida por la presencia de anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-Tg) en una cohorte prospectiva, así como conocer el efecto de la AIT sobre las tasas de embarazo de mujeres con infertilidad tratadas con FIV.

**Material y Métodos:** Estudio de cohorte prospectivo en mujeres candidatas a FIV en la Unidad de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología entre noviembre 2014 y febrero 2016. Se realizó determinación de anticuerpos anti-TPO y anti-Tg. Como objetivo secundario se comparó la tasa de embarazo clínico en mujeres con AIT positiva versus mujeres sin AIT.

**Resultados:** Se analizaron 169 mujeres, la prevalencia de AIT fue 14.2% (n = 24). El 12.4% de las mujeres tuvieron anti-TPO positivos y 4.7% anti-Tg positivo. La tasa de embarazo clínico en mujeres con AIT negativa vs AIT positiva fue 30.3% vs 29.2%, p=0.91. La tasa de aborto fue 13.6% vs 14.3% en el grupo sin autoinmunidad y con autoinmunidad, respectivamente, p=0.87. El 48.5% de las mujeres tenía hipotiroidismo subclínico (n = 82). La prevalencia de AIT en mujeres con hipotiroidismo subclínico fue 23.2% vs 5.7% en mujeres sin hipotiroidismo subclínico (p<0.001).

**Conclusiones:** La prevalencia de AIT positiva en mujeres con infertilidad que iniciaron un ciclo de FIV fue 14.2%. No hay diferencias significativas en la tasa de embarazo clínico o aborto en mujeres con AIT positiva vs negativa.

**Palabras clave:** Autoinmunidad tiroidea, anticuerpos tiroideos, prevalencia, fertilización in vitro, tasas de embarazo.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Thyroid autoimmunity (TAI) has a prevalence of 8 to 14% and has been associated with adverse perinatal outcomes even in women with normal thyroid function. There is conflicting information regarding the impact of TAI in pregnancies achieved by in vitro fertilization (IVF).

**Objective:** To determine the prevalence of TAI measured by the presence of peroxidase (anti-TPO) and thyroglobulin (anti-Tg) antibodies in a prospective cohort, and to know the effect of TAI on pregnancy rates in women with infertility treated with IVF.

**Methods:** A prospective study in women treated with IVF in the Instituto Nacional de Perinatología between November 2014 and February 2016. Measurement of thyroid antibodies (peroxidase and thyroglobulin antibodies) was performed. As a secondary objective, the clinical pregnancy rate in women with positive TAI versus women without TAI was compared.

**Results:** 169 women were analyzed, prevalence of TAI was 14.2% (n = 24). 12.4% of women had positive anti-TPO, and 4.7% were anti-Tg positive. The clinical pregnancy rate in women with negative TAI was 30.3%, compared to 29.2% in women with positive TAI, p = 0.91. The abortion rate was 13.6% vs 14.3% in the group without autoimmunity and autoimmunity, respectively, p = 0.87. 48.5% of women had subclinical hypothyroidism (n = 82). The prevalence of TAI in women with subclinical hypothyroidism was 23.2% vs 5.7% in women without subclinical hypothyroidism (p <0.001). **Conclusions:** The prevalence of positive TAI in women with infertility who started an IVF cycle was 14.2%. There was no significant difference in clinical pregnancy rate and abortion rate in women with positive vs negative TAI.

**Key words:** Thyroid autoimmunity, thyroid autoantibodies, prevalence, in vitro fertilization, pregnancy rates.

## **ANTECEDENTES**

La autoinmunidad tiroidea (AIT) se refiere a la presencia de anticuerpos séricos dirigidos contra la glucoproteína asociada a membrana que se expresa sólo en los tirocitos (anticuerpos antiperoxidasa, anti-TPO), o a una glucoproteína homodimérica producida principalmente por la glándula tiroidea (anticuerpos antitiroglobulina, anti-Tg).<sup>1</sup> La autoinmunidad tiroidea (AIT) es la condición autoinmune más frecuente entre las mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia que va del 8 al 14%.<sup>2, 3</sup> Además es la principal causa de hipotiroidismo, el cual a su vez afecta negativamente la evolución del embarazo.<sup>4</sup>

La AIT se ha asociado con resultados perinatales adversos incluso en mujeres con función tiroidea normal durante todos los trimestres del embarazo.<sup>5</sup> La evidencia disponible muestra una asociación entre la AIT y los malos resultados obstétricos (aborto, parto pretérmino y secuelas en el neurodesarrollo).<sup>6</sup>

La prevalencia reportada de AIT en población europea (Grecia e Israel) y norteamericana (U.S.A.) entre mujeres que consultan por infertilidad es mayor comparada con la de la población general.<sup>7-9</sup> La disfunción tiroidea se asocia con infertilidad y afecta negativamente los ciclos de fertilización in vitro (FIV).<sup>10</sup> Sin embargo, el efecto de la AIT en la función reproductiva de las mujeres eutiroideas aún no está claro. Existe información contradictoria en relación con el impacto de la AIT en los embarazos logrados por FIV.

En población mexicana general, la información sobre prevalencia de AIT es limitada,<sup>11</sup> y en población mexicana con infertilidad se desconoce. Por lo tanto, **el objetivo de este estudio es conocer la prevalencia de AIT medida por la presencia de anticuerpos anti-TPO y anti-Tg en una cohorte prospectiva, así como conocer el efecto de la AIT sobre las tasas de embarazo de mujeres con infertilidad tratadas con FIV.**



## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño y población de estudio**

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en mujeres candidatas a FIV en la Unidad de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología entre noviembre 2014 y febrero 2016. El protocolo fue aprobado por el comité de Investigación y Ética con el número de registro 212250-2102-10209-01-15.

Se incluyeron mujeres mayores de 18 años que acudieron al ciclo de FIV en el día 2 de su ciclo menstrual, que firmaron consentimiento informado y que completaron el ciclo de FIV hasta prueba de embarazo; se excluyeron mujeres a quienes se les canceló la captura ovular o la transferencia embrionaria, o que no asistieron a la prueba de embarazo, así como aquellas que no aceptaron participar en el estudio.

### **Protocolo clínico**

Una vez que las parejas terminan su protocolo de estudio de infertilidad, las parejas candidatas a FIV se citan a una plática informativa 2 semanas previas al inicio del ciclo de FIV, al final de la plática informativa se les comenta sobre el presente estudio y se solicita su consentimiento informado. Las mujeres que inician el ciclo de FIV asisten en el día 2 del ciclo menstrual para ultrasonido basal y si no existen contraindicaciones se inicia la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) que consiste en la administración exógena de hormona foliculoestimulante (FSH) sola o en combinación con hormona luteinizante (LH) (Gonal-f 75UI, Merck Serono y/o Merapur 75UI, Ferring). Posteriormente se citan a seguimiento folicular en el día 5 de estimulación y a partir de ahí cada

24 a 48 horas de acuerdo con la respuesta de la HOC, hasta el día del disparo de la ovulación, el cual consiste en la administración de gonadotropina coriónica humana (HCG) recombinante (Ovidrel 250 $\mu$ g; Merck Serono), cuando por lo menos dos folículos alcanzan 18mm de diámetro. La captura de ovocitos se realiza 34 a 36 horas después del disparo y 3 días después de la captura ovular se realiza la transferencia embrionaria. 14 días después de la transferencia se citan para prueba de embarazo; las mujeres con prueba positiva de embarazo se citan 28 días postransferencia para ultrasonido y corroborar la presencia de saco gestacional. En cada cita y como parte de la vigilancia habitual de la HOC, se realiza determinación de estradiol (E2), LH, FSH y progesterona (P4). Durante el protocolo, el sobrante de suero se almacena en el ultracongelador del laboratorio de endocrinología a -70 grados para la determinación de hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos cada 3 meses al final de cada ciclo de FIV; los datos demográficos y clínicos se tomaron del expediente clínico.

### **Variables de resultado**

El objetivo primario del estudio fue conocer la prevalencia de AIT. La determinación de anticuerpos anti-Tg se realizó en el día 2 del ciclo menstrual antes del inicio de la HOC, por el método inmunométrico de quimioluminiscencia automatizado para IMMULITE 2000; con este método el rango de calibración es hasta 3,000 UI/mL y el límite de detección es 2.2 UI/mL; valores de anticuerpos anti-Tg  $\geq$  40 UI/mL se consideraron positivos. Se utilizó la misma técnica para la determinación de los anticuerpos anti-TPO, el valor mínimo detectable de esta técnica es 5 UI/mL y el superior es 1,000

UI/mL; el valor considerado positivo fue  $\geq 35$  UI/mL. Adicionalmente se midieron los niveles séricos de hormona estimulante de tiroides (TSH) por quimioluminiscencia enzimática competitiva IMMULITE 2000. La sensibilidad de este ensayo es 0.002 mUI/L y el valor máximo leído es 75 mUI/L, el coeficiente de variación interensayo es de 10%.

Como objetivo secundario se comparó la tasa de embarazo clínico en mujeres con AIT positiva (mujeres con anticuerpos anti-TPO y/o anti-Tg positivos) versus mujeres sin AIT. El embarazo clínico se definió por la presencia de saco gestacional con embrión y frecuencia cardíaca fetal presente en el ultrasonido realizado 28 días postransferencia. El embarazo bioquímico se consideró a la disminución de los niveles de HCG después de un resultado positivo. El aborto se definió con los embarazos clínicos que no lograron desarrollo hasta las 20 semanas. Los embarazos en curso se consideraron a aquellos que alcanzaban las 20 semanas de embarazo o más.

Como variable de control se consideró el antecedente de hipotiroidismo subclínico y el tratamiento con levotiroxina previo al ciclo de FIV.

### **Tamaño de la muestra**

Se calculó para encontrar una prevalencia de autoinmunidad tiroidea del 10% en mujeres con infertilidad candidatas a FIV, con un nivel de confianza del 95% y una precisión o posibilidad de error del 5%, requiriendo 139 mujeres, por lo que se decidió incluir a todas las mujeres durante el periodo de estudio.

### **Análisis estadístico**

Se utilizó estadística descriptiva 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 para comparar variables entre grupos con y sin AIT. Se calculó RR utilizando tablas de contingencia de 2x2 para conocer la asociación de AIT con embarazo clínico. El análisis estadístico se realizó con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows en su versión 15.

## **RESULTADOS**

Se analizaron los datos de 169 mujeres, la prevalencia de AIT fue 14.2% (n=24), de las cuales 21 mujeres (12.4%) fueron positivas a anti-TPO y 8 (4.7%) fueron positivas a anti-Tg. Sólo 5 mujeres (2.9%) fueron positivas a ambos anticuerpos. Las características basales de las 169 mujeres estudiadas se muestran en la Tabla 1. No hubo diferencias significativas entre las mujeres con AIT positiva y las mujeres con AIT negativa en términos de características como la edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y el tiempo de infertilidad.

**Tabla 1. Características generales de 169 mujeres tratadas con FIV**

<b>Característica</b>	<b>Total N= 169</b>	<b>AIT negativa (n = 145)</b>	<b>AIT positiva (n = 24)</b>	<b>Valor de p*</b>
<b>Edad (años)</b>	33.9 ± 3.4	33.8 ± 3.3	34.1 ± 3.8	0.71
<b>Peso (Kg)</b>	63.0 ± 8.8	63.2 ± 8.9	61.5 ± 7.6	0.35
<b>Talla (m)</b>	1.57 ± 0.09	1.57 ± 0.1	1.57 ± 0.05	0.99
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.4 ± 2.9	25.5 ± 2.9	24.7 ± 2.4	0.21
<b>Duración de la infertilidad (años)</b>	6.8 ± 3.6	6.6 ± 3.6	7.8 ± 3.6	0.14

Valores expresados como media y desviación estándar y/o frecuencia con (porcentaje). \*T de Student o Prueba de Chi cuadrada.

En la tabla 2 se muestra la prevalencia de AIT de acuerdo con los factores asociados a infertilidad en mujeres tratadas con FIV. Las mujeres con hipotiroidismo subclínico tuvieron mayor frecuencia de AIT positiva con 23.2%,

seguido de los factores endocrino-ovárico y mixto. No se observó mayor prevalencia de AIT positiva en las mujeres mayores de 35 años en comparación con mujeres menores de 35 años.

Tabla 2. Prevalencia de AIT positiva de acuerdo a los factores asociados a infertilidad en mujeres con FIV.

<b>Factor asociado</b>	Total N=169	<b>AIT positiva</b> <b>24 (14.2)</b>
<b>Pacientes con infertilidad primaria (%)</b>	102 (60.3)	14 (13.8)
<b>Factor endócrino-ovárico</b>	111 (66.2)	20 (19)
<b>Factor tubo-peritoneal</b>	68 (40.2)	10 (14.8)
<b>Factor mixto</b>	99 (58.5)	17 (18.1)
<b>Edad ≥ 35</b>	79 ( 46.7)	11 (14 )
<b>Diagnóstico de hipotiroidismo subclínico</b>	82 (48.5)	19 (23.2)

De las 169 mujeres estudiadas, 82 mujeres (48.5%) tenían tratamiento previo al FIV con levotiroxina por hipotiroidismo subclínico. Las mujeres con hipotiroidismo subclínico tuvieron una prevalencia de AIT positiva en 23.2% vs 5.7% en mujeres sin hipotiroidismo subclínico,  $p < 0.001$ , RR de 4.0 (IC 95% 1.5 – 10.2).

En la tabla 3 se muestran las características del ciclo de HOC en las 169 mujeres. La concentración sérica promedio de TSH basal fue de 1.81 mUI/L. El 22.4% de las mujeres que ingresaron a los ciclos de FIV tenía una

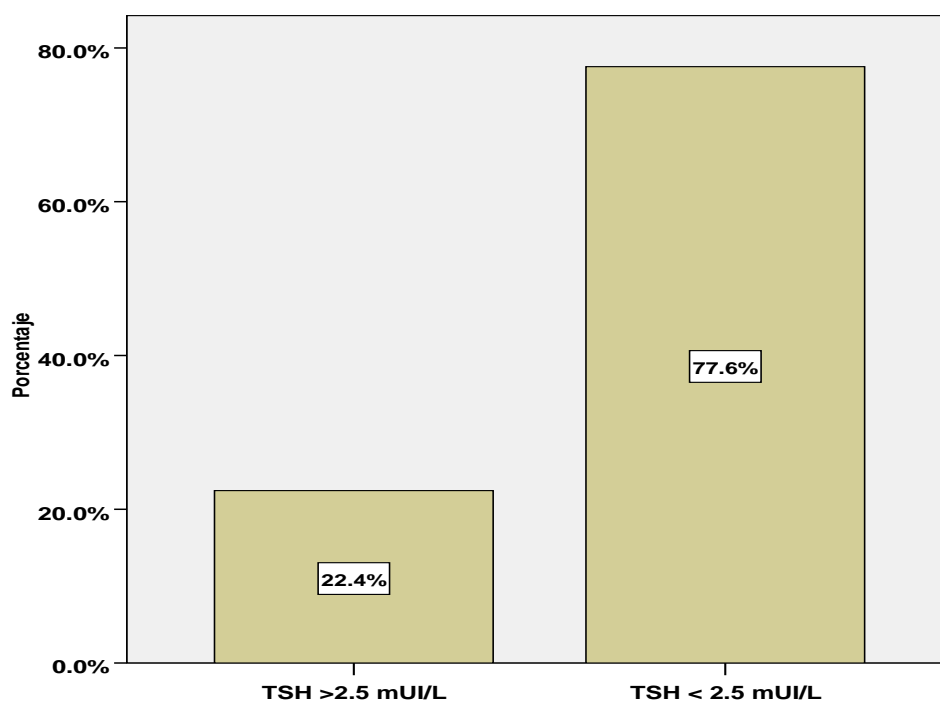
concentración sérica de TSH  $\geq 2.5$  mUI/L antes de iniciar la HOC (Figura 1). De las mujeres con TSH  $\geq 2.5$  mUI/L, 34.8% tenían AIT positiva, en comparación con 20.4% que tenían AIT negativa ( $P = .12$ ).

**Tabla 3**

**Características del ciclo de HOC en 169 mujeres**

<b>Característica</b>	<b>AIT negativa (n = 145)</b>	<b>AIT positiva (n = 24)</b>	<b>Valor de P</b>
<b>FSH basal (UI/L)</b>	7.4 $\pm$ 5.2	5.9 $\pm$ 3.4	0.17
<b>LH basal (UI/L)</b>	4.5 $\pm$ 8.4	2.9 $\pm$ 2.7	0.36
<b>TSH basal (mUI/L)</b>	1.7 $\pm$ 1.1	2.0 $\pm$ 1.9	0.31
<b>T4L basal (ng/dL)</b>	1.3 $\pm$ 0.2	1.3 $\pm$ 0.2	0.15
<b>E2 basal (pg/mL)</b>	46.9 $\pm$ 35.6	49.2 $\pm$ 25.2	0.77
<b>E2 en el día del disparo (pg/mL)</b>	1546.4 $\pm$ 859.9	1354.9 $\pm$ 724.4	0.31
<b>Días de estimulación</b>	9.3 $\pm$ 1.2	9.7 $\pm$ 1.2	0.17
<b>Dosis total de gonadotropinas (UI)</b>	2189.3 $\pm$ 630.9	2227.1 $\pm$ 703.3	0.79
<b>Número total de folículos</b>	12.1 $\pm$ 5.6	11.5 $\pm$ 5.0	0.64
<b>Número de folículos <math>\geq 18</math>mm</b>	5.5 $\pm$ 3.3	5.0 $\pm$ 2.6	0.52
<b>Eco medio (mm)</b>	10.7 $\pm$ 2.0	10.2 $\pm$ 1.5	0.26
<b>Número de ovocitos capturados</b>	7.2 $\pm$ 4.4	7.0 $\pm$ 2.9	0.84
<b>Porcentaje de FIV (%)</b>	49	45.8	0.98
<b>Porcentaje de ICSI (%)</b>	51	54.2	0.96
<b>Mujeres con protocolo antagonista (%)</b>	121 (85.8)	20 (83.3)	0.77

**Figura 1. TSH en día 2 del ciclo de 169 mujeres tratadas con FIV.**



De 169 mujeres, 61 (36%) tuvieron una prueba de embarazo positiva. No hubo diferencias en la tasa de embarazo respecto a la edad. 30.2% (51 de 169) logró un embarazo clínico. El aborto ocurrió en 13.7% (7 de 51) de las mujeres que lograron el embarazo clínico. El embarazo ocurrió en el 37.5% (9 de 24) de las mujeres con AIT positiva, y en el 35.8% (52 de 145) de las mujeres con AIT negativa ( $P = .86$ ). Entre las mujeres que se corroboró embarazo clínico, el aborto ocurrió en 14.3% (1 de 7) de las mujeres con AIT positiva, y en el 13.6% (6 de 44) de las mujeres con AIT negativa ( $P = 0.87$ ) (Tabla 4).



Tabla 4. Resultados reproductivos en 169 mujeres tratadas con FIV según la presencia de AIT

Resultado	AIT negativa (n = 145) (%)	AIT positiva (n = 24) (%)	Valor de <i>p</i>
PIE positiva	52 (35.8)	9 (37.5)	0.86
Embarazo bioquímico	8 ( 5.5 )	2 (8.3 )	0.61
Embarazo clínico	44 (30.3)	7 (29.2)	0.91
Aborto	6 (13.6)	1 (14.3)	0.87
Embarazo en curso	37 (84.1)	5 (71.4)	0.99

En la tabla 5, se muestran los resultados reproductivos, de acuerdo con la presencia o no de AIT, controlando por la variable de tratamiento con levotiroxina. Se observa una tendencia a mayor tasa de embarazo clínico en mujeres con AIT negativa sin levotiroxina (35.4%), en comparación con mujeres con AIT positiva con levotiroxina (26.3%).  $p= 0.62$ . De igual forma se observa una tendencia de aborto mayor en el grupo de AIT positiva con levotiroxina (20%) versus el grupo de AIT negativa con levotiroxina 6.6%,  $p=0.94$ . No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de embarazo clínico o aborto entre los grupos con AIT positiva con y sin tratamiento con levotiroxina.

Tabla 5. Resultados reproductivos según la presencia de AIT y el tratamiento previo con levotiroxina

<b>Resultado</b>	<b>AIT negativa (n = 145) (%)</b>		<b>AIT positiva (n = 24) (%)</b>	
	<b>Con levotiroxina n = 63 (43.4)</b>	<b>Sin levotiroxina n = 82 (56.6)</b>	<b>Con levotiroxina n= 19 (79.2)</b>	<b>Sin levotiroxina n = 5 (20.8)</b>
<b>PIE positiva</b>	19 (30.1)	33 (40.2)	6 (31.5)	3 (60)
<b>Embarazo bioquímico</b>	4 (21.1)	4 (12.1)	1 (16.7)	1 (33.3)
<b>Embarazo clínico</b>	15 (23.8)	29 (35.4)	5 (26.3)	2 (40)
<b>Aborto</b>	1 (6.6)	5 (17.2)	1 (20)	0 (0)
<b>Embarazo en curso</b>	13(86.6)	24 (82.7)	4 (80)	1 (50)

## **DISCUSIÓN**

En el estudio se encontró que la prevalencia de AIT fue del 14.2%, similar a la reportada en la literatura internacional.<sup>12</sup>

Nuestros resultados no mostraron diferencias significativas en las pruebas de embarazo positivas ni en las tasas de embarazo clínico al comparar mujeres con AIT positiva y mujeres con AIT negativa. Geva et al, demostraron que las tasas de embarazo disminuían en mujeres subfértiles con AIT positiva tratadas con FIV (13.6 vs 25%,  $p < 0.05$ ). Sin embargo estos hallazgos no han sido apoyados en estudios subsecuentes.<sup>13</sup>

En este estudio no hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasas de aborto entre los dos grupos estudiados. Los datos presentados en la literatura han reportado consistentemente un incremento en la tasa de aborto en las mujeres con AIT positiva en comparación con las mujeres con AIT negativa.<sup>14-16</sup> Singh et al,<sup>17</sup> reportaron que las mujeres que lograban el embarazo con FIV tenían una mayor incidencia de aborto si tenían AIT positiva, y Poppe et al,<sup>18</sup> encontraron resultados similares.

En un meta-análisis reciente<sup>19</sup> donde se incluyeron 4876 mujeres de 12 estudios, se encontró que la AIT no tenía efecto sobre los resultados de la FIV en términos del número de ovocitos capturados y las tasas de fertilización, implantación y embarazo clínico. Por el contrario, se encontró que la presencia de AIT positiva podría tener un efecto deletéreo en la evolución del embarazo,

al incrementar el riesgo de aborto (OR 1.44; 1.06 – 1.95 IC 95%) y disminuir las tasas de nacidos vivos (OR 0.65; 0.49 -0.87 IC 95%).

Negro et al,<sup>20</sup> no encontraron diferencia en las tasas de embarazo y aborto en las mujeres con o sin anticuerpos antitiroideos, pero entre las mujeres con AIT positiva, los valores normales-altos de TSH antes de la FIV se asociaron con un aumento en el riesgo de aborto. Se ha sugerido que las concentraciones altas de TSH, aun dentro de los rangos normales, se pueden asociar con resultados perinatales adversos.<sup>21</sup>

En nuestro estudio no observamos diferencias aun controlando por el tratamiento con levotiroxina, lo cual es atribuible al tamaño de muestra que es limitado para dichos desenlaces. No se pudo demostrar un efecto sobre los resultados reproductivos en mujeres con diagnóstico previo de disfunción tiroidea por hipotiroidismo subclínico o con AIT positiva.

Actualmente no existe una recomendación para las concentraciones óptimas de TSH antes de FIV, y no se recomienda de rutina su tamizaje en mujeres que serán tratadas con FIV. A pesar de la asociación consistente del incremento en la tasa de abortos en mujeres con AIT positiva tratadas con FIV, de acuerdo con las guías de la American Thyroid Association, no existe evidencia suficiente para hacer una recomendación a favor o en contra del tratamiento con levotiroxina en mujeres infértiles eutiroideas con AIT positiva tratadas con FIV. De la misma manera, las guías de práctica clínica de la Endocrine Society<sup>21</sup> no recomiendan el tamizaje de rutina para la función tiroidea o AIT antes del

embarazo, sin hacer excepción para mujeres infértiles que serán tratadas mediante técnicas de reproducción asistida.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, podemos mencionar el tamaño de muestra para el objetivo secundario es limitado; nuestros resultados sobre la tasa de embarazo se deben interpretar con precaución, debido a que todas las mujeres con hipotiroidismo subclínico (48.5%) recibían tratamiento con levotiroxina y el número de mujeres con AIT positiva sin tratamiento con levotiroxina fue limitado, lo que no permite una adecuada comparación. Dentro de las fortalezas de nuestro estudio señalamos que es el primer estudio que reporta la prevalencia de AIT en mujeres mexicanas con infertilidad en tratamiento con FIV con un tamaño de muestra adecuado. Para conocer el impacto real de la AIT en mujeres con infertilidad sobre la tasa de embarazo clínico y/o aborto, en el futuro se sugiere realizar estudios clínicos aleatorizados que comparen en mujeres con AIT positiva el efecto de la intervención con y sin levotiroxina.

## **CONCLUSIONES**

La prevalencia de AIT positiva en mujeres con infertilidad que iniciaron un ciclo de FIV fue 14.2%. No hay diferencias significativas en la tasa de embarazo clínico o aborto en mujeres con AIT positiva vs negativa.

## REFERENCIAS

1. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/ thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update* 2015;21:378-387.
2. McGrogan A, Seaman HE, Wright JW, de Vries CS. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of literature. *Clin Endocrinol* 2008;69:687-696.
3. Krassas GE, Poppe K, Glinoeer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31:702-755.
4. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasay A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ* 2011;9:342-d2616.
5. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land J, Van Wely M, Van der Post J, Goddijn M, et al. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:605-619.
6. Glinoeer D, Delange F. The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny. *Thyroid* 2000;10:871-887.
7. Kaprara A, Krassas GE. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Hormones (Athens)* 2009;7:294–302.
8. Roussev RG, Kaider BD, Price DE, Coulam CB. Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 1996; 35:415– 420.
9. Geva E, Lessing JB, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, Amit A. The presence of antithyroid antibodies in euthyroid patients with unexplained infertility and tubal obstruction. *Am J Reprod Immunol* 1997;37:184 –186.
10. Cramer DW, Sluss PM, Powers RD, McShane P, Ginsburgs ES, Hornstein MD et al. Serum prolactin and TSH in an IVF population: is there a link between fertilization and thyroid function? *J Assist Reprod Genet* 2003;20:210-215.
11. Robles-Osorio ML, Zacarías-Rangel V, García-Solís P, Hernández-Montiel HL, Solís JC, Sabath E. Prevalencia de alteraciones en las pruebas de función tiroidea y anticuerpos antitiroideos en población adulta del centro de México *Rev Invest Clin* 2014; 66 (2).

12. Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:309-321.
13. Geva E, Vardinon N, Lessing JB, Lerner-Geva L, Azem F, Yovel I, et al. Organ-specific autoantibodies are possible markers for reproductive failure: a prospective study in an in-vitro fertilization-embryo transfer programme. *Hum Reprod* 1996;11:1627-1631.
14. Zhong YP, Ying Y, Wu Ht, Zhou CQ, Xu YW, Wang Q, et al. Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Med Sci* 2012;9:121-125.
15. Kim CH, Chae HD, Kang BM, Chang YS. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome. *Am J Reprod Immunol* 1998;40:2-8.
16. Toulis KA, Gouis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, et al. Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2010;162:643-652.
17. Singh A, Dantas ZN, Stone SC, Asch RH. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: biochemical versus clinical pregnancies. *Fertil Steril* 1995;63:277-281.
18. Poppe K, Glinooer D, Tournave H, Devroey P, van Steirteghem A, Kaufman L, et al. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination? *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4149-4152.
19. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2016;20:1-16.
20. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, et al. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function. *J Endocrinol Invest* 2007;30:3-8.
21. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metabol* 2012;97:2543 – 2565.