



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**“PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN MUJERES CON
PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DR. JAVIER PAYÉN PADILLA

DR. RODRIGO ZAMORA ESCUDERO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

DIRECTOR DE TESIS



MEXICO D.F , 2017



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

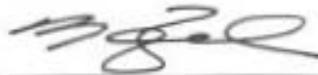
**PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN MUJERES CON PÉRDIDA
GESTACIONAL RECURRENTE**



Dra. Viridiana Gorbea Chávez

Directora 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"

Agradecimientos

A mis padres: Por sembrar en mi camino el ejemplo del esfuerzo, la perseverancia, y el amor por el trabajo. Por su apoyo incondicional en todo momento, por estar allí todo el tiempo, expectantes ante las posibles adversidades, siempre con el consejo atinado, con una sonrisa alentadora y un envión de tranquilidad ante los peores escenarios.

A mis hermanos, Marcos y Magui por compartir con mi carrera el tiempo valioso de la vida. Por un sin fin de aventuras, recuerdos memorables y un infinito cariño y apoyo hacia mi persona.

A Roxy, Por ser mi apoyo permanente, mi sonrisa constante, por ser mi eterna compañera de camino. Por entender con empatía el difícil camino de la profesión médica, por compartirla conmigo con pasión y alegría.

A mis maestros: Al Dr. Enrique Reyes Muñoz por el tiempo dedicado a la elaboración de éste trabajo, por su paciencia y gran calidad humana. A los doctores Salvador Espino y Sosa, Osvaldo Miranda Araujo, Tomás Herreras Canedo, y Vanessa Morales Hernández por ser mis pilares durante la residencia. Con toda humildad y admiración, intentaré ser un reflejo de lo que vi en ustedes a lo largo de estos cuatro años.

ÍNDICE

Página

1. Resumen.....	1
2. Abstract.....	2
3. Introducción.....	3
4. Material y métodos.....	6
5. Resultados	10
6. Discusión.....	13
7. Conclusiones.....	15
8. Referencias Bibliográficas.....	16

RESUMEN

Introducción. La pérdida gestacional recurrente (PGR) definida como 2 o más pérdidas repetidas del embarazo se estima que ocurre en 5% de mujeres. El hipotiroidismo subclínico HSC ocurre en 19% de mujeres con PGR en población Norteamericana. Se desconoce la prevalencia de HSC en mujeres mexicanas con PGR.

Objetivo. Conocer la prevalencia de HSC en mujeres mexicanas con PGR utilizando dos puntos de corte diferentes.

Material y Métodos. Estudio transversal, que incluyó 203 mujeres que acudieron a la clínica de PGR entre Enero 2013 y Junio 2014. Se excluyeron 5 mujeres por hipotiroidismo clínico y 5 por hipertiroidismo subclínico. Se calculó la prevalencia de HSC utilizando dos puntos de corte: TSH entre 2.5-9.9 mUI/L y TSH entre 4.1-9.9 mUI/L. Adicionalmente se compararon las características clínico-bioquímicas en 3 grupos: 1) Mujeres con TSH entre ≥ 0.4 y ≤ 2.49 mUI/L, 2) TSH entre 2.5-9.9 mUI/L y 3) TSH entre 4.1-9.9 mUI/L, todas con con T3T y T4L normales.

Resultados. La prevalencia de HSC fue 51.7 vs 24.6% $p=0.0001$ con el punto de corte de TSH $\geq 2.5-9.9$ mUI/L vs TSH $\geq 4.1-9.9$ mUI/L. La prevalencia de autoinmunidad tiroidea fue: 8%, 14% y 20% en los grupos 1, 2, y 3, con una tendencia a ser mayor en el grupo con TSH $\geq 4.1-9.9$ mUI/L. No hubo diferencias en las características clínicas y bioquímicas entre los diferentes grupos excepto en la media de TSH que fue mayor en los grupos 2 y 3.

Conclusiones. La prevalencia de HSC se incrementa dos veces utilizando el punto de corte de TSH $\geq 2.5-9.9$ mUI/L comparado con el punto de corte de TSH $\geq 4.1-9.9$ mUI/L. Se deben realizar estudios clínicos aleatorizados para determinar los beneficios de la detección y el tratamiento de HSC en mujeres con PGR.

PREVALENCE OF SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM IN WOMEN WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS

ABSTRACT

Introduction. Recurrent pregnancy loss (RPL) defined as 2 or more repeated pregnancy loss is estimated to occur in 5% of women. Subclinical hypothyroidism (SCH) occurs in 19% of women with RPL in American population. SCH prevalence in Mexican women with PGR is unknown.

Objective. To know the prevalence of SCH in Mexican women with RPL using two different cutoffs.

Material and methods. Cross-sectional study, included 203 women who attended RPL clinic between January 2013 and June 2014. 5 women with subclinical hyperthyroidism and 5 overt hypothyroidism were excluded. Prevalence was estimated by using two different cutoffs: TSH between 2.5-9.9 mIU/L and TSH between 4.1-9.9 mIU/L. Additionally, the clinical-biochemical characteristics was compared in 3 groups: 1) women with TSH between ≥ 0.4 and ≤ 2.49 mIU/L, 2) TSH between 2.5-9.9 mIU/L and 3) TSH between 4.1-9.9 mIU/L, all with normal FT4 and TT3.

Results. The SCH prevalence was 51.7% vs. 24.6% $p = 0.0001$ with \geq TSH 2.5-9.9mUI/L vs. TSH \geq 4.1-9.9mUI/L cutoffs. The thyroid autoimmunity prevalence was 8%, 14% and 20% in groups 1, 2, and 3, with a tendency to be higher in the group with \geq TSH 4.1-9.9 mIU/L. There were no differences in the clinical and biochemical characteristics between groups except the median TSH was higher in groups 2 and 3.

Conclusions. SCH prevalence increases twice using the TSH \geq 2.5-9.9 mIU/L cutoff compared to the \geq 4.1-9.9 TSH mIU/L cutoff. Randomized trials are necessary to determine the benefits of screening and treatment of SCH in RPL women.

Keywords : Recurrent pregnancy loss, Subclinical hypothyroidism, Subclinical hyperthyroidism, overt hypothyroidism.

Introducción

El término aborto se ha utilizado para definir al embarazo que no progresa, dando como resultado la muerte y expulsión del embrión o el feto. La definición generalmente aceptada establece que el feto ó embrión debe pesar 500 gramos o menos, una etapa que acorde a la Organización Mundial de la Salud corresponde a una edad gestacional de hasta 20 semanas.¹

El aborto recurrente se ha definido como tres abortos involuntarios consecutivos, mientras que la pérdida recurrente del embarazo también podría incluir pérdidas de embarazo hasta la semana 28 de gestación¹. No existe un consenso sobre la definición de aborto recurrente ó pérdida gestacional recurrente (PGR). La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva reconoce ésta entidad como dos o más embarazos clínicamente fallidos, y se estima que menos del 5% de mujeres cursará en algún momento con dos abortos consecutivos, y solo 1% experimentará tres o más abortos.² Los estudios que se han enfocado al estudio de la PGR han examinado factores de riesgo relacionados a factores genéticos, edad, síndrome antifosfolípidos, anomalías uterinas, trombofilias, desórdenes endocrinológicos, infecciones, desórdenes autoinmunes, deficiencia de la calidad espermática y causas relacionadas al estilo de vida.²

Por otro lado, el hipotiroidismo subclínico (HSC) se ha definido como la concentración sérica de hormona estimulante de tiroides (TSH) mayor al límite superior de referencia para cada población con tiroxina libre dentro del rango normal de referencia.³ La prevalencia de hipotiroidismo subclínico (HSC) publicado por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva en mujeres con PGR (población caucásica, afroamericana y asiática) es del 19%, lo cual es mayor que la prevalencia de 2-3% en mujeres durante el embarazo y en población general de 4-8.5%.⁵ Es importante destacar que ésta prevalencia puede verse afectada por la edad, sexo, raza, la localización geográfica y el punto de corte de TSH utilizado para definir HSC.

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) y la Asociación Americana de Tiroides (AAT) recientemente recomendaron que el punto de corte de TSH para el diagnóstico de HSC durante el embarazo debiera de ser específico para cada trimestre: Primer trimestre: 0.1-0.25mUI/L; segundo trimestre, 0.2-3.0mUI/L; tercer trimestre, 0.3-3.0mUI/L.¹² En la mujer no embarazada el HSC es diagnosticado ante la elevación de TSH sérica mayor a 2.5mUI/L con niveles normales de tiroxina libre (0.9-1.7 ng/dL).¹⁰ Sin embargo, aún es controversial el diagnóstico y tratamiento del HSC en mujeres con PGR. Otros grupos recomiendan el punto de corte de TSH \geq 4.1 mUI/L.⁹

El HSC ha sido vinculado con PGR.⁹ Lia y Cols., reportaron en una cohorte de 286 mujeres con PGR, una prevalencia de HSC del 19%, al comparar la tasa de nacidos vivos entre mujeres con HSC vs eutiroides no hubo diferencias significativas, OR 0.72, IC 95%, 0.39, 1.31).⁵ Allan y Cols., mostraron que la muerte fetal es significativamente más frecuente cuando los valores de TSH son mayores a 6.0 mU/L (3.8 vs. 0.9%);¹³ Benhadi y Cols., informaron una TSH media significativamente mayor en las mujeres que experimentaron pérdida fetal comparado con los embarazos exitosos (1,48 vs 1,11 mU/L), y que la incidencia de pérdida infantil incrementó en un 60% por cada duplicación de la concentración de TSH.¹⁵ En una comparación de TSH realizada a las 11-13 semanas en mujeres que sufrieron muerte fetal versus aquellas sin muerte fetal, encontraron un aumento del múltiplo de la mediana de TSH (MoM; 1.133 vs 1.007 MoM), y una disminución de T4L MoM (0,958 vs . 0.992 MoM).¹⁴ Negro y cols., observaron un aumento significativo en la tasa de aborto involuntario en mujeres con TPO Ab(-) durante el primer trimestre con una TSH 2,5 a 5,0 mU/L vs <2,5 mU/l (6,1 vs. 3,6%)²⁵; el HSC y la autoinmunidad tiroidea se asociaron de manera independiente con la pérdida temprana del embrión en 216 mujeres.²⁶ Por otro lado, un estudio prospectivo confirmó un mayor riesgo de aborto involuntario en mujeres con hipotiroidismo no tratado en comparación con los controles eutiroides (OR=5,78; IC del 95% = 2,4-14)¹⁴. Contrario a lo reportado en un estudio retrospectivo con 240 mujeres con HSC no se observaron diferencias en la tasa de aborto involuntario en comparación con 10.518 controles (OR = 0,69; IC del 95% = 0,10 a 5,0)²⁷

En nuestra población no se cuenta con información a nivel nacional o institucional sobre la prevalencia del HSC en mujeres con PGR. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es conocer la prevalencia de HSC en mujeres mexicanas con PGR utilizando dos puntos de corte diferentes.

Material y métodos

Diseño y población de estudio.

Se realizó un estudio transversal, donde fueron incluidas mujeres que acudieron a la clínica de PGR del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes entre Enero 2013 y junio 2014. Se incluyeron mujeres no embarazadas con una historia de dos más abortos involuntarios consecutivos comprobados por ultrasonido o histopatología; o dos o más partos inmaduros o prematuros. No se incluyeron en el conteo de abortos los embarazos ectópicos ni molares.

Procedimiento

Las participantes fueron estudiadas de acuerdo con las normas institucionales, los datos se capturaron del expediente clínico, el estudio por factores comprendió: 1) Factor genético por medio del estudio de cariotipo en sangre periférica a ambos miembros de la pareja cuando se presentaron pérdidas del primer trimestre o cuando se presentaron datos en los fetos o en la genealogía de la paciente o su pareja de alguna alteración cromosómica. 2) Factor anatómico: se estudió por medio de ultrasonido y sonohisterografía (SHG) y/o histerosalpingografía (HSG), la incompetencia ístmico-cervical (IIC) se diagnosticó a través de la historia de pérdida de embarazos en el segundo trimestre más la prueba de dilatadores; la histeroscopia se realizó únicamente en pacientes con diagnóstico preliminar o sospecha de malformación mülleriana (MM), previo al estudio del factor anatómico (HSC, SHG).se solicitaron cultivos especiales para *Chlamydia trachomatis*, ureaplasma y mycoplasma. 3) Factor endocrinológico: se realizó perfil tiroideo con anticuerpos, glucosa de ayuno y si esta fue mayor de 95 mg/dL, curva de tolerancia oral a la glucosa 75g-2h para descartar diabetes y perfil hormonal con andrógenos en mujeres con sospecha de síndrome de ovarios poliquísticos. 4) Factor inmunológico: se evaluó con la detección de anticuerpos anticardiolipinas (IgM e IgG) y anti coagulante lúpico positivos en dos ocasiones separadas de 12 semanas para la integración de diagnóstico de SAAF.

Para la detección de anticoagulante lúpico (ACL) se utilizaron los ensayos HemosIL dRVVT Screen y HemosIL dRVVT Confirm, mediante el método de veneno de víbora de Russell diluido en los sistemas de coagulación IL (dRVVT); se consideró negativo un valor igual o menor a 47 segundos. Tanto las inmunoglobulinas (Ig) clase G como clase M de anticuerpos anticardiolipina (ACA) se analizaron utilizando un ensayo basado en la técnica de ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) para su detección semicualitativa, QUIANTA Lite ACA IgM / IgG III. Un valor de ACA IgG > 10 unidades de fosfolípidos (PL) y >10 PL para ACA IgM fueron considerados positivos, los resultados negativos indican ausencia de anticuerpos anticardiolipina o niveles inferiores al punto de corte del ensayo. Para integrar el diagnóstico de SAAF se tomaron niveles mayores a 40 PL. Todas las mujeres con un resultado positivo para anticuerpos antifosfolípidos fueron reanalizadas 12 semanas después de la prueba inicial positiva. Se consideró SAAF en mujeres con pruebas persistentemente positivas. En las mujeres con aborto en el segundo trimestre se evaluaron trombofilias hereditarias incluyendo mutaciones para el factor V Leiden y factor II (protrombina) y deficiencia de proteína C, S y antitrombina únicamente en los casos de historia personal de tromboembolismo venoso o familiar de primer grado con diagnóstico o sospecha de trombofilia.

Variables de estudio

El HSC se definió como la presencia TSH por encima del rango de referencia y concentraciones séricas normales de T3 y T4L en ausencia de síntomas francos de hipotiroidismo. Como objetivo primario se calculó la prevalencia de HSC utilizando 2 puntos de corte distintos: 2.5-9.9 μ UI/mL y 4.1-9.9 μ UI/mL. Para la determinación de TSH, tiroxina libre (T4L) y triyodotironina total (T3T) se utilizó la técnica de quimioluminiscencia enzimática competitiva IMMULITE 2000. Con respecto a TSH, 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%. En la detección de T4L se consideran rangos de referencia normales entre 0.8 y 1.76 ng/dL, rangos de hipotiroidismo menores a 0.8 ng/dL y de hipertiroidismo mayores a 1.76 ng/dL; con concentración mínima detectable de 0.22 ng/dL.

Y la detección de T3T fue analizada con un rango de calibración entre 40 y 600 ng/dL y sensibilidad de 19 ng/dL. Para la determinación de la presencia de TG-Ab se usó el método inmuno-métrico 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 TG-Ab mayores a 40 UI/ml se consideraron positivos; también se utilizó el ensayo inmuno-métrico de quimioluminiscencia automatizado para IMMULITE 2000 para la determinación de los TPO- Ab; el valor mínimo detectable de esta técnica es 5 UI/ ml y el superior es 1,000 UI/mL; el valor considerado positivo es mayor a 35 UI/mL.

Como objetivo secundario se integraron tres grupos de estudio: Grupo 1: Mujeres sanas con TSH entre ≥ 0.3 y ≤ 2.49 mUI/L con T3T (70-170 ng/dL) y T4L (0.8-1.9 ng/dL) normales. Grupo 2: Mujeres con TSH entre 2.5-4.09 mUI/L. Grupo 3: Mujeres con TSH entre 4.1-9.9 mUI/L, se compararon las características clínicas: Edad (años), talla (m), peso (kg), IMC (kg/m^2), gestas, abortos, antecedente de hijos vivos. Así como las características bioquímicas: TSH, T4L, T3T, Acs antiTPO (+), Acs anti-TGB (+), Autoinmunidad tiroidea (+), Ac Lúpico, Ac Cardiolipina

Se comparó la frecuencia de HSC de acuerdo al factor identificado de PGR, los factores identificados fueron: Factor endocrinológico (diabetes, SOP, hipotiroidismo clínico, HSC, hipertiroidismo clínico, hipertiroidismo subclínico), factor inmune (SAAF, mutaciones para el factor V Leiden y factor II (protrombina) y deficiencia de proteína C, S y antitrombina, factor anatómico (útero septado, miomatosis uterina, IIC, MM), factor genético y finalmente el factor no identificado

Tamaño de muestra

Se calculó para encontrar una prevalencia de HSC en mujeres con PGR 40%, con un nivel de confianza del 95% y una precisión o posibilidad de error del 10%, se requieren 96 mujeres, por lo que se decidió incluir a todas las mujeres durante el periodo de estudio.

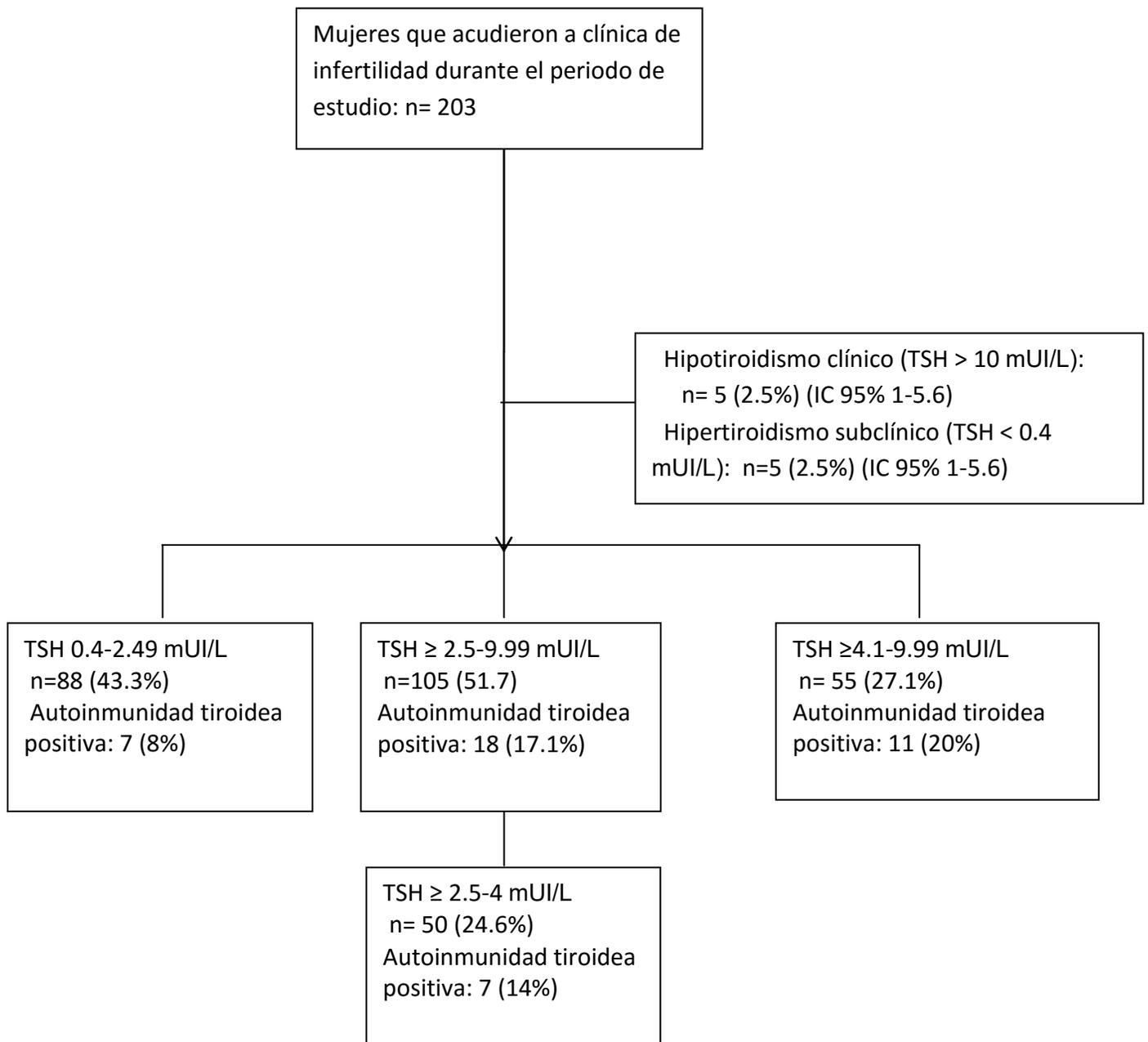
Análisis estadístico

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 HSC. El análisis estadístico se realizó con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows en su versión 15.

Resultados

Se analizaron 203 mujeres, la prevalencia de alteraciones tiroideas en mujeres con PGR se muestran en la figura 1. La prevalencia de HSC utilizando el punto de corte de TSH ≥ 2.5 mUI/L fue: 51.7% (IC 95%; 44.8-58.5) vs 27.1% (IC 95% 21.4-33.5) utilizando el punto de corte ≥ 4.1 mUI/L, $p < 0.0001$. OR 2.8 (1.9 - 4.4)

Figura 1: Prevalencia de alteraciones tiroideas en mujeres mexicanas con PGR.



Las características clínicas entre los 3 grupos de estudio se muestran en la tabla 1. La edad promedio fue 28.8 ± 4.1 , el IMC 27.7 ± 4.9 y el número de abortos previos fue 3.1 ± 0.8 en el total de la población de estudio. No hubo diferencias en edad, talla, peso, IMC, gestas, abortos y antecedente de hijos vivos, entre los 3 grupos de acuerdo al valor de TSH.

Tabla 1. Características clínicas en mujeres mexicanas con PGR e hipotiroidismo subclínico utilizando 2 puntos de corte diferentes.

Característica	Total N=193	Grupo 1 (TSH 0.4-2.4 mUI/L) n=88	Grupo 2 (TSH 2.5-4.0 mUI/L) n= 50	p*	Grupo 3 (TSH 4.1-9.9 mUI/L) n=55	p**
Edad (años)	28.8 ± 4.1	28.8 ± 4.9	28.6 ± 4.6	0.98	29 ± 4.6	0.98
Talla (m)	1.55 ± 0.06	$1.55 \pm .0624$	$1.54 \pm .063$	0.98	$1.57 \pm .064$	0.20
Peso (kg)	67.1 ± 12.7	65.9 ± 13.09	68.8 ± 12.1	0.6	67.57 ± 12.8	0.98
IMC (kg/m^2)	27.7 ± 4.9	27.38 ± 5.13	28.92 ± 4.66	0.23	27.3 ± 5.13	0.98
Gestas ingreso	3.4 ± 0.9	3.39 ± 0.94	3.5 ± 1.09	0.98	3.5 ± 0.99	0.98
Abortos	3.1 ± 0.83	3.12 ± 0.72	3.16 ± 1.01	0.98	3.09 ± 0.83	0.98
Antecedente de hijos vivos	19 (9.8)	9 (10.2)	3 (6.0)	0.59	6 (10.9)	0.88

*grupo 1 vs grupo 2, ** grupo 1 vs grupo 3.

Las características bioquímicas entre los 3 grupos de estudio se muestran en la tabla 2. La concentración de TSH fue significativamente mayor en el grupo 2 y grupo 3 comparados con el grupo 1. La presencia de anticuerpos anti Tg positivos fue significativamente mayor en el grupo 3 comparado con el grupo 1, no hubo diferencia significativa entre el grupo 1 vs el grupo 2.

La presencia de autoinmunidad tiroidea muestra una tendencia a ser más frecuente en el grupo en el grupo 3 (20%) comparado con el grupo 1 (8%) y el grupo 2 (14%), sin embargo no fue estadísticamente significativo.

Tabla 2. Características bioquímicas de mujeres mexicanas con PGR con y sin hipotiroidismo subclínico con 2 puntos de corte de TSH. .

Característica	Grupo 1 (TSH 0.4-2.4 mUI/L) n=88	Grupo 2 (TSH 2.5-4.0 mUI/L) n= 50	p*	Grupo 3 (TSH 4.1-9.9 mUI/L) n=55	p**
TSH	1.73 ± 0.53	3.25 ± 0.46	0.0001	5.39 ± 1.08	0.0001
T4L	1.16 ± 0.20	1.12 ± 0.13	0.48	1.08 ± 1.16	0.19
T3T	123.6 ± 27.3	131.2 ± 33.7	0.54	129.4 ± 37.4	0.88
Acs AntiTPO (+)	7 (8.0)	4 (8.0)	0.75	9 (16.4)	0.20
Acs anti-TGB (+)	0 (0)	3 (6)	0.10	5 (9.1)	0.02
Autoinm Tiroid (+)	7 (8)	7 (14)	0.40	11 (20)	0.06
Ac Lúpico	5 (5.7)	0 (0)	0.30	7 (12.7)	0.23
Ac Cardiolipina	6 (6.8)	5 (10.0)	0.73	4 (7.3)	0.81

Tabla 3. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico utilizando dos puntos de corte de acuerdo al factor identificado de PGR

Característica	Grupo 1 (TSH 0.4-2.4 mUI/L) n=88	Grupo 2 (TSH 2.5-4.0 mUI/L) n= 50	p*	Grupo 3 (TSH 4.1-9.9 mUI/L) n=55	p**
Factor endócrino	4 (4.5)	3 (6.0)	0.97	5 (9.1)	0.46
Factor inmune	1 (1.1)	4 (2.0)	0.11	1 (7.3)	0.69
Factor anatómico	22 (25)	19 (38)	0.15	11 (20)	0.62
Factor genético	3 (3.4)	1 (2.0)	0.95	2 (3.6)	0.69
Factor identificado no	59 (67.0)	27 (54.0)	0.18	34 (61.8)	0.64

Discusión

En el presente estudio encontramos una prevalencia de HSC del 51.7% utilizando un punto de corte de TSH $\geq 2.5-9.9$ mUI/L y 27.1% utilizando un punto de corte de TSH $\geq 4.1-9.9$ mUI/L, que representa un incremento de 2 veces al utilizar el punto de corte más estricto. La prevalencia de HSC en nuestro estudio es mayor a la reportada en estudios realizados en población norteamericana independientemente del punto de corte que se tome en cuenta (19% reportado por Lia y Cols., utilizando el punto de corte de 2.5mUI/L vs 57% reportado en nuestro estudio con el mismo valor de corte).⁵ El presente estudio es el primer reporte de HSC en mujeres con PGR en población Mexicana.

El valor promedio de la TSH encontrado en las pacientes con HSC de nuestro estudio fue de 3.25mUI/L vs 3.33mUI/L reportado por Lia y Cols., Por otra parte en el mismo estudio realizado por Lia y Cols., se encontró que la prevalencia de mujer con antecedente de hijos vivos fue del 0.4% comparado con un 6% reportado en nuestro estudio. La media de IMC reportado por nosotros fue de 28.92 ± 4.66 vs 25.2. La media de pacientes con anticuerpos antitiroideos (+) reportada por nuestro estudio fue de 14% vs 38% encontrando un aumento de 2 veces utilizando el mismo valor de corte en ambos estudios.⁵

En nuestro estudio, el factor mayormente relacionado con HSC en pacientes con PGR, fue el factor no identificado, sin embargo las diferencias con respecto al resto de los factores no resultaron ser estadísticamente significativas utilizando ambos valores de corte.

Numerosos estudios han examinado la relación existente entre anticuerpos antitiroideos y PGR.²⁸ Un estudio reciente realizado por Stagnaro y Cols., reportó un aumento en la tasa de abortos en mujeres con anticuerpos antitiroideos positivos (17%vs8.4%; $p=0.11$).²⁸

En una revisión sistemática, 28 de 31 estudios de cohorte y casos y controles también demostraron una asociación entre los anticuerpos antitiroideos y el aborto.¹⁸

Otra revisión sistemática basada en 12 estudios de 8,297 mujeres también concluyó que los anticuerpos antitiroideos estuvieron asociados con un riesgo aumentado de aborto.¹⁸

En nuestro estudio, aunque la prevalencia de anticuerpos antitiroideos tuvo una tendencia a ser mayor en el grupo de pacientes con HSC vs las pacientes eutiroideas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el valor de corte de 2.5-4.0mUI/L, sin embargo sí se encontró un aumento de la prevalencia de Acs anti-TGB (+) con el valor de corte de TSH 4.1-9.9mUI/L ($p=0.02$).

Pese a que el impacto del hipotiroidismo no tratado en el embarazo está bien documentado, aún existe una falta de consenso en relación con el tratamiento de mujeres embarazadas con HSC. La Sociedad de Endocrinología recomienda el tratamiento con levotiroxina independientemente del estado de los anticuerpos peroxidasa tiroidea.⁸ Mientras que la Asociación Americana de la Tiroides recomienda el tratamiento sólo si los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea están presentes.²⁸ Lia y Cols., concluyó mediante un estudio prospectivo que los resultados no favorecen la recomendación de iniciar tratamiento en pacientes con HSC en PGR.⁵

En contraste con los estudios retrospectivos publicados por Avalobich y Cols., quien informó que el tratamiento adecuado en pacientes con HSC dio como resultado una tasa mucho mayor en términos de recién nacidos a término en comparación con pacientes no tratados (90,5%vs21,4%, p no indicada).

Se requieren estudios clínicos aleatorizados para conocer la efectividad del tratamiento en mujeres con PGR, ya que hasta la fecha la intervención es controvertida.

Dentro de las limitaciones del estudio podemos mencionar, el diseño retrospectivo y el tamaño de muestra que es limitado para calcular la prevalencia de HSC pero no es suficiente para comparar los diferentes grupos, sobre todo para comparar autoinmunidad tiroidea. Dentro de las fortalezas del estudio podemos mencionar que es el primer estudio en población mexicana que reporta prevalencia de HSC y autoinmunidad tiroidea.

Conclusiones: La prevalencia de HSC se incrementa dos veces utilizando el punto de corte de TSH $\geq 2.5-9.9$ mUI/L comparado con el punto de corte de TSH $\geq 4.1-9.9$ mUI/L. Se deben realizar estudios clínicos aleatorizados para determinar los beneficios de la detección y el tratamiento de HSC en mujeres con PGR.

Bibliografia

1. Christiansen OB. The epidemiology of recurrent pregnancy loss. In *Recurrent Pregnancy Loss Causes, Controversies and Treatment* (Ed. Carp HJ). Second Ed. Boca Raton, Florida. 2015:1-13.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012;98:1103-11.
3. Papi G, Uberti ED, Betterle C, Carani C, Pearce EN, Braverman LE, et al. Subclinical hypothyroidism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2007;14:197-208.
4. Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, Zarek SM, Perkins NJ, Silver R, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy loss or live birth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101: 2358-65.
5. Bernardi LA, Cohen RN, Stephenson MD. Impact of subclinical hypothyroidism in women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2013;100:1326-31.
6. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA, Bain E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 31
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril*. 2015 Sep; 104: 545-53
8. 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 Metab*. 2012 Aug;97:2543-65

9. 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;3:76-94
10. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT, et al; CONSENSUS STATEMENT: Subclinical Thyroid Dysfunction: A Joint Statement on Management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *Thyroid.* 2005 Jan;15:24-8
11. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, et al. Antenatal Thyroid Screening and Childhood Cognitive Function. *N Engl J Med.* 2012; 366:493-501
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 148: Thyroid disease in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015;125:996-1005
13. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, et al; Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen.* 2000;7:127-30.
14. Ghalia A, Nerea M, Micheal R, Firas J, Kypros HN. Maternal Thyroid Function at 11 to 13 Weeks of Gestation and Subsequent Fetal Death. *Thyroid.* 2010, 20:989-993.
15. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, Bonse GJ. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol.* 2009 Jun;160:985-91
16. Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J, Toft Kristensen T, Ellervik C, Kvetny J. Impaired Fertility Associated with Subclinical Hypothyroidism and Thyroid Autoimmunity: The Danish General Suburban Population Study. *J Pregnancy.* 2015;2015:132718
17. Chang DL, Pearce EN. Screening for maternal thyroid dysfunction in pregnancy: a review of the clinical evidence and current guidelines. *J Thyroid Res.* 2013;2013:851326

18. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011;9:342
19. Van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, Van Wely M, Ven der Post JA, 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*. 2016 Jun;22:532-3
20. Dhanwal DK, Prasad S, Agarwal AK, Dixit V, Banerjee AK. High prevalence of subclinical hypothyroidism during first trimester of pregnancy in North India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Mar;17:281-4
21. Rao VR, Lakshmi A, Sadhnani MD. Prevalence of hypothyroidism in recurrent pregnancy loss in first trimester. *Indian J Med Sci*. 2008 Sep;62:357-61.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 150: Early Pregnancy Loss. *Obstet Gynecol*. 2015 May;125:1258-67
23. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol*. 2009 Spring;2:76-83.
24. Liu H, Shan Z, Li C, Mao J, Xie X, Wang W, et al. Maternal Subclinical Hypothyroidism, Thyroid Autoimmunity, and the Risk of Miscarriage: A Prospective Cohort Study. *Thyroid*. 2014 Nov;24:1642-9
25. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:44-8
26. De Vivo A, Mancuso A, Giacobbe A, Moleti M, Maggio Savasta L, De Dominicis R. et al. Thyroid function in women found to have early pregnancy loss. *Thyroid*. 2010;20:633-7
27. Cleary-Goldman J, Malone FD, Lambert-Messerlian G, Sullivan L, Canick J, Porter TF, et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;112:85-92

28. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Marfany M, Davies TF. Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. JAMA.1990;264:1422-5