



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

Instituto Nacional de Perinatología

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“Prevalencia de autoinmunidad tiroidea en mujeres subfértiles
atendidas en el servicio de Reproducción Humana del INPer”**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

**SUBESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA:

DRA. KARLA ALEJANDRA HINOJOSA RODRIGUEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION:



Dra. Patricia Aguayo González

DIRECTOR DE TESIS:

Dra. Nayeli Martínez Cruz

Dr. Carlos Ortega González.

Ciudad de México.

2018



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 subfértiles
atendidas en el servicio de Reproducción Humana del INPer”**



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



Dra. Patricia Aguayo González.
Profesor de Titular del curso de Especialización en Biología de la
Reproducción Humana
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes



Dr. Carlos Ortega González
Director clínico de Tesis
Coordinación de endocrinología
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes



Dra. Nayeli Martínez Cruz
Director Metodológico de Tesis
Coordinación de endocrinología
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes

INDICE

INDICE	2
1.-RESUMEN	4
2.-ABSTRACT	5
3.-ANTECEDENTES	6
3.1 Historia natural de la enfermedad tiroidea autoinmune.	6
3.2 Epidemiología de la enfermedad tiroidea autoinmune	6
3.3 Anticuerpos Anti-tiroideos	7
3.4 Relación causal entre enfermedad tiroidea autoinmune e infertilidad	8
3.5 Autoinmunidad tiroidea e hipotiroidismo	9
4.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
5.-JUSTIFICACIÓN	11
6.-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
7.-OBJETIVOS	13
7.1Objetivo General.....	13
7.2 Objetivos Específicos	13
8.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	14
8.1 Diseño.....	14
8.2 Población de estudio	14
8.3 Criterios de inclusión.	14
8.4 Criterios de exclusión	15
8.5 Operacionalización de las variables	15
8.6 Reclutamiento y Procedimiento	17
8.7 Análisis de datos.....	18
9.-RESULTADOS	19
10.-DISCUSIÓN	25
11.-CONCLUSIONES	28
BIBLIOGRAFÍA	29

1.-RESUMEN

Objetivo: Estimar la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes subfértiles que acuden al servicio de Reproducción Humana del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal retro-prospectivo, que evaluó mujeres de 18 a 43 años de edad del servicio de reproducción humana del INPer “Isidro Espinosa de los Reyes” que cuenten con una determinación de perfil tiroideo con anticuerpos anti-tiroideos en la primera consulta de infertilidad.

Resultados: La prevalencia de ETA en la población de mujeres infértiles es del 19%. El 48% tienen seropositividad para Ac-TPO, el 32% para Ac-Tg más Ac-TPO y el 20% restante solo para Ac-Tg. En el grupo de pacientes con ETA se observa una prevalencia de hipotiroidismo clínico de 8% y subclínico de 48%. La media de TSH para las mujeres con ETA fue de 4.6 μ UI/L. Las mujeres con ETA aislada eutiroideas representan el 8.3% de la población y tienen una alta tasa de abortos espontáneos previos (45.5%) así como de fracaso en técnicas de reproducción asistida (70%)

Conclusión: Consideramos importante la determinación de la autoinmunidad tiroidea de manera rutinaria en la población de mujeres infértiles que son atendidas en el servicio de Reproducción Humana en el INPer como un factor pronóstico en este grupo de mujeres.

Palabras clave: Enfermedad tiroidea autoinmune, enfermedad tiroidea autoinmune aislada eutiroidea, hipotiroidismo clínico, hipotiroidismo subclínico, embarazo clínico, aborto espontáneo, óbito, técnicas de reproducción asistida fallida

2.-ABSTRACT

Objective: Estimate the prevalence of autoimmune thyroid disease in subfertile women of the Human Reproduction service of the National Institute of Perinatology "Isidro Espinosa de los Reyes".

Methods: A retrospective, cross-sectional, observational study evaluating 18- to 43-year-old women from the INPer "Isidro Espinosa de los Reyes" INPer with a thyroid profile determination with anti-thyroid antibodies in the first consultation of infertility.

Results: The prevalence of ATA in the population of infertile women is 19%. 48% have seropositivity for Ac-TPO, 32% for Ac-Tg + Ac-TPO and the remaining 20% for Ac-Tg. A prevalence of clinical hypothyroidism of 8% and subclinical of 48% was observed in the group of patients with ATA. The mean TSH for women with ATA was 4.6 μ UI / L. Women with isolated euthyroid ATA represent 8.3% of the population and have a high rate of previous spontaneous abortions (45.5%) as well as failure in assisted reproduction techniques (70%).

Conclusion: We considered the determination of thyroid autoimmunity routinely in the population of infertile women who are treated in the Human Reproduction service at INPer as a prognostic factor in this group of women.

Keywords: autoimmune thyroid disease, euthyroid autoimmune isolated thyroid disease, clinical hypothyroidism, subclinical hypothyroidism, clinical pregnancy, spontaneous abortion, death, assisted assisted reproduction techniques

3.-ANTECEDENTES

La enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) se considera como una enfermedad multifactorial en la cual se desarrolla autoinmunidad contra antígenos tiroideos, y se define como la presencia de anticuerpos anti-peroxidasa (Ac-TPO) y/o anticuerpos anti-tiroglobulina (Ac-Tg), sin la presencia de alteraciones en los parámetros séricos de las hormonas tiroideas o en la hormona estimulante de tiroides (TSH).^{1,2}

3.1 Historia natural de la enfermedad tiroidea autoinmune.

Se han descrito cuatro estadios en la historia natural de la ETA.¹

- Estadio I: todas las pruebas de función tiroidea se encuentran dentro de rangos normales y los anticuerpos aún son indetectables en suero.
- Estadio II: los anticuerpos anti-tiroideos ya son detectables en el suero, pero las concentraciones de TSH y T4 permanecen normales.
- Estadio III: los anticuerpos anti-tiroideos son detectables y las concentraciones de TSH empiezan a elevarse y T4 permanece normal, lo que se define como disfunción tiroidea subclínica.
- Estadio IV: Es la etapa de hipotiroidismo manifiesto.

3.2 Epidemiología de la enfermedad tiroidea autoinmune

De 1988 a 1994, en el estudio NHANES III (National Health and Nutrition Examination Study) realizado en Estados Unidos con más de 13,000 individuos sin enfermedad tiroidea o tratamientos que pudieran afectar la función tiroidea, se encontró que la presencia de Ac-TPO en un 4.4%, Ac-Tg en un 3.4% y ambos positivos en un 6.9% de la población; se encontró que en mujeres de entre 30 y 40 años, la presencia de Ac-Tg era ligeramente predominante, y estos hallazgos fueron corroborados posteriormente en un estudio realizado por Pedersen et al.⁵ hecho en mujeres de origen danés en edad reproductiva.^{3,4}

La prevalencia de autoinmunidad tiroidea es 5 a 10 veces mayor en mujeres que en hombres, probablemente por la combinación de factores genéticos, hormonales y por anomalías del cromosoma X. Es relativamente común en mujeres en edad reproductiva, encontrándose una prevalencia que va desde el 6% al 20% y siendo mayor en mujeres con historia de pérdida gestacional recurrente, elevándose hasta un 17 a 33%, y en pacientes con historia de subfertilidad puede ir del 10-31%, especialmente asociada a mujeres con infertilidad secundaria a endometriosis o disfunción ovárica.⁶⁻⁹

3.3 Anticuerpos Anti-tiroideos

Varios anticuerpos contra antígenos tiroideos han sido descritos, entre los que se incluye, la tiroglobulina (Tg) formalmente conocida como antígeno coloide y la peroxidasa tiroidea (TPO) formalmente conocida como antígeno microsomal.¹⁰

La tiroglobulina es sintetizada por las células foliculares y secretada en el lumen del folículo tiroideo, donde es almacenado como coloide. Después del proceso de oxidación del yoduro captado en la membrana apical, ocurre la yodación de los residuos de tirosina de la tiroglobulina gracias a la acción de la enzima TPO y el resultado de esta reacción es la producción de monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). La misma TPO también participa posteriormente en la reacción de acoplamiento de MIT y DIT para formar finalmente T3 y T4.^{11, 12}

Una respuesta inmunitaria excesiva estimula la autoinmunidad tanto órgano específico como sistémica. La autoinmunidad órgano específica contra la tiroglobulina daña el folículo tiroideo y lo fragmenta mientras que los anticuerpos contra la TPO impiden la yodación de los residuos de tirosina. Esto explica la relación entre seropositividad con la infiltración linfocitaria en la tiroiditis de Hashimoto e hipotiroidismo.¹³

El estudio NHANES y un estudio realizado por Strieder et al. Se reportó una correlación positiva entre Ac-TPO y la función tiroidea, relacionando los títulos con el grado de infiltración linfocitaria en la glándula tiroidea y el grado de afección.^{3,4,20}

3.4 Relación causal entre enfermedad tiroidea autoinmune e infertilidad

Las enfermedades autoinmunes de tiroides, son la causa más común de infertilidad endocrina en mujeres en edad reproductiva. Estudios han reportado una asociación entre la presencia de anticuerpos anti-tiroideos, particularmente Ac-TPO, con resultados obstétricos adversos incluyendo abortos del primer trimestre y parto pretérmino, en embarazos espontáneos y en embarazos posteriores a técnicas de reproducción asistida; alteraciones en el neurodesarrollo de los hijos de madres con ETA, así como un impacto negativo sobre la fertilidad y los tratamientos de reproducción asistida.^{4,7,13-15}

Las hipótesis que justifican el impacto negativo en la fertilidad, explican la asociación entre ETA con disfunción inmunitaria, daño celular y disminución en la producción de hormonas tiroideas. En relación a daño celular y autoinmunidad tiroidea, se ha reportado que la presencia de anticuerpos anti-tiroideos producen daño ovocitario particularmente en la zona pelúcida, ya que presenta antígenos similares a la tiroides, también se ha encontrado la presencia de anticuerpos anti-tiroideos en el líquido folicular y en el endometrio se ha detectado la expresión de factores de transcripción para tiroglobulina y peroxidasa tiroidea; lo que pudiera explicar que este tejido es otro blanco para la respuesta inmune. Secundariamente la presencia de anticuerpos anti-tiroideos pueden ser un indicador de un estado autoinmune global que afecte no solo la función tiroidea sino también el desarrollo placentario y fetal.^{5,7,9,16}

Otra explicación de la relación entre autoinmunidad tiroidea e infertilidad radica en que la presencia de anticuerpos anti-tiroideos puede estar asociada a una sutil deficiencia en la producción de hormonas tiroideas aún sin hipotiroidismo manifiesto

o bien, a una disminuida en la capacidad de la glándula tiroidea para aumentar la producción de hormonas tiroideas en situaciones de mayor demanda como el embarazo.⁷

En relación a resultados en técnicas de reproducción asistida, se ha visto que las pacientes anticuerpos anti-tiroideos presentan menores tasas de fertilización, implantación y menores tasas de embarazo, así como un aumento del riesgo de abortos de hasta dos veces más después de FIV. Mujeres eutiroideas con anticuerpos anti-tiroideos positivos, tienen mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo subclínico o manifiesto durante el embarazo lo cual también puede explicar los menores resultados en técnicas de reproducción asistida.^{2,7}

3.5 Autoinmunidad tiroidea e hipotiroidismo

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres infértiles es del 1 al 4% mientras que para el hipotiroidismo manifiesto es del 1-2%. La seropositividad a anticuerpos anti-tiroideos está presente en el 60–80% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico mientras que en los pacientes con hipotiroidismo manifiesto está presente en poco más del 90%. La presencia de autoinmunidad tiroidea (Tiroiditis de Hashimoto) explica la mayor parte de los casos de hipotiroidismo en los países con adecuada ingesta de yodo y su asociación con otras patologías autoinmunes como enfermedad de Addison, DM1 entre otras. Por otro lado, la presencia de anticuerpos anti-tiroideos en el contexto de hipotiroidismo subclínico, es considerado un factor de riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto, aproximadamente del 10% por año.^{6,17,18}

4.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No hay duda que las enfermedades tiroideas como el hipotiroidismo subclínico o el hipotiroidismo manifiesto tienen un impacto negativo en la función reproductiva y desenlaces obstétricos de las mujeres que las padecen, sin embargo, la información con respecto a la asociación con enfermedad tiroidea autoinmune aislada, en mujeres eutiroideas bioquímicamente, aún es debatible.

La literatura ha descrito una posible relación entre la seropositividad a anticuerpos anti-tiroideos con aumento del riesgo de aborto y nacimiento pretérmino, así como con menores tasas de fertilización, implantación y embarazo en procedimientos de reproducción asistida, a pesar de tener concentraciones de TSH, T4 y T3 normales.

5.-JUSTIFICACIÓN

Actualmente en nuestra Institución desconocemos cuál es la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes subfértiles que acuden al servicio de Reproducción Humana y cuál es su asociación con hipotiroidismo clínico o subclínico. Así como también se desconoce el impacto en resultados, en las mujeres con ETA aislada eutiroideas que son sometidas a técnicas de reproducción asistida.

6.-PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes subfértiles que acuden al servicio de Reproducción Humana del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”?

7.-OBJETIVOS

7.1 Objetivo General

- Estimar la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune en pacientes subfértiles que acuden al servicio de Reproducción Humana del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”.

7.2 Objetivos Específicos

- Estimar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo manifiesto y eutiroidismo en mujeres con ETA.
- Evaluar si existe asociación entre ETA aislada en mujeres eutiroides y resultados en técnicas de reproducción asistida como:
 - Embarazo clínico.
 - Aborto espontáneo.
 - Óbito.
 - Técnica de reproducción asistida fallida.

8.-MATERIAL Y MÉTODOS

8.1 Diseño

Tipo de Investigación: Observacional

Tipo de Diseño: Transversal

Características del Estudio:

a) Por la participación del investigador	Analítico
b) Por temporalidad del estudio	Retros-prospectivo
b) Por la lectura de los datos	Retro-prolectivo
d) Por el análisis de datos	Analítico

8.2 Población de estudio

Mujeres de 18 a 43 años de edad que acuden a consulta en el servicio de Reproducción Humana del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” que cuenten con al menos una determinación de perfil tiroideo con anticuerpos anti-tiroideos en la primera consulta de infertilidad.

8.3 Criterios de inclusión.

- Mujer de menos de 43 años de edad.
- Que cuente con perfil tiroideo con anticuerpos anti-tiroideos en la primera consulta de infertilidad.
- Que cuenten con el protocolo de estudio básico de infertilidad para identificar otras causas de infertilidad como factor tubo-peritoneal, uterino y masculino.

8.4 Criterios de exclusión

- Pacientes que se conocen con enfermedad tiroidea o que estén bajo tratamiento con levotiroxina al momento de la determinación del perfil tiroideo con anticuerpos anti-tiroideos.
- Pacientes bajo tratamiento con inmunosupresores al momento de la determinación del perfil tiroideo con anticuerpos anti-tiroideos.

8.5 Operacionalización de las variables

Variables independientes:

1. **Enfermedad tiroidea autoinmune:** Se definió como la presencia de Ac-TPO >30 UI/mL y/o Ac-Tg >35 UI/mL independientemente de las concentraciones de TSH.
 - a. Tipo de variable: Nominal Dicotómica
 - b. Nivel de medición: Presente o ausente
2. **Enfermedad tiroidea autoinmune aislada eutiroidea:** Se definió como la presencia de Ac-TPO >30 UI/mL y/o Ac-Tg >35 UI/mL con concentraciones de TSH en <2.5 μ UI/L
 - a. Tipo de variable: Nominal Dicotómica
 - b. Nivel de medición: Presente o ausente

Variables dependientes:

1. **Hipotiroidismo clínico:** Se definió como la presencia de valores de TSH >2.5 μ UI/L con niveles de T4L normal
 - a. Tipo de variable: Nominal Dicotómica
 - b. Nivel de medición: Presente o ausente

2. **Hipotiroidismo subclínico:** Se definió como la presencia de valores de TSH $>10\mu\text{UI/L}$ con niveles de T4L baja
 - a. Tipo de variable: Nominal Dicotómica
 - b. Nivel de medición: Presente o ausente

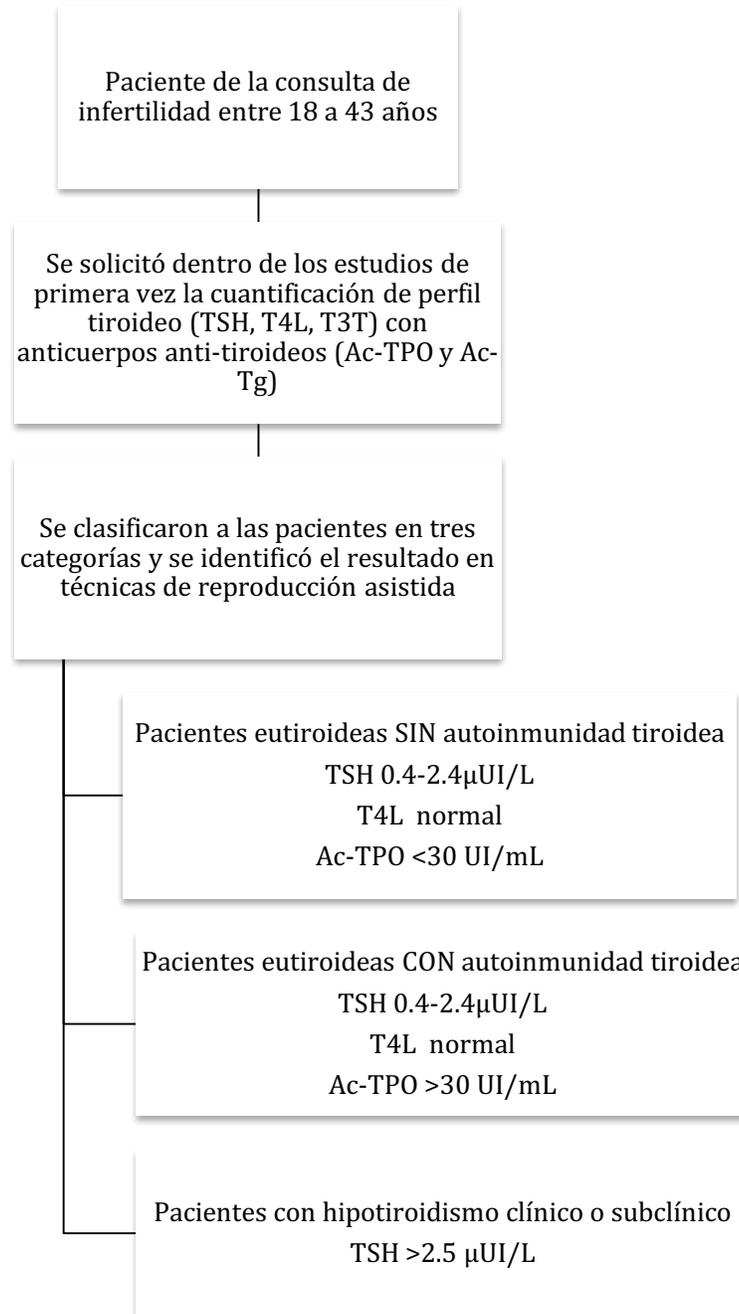
3. **Embarazo clínico:** Corresponde a un embarazo que es evidenciado en forma clínica por ultrasonografía mediante la visualización de al menos un feto con latido cardiaco.
 - a. Tipo de variable: Nominal Dicotómica
 - b. Nivel de medición: Presente o ausente.

4. **Aborto espontáneo:** Pérdida espontánea de un embarazo clínico antes de completar 22 semanas de edad gestacional. Si se desconoce la edad gestacional, el producto de la concepción debe pesar 500 gramos o menos.
 - a. Tipo de variable: Nominal Dicotómica
 - b. Nivel de medición: Presente o ausente.

5. **Óbito:** Muerte previa a la expulsión o extracción completa del producto de la concepción, a partir de la 22 semana de gestación o con un peso al momento del nacimiento mayor a 500g.
 - a. Tipo de variable: Nominal Dicotómica
 - b. Nivel de medición: Presente o ausente.

6. **Técnicas de reproducción asistida fallida:** Se incluyeron los procedimientos de coito programado con estimulación ovárica, inseminación intrauterina y/o fertilización in Vitro que no resultaron en un embarazo clínico o que fueron cancelados anticipadamente por falta de respuesta.
 - a. Tipo de variable: Nominal Dicotómica
 - b. Nivel de medición: Presente o ausente

8.6 Reclutamiento y Procedimiento



8.7 Análisis de datos

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 ANOVA para diferencias de medias para comparar las variables entre grupos. El análisis estadístico se realizó con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows en su versión 20.0.

9.-RESULTADOS

Se evaluaron un total de 131 pacientes que fueron atendidas dentro del período de enero 2007 a abril 2017 de entre 20 a 43 años con una media de edad de 33.5 años, IMC de 26.8 ± 3.8 Kg/m² y 6.3 ± 5 años de infertilidad en promedio. El 76% de las pacientes presentaban al menos 1 aborto al momento de la selección. Dentro de las características bioquímicas se encontró una TSH promedio de 2.8 ± 3.2 μUI/L. y una T4L de 1.16 ± 0.19 ng/dL; y dentro de las características metabólicas se encontraron concentraciones de glucosa de 88.3 ± 11.1 mg/dL, insulina 14.1 ± 8 UI/mL, con un índice de HOMA 3.8 ± 2 . El 12.2% de las pacientes seleccionadas tenían antecedente de tabaquismo positivo y el 58.8% diagnóstico de infertilidad primaria y el 41.2% de infertilidad secundaria. Dentro de los factores de infertilidad se determinó que el factor cervical estaba presente en el 20.6%, factor uterino en el 35.1%, factor tubo-peritoneal en el 44.3%, factor masculino en el 30.5% y el factor endocrino en el 88.5%.

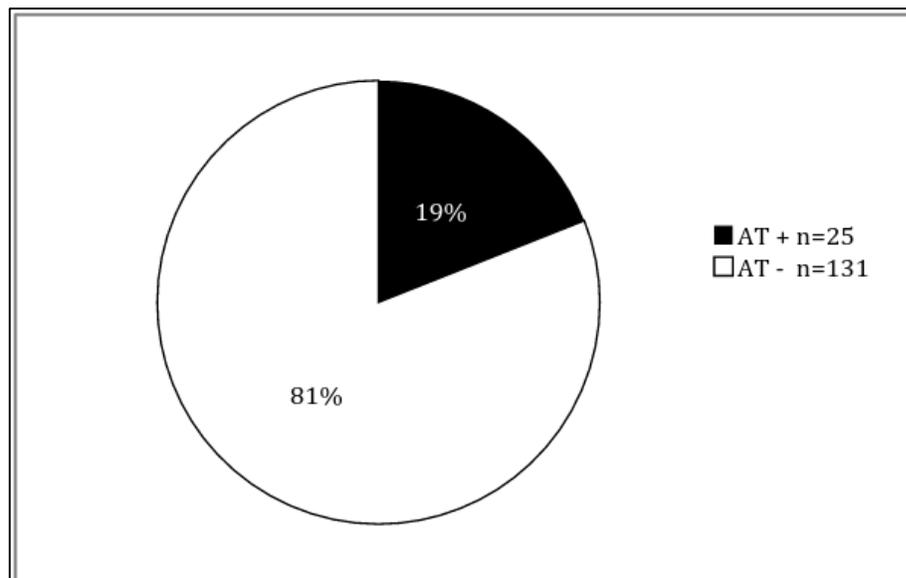
Al 72% (n=94) se les realizó alguna técnica de reproducción asistida, con los siguientes resultados; el 22.6% presentó embarazo clínico, 9.5% aborto, 2% óbito y en el 51% la técnica de reproducción asistida fue fallida.

De las 131 pacientes evaluadas en la primera consulta de infertilidad con un perfil tiroideo y anticuerpos anti-tiroideos, se observó que el 19% (n=25) tenían ETA (Gráfico 1), y el 8.3% (n=11) ETA aislada eutiroidea.

Dentro de las 25 pacientes con ETA se encontró que el 48% contaban con Ac-TPO positivos, el 32% tenía Ac-Tg y Ac-TPO positivos y el 20% restante solo tenían Ac-Tg positivos. La media de TSH para todas las mujeres con ETA fue de 4.6 μUI/L, de acuerdo al tipo de anticuerpo positivo se observó que para aquellas con Ac-Tg positivos la media de TSH fue de 5.4 μUI/L, con Ac-TPO positivos fue de 4.7 μUI/L y para ambos anticuerpos positivos se encontró una media de TSH de 11.94 μUI/L.

El antecedente de abortos previos estuvo presente en el 56% de las mujeres con ETA independientemente del tipo de anticuerpo positivo y cuando se analizó por tipo de anticuerpo, se observó que el antecedente estaba presente en el 20% de las pacientes con Ac-TPO y en el 38% de las Ac-Tg.

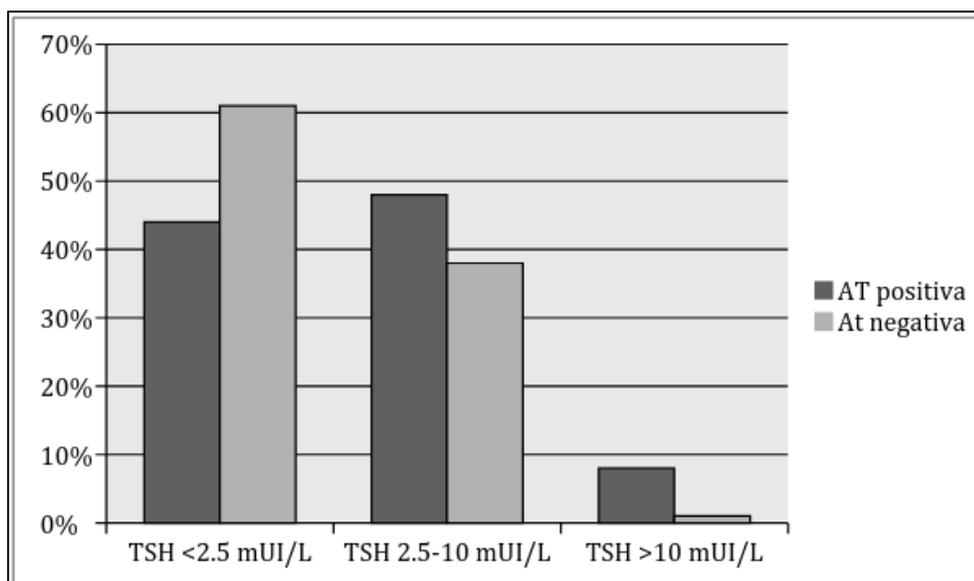
Gráfico 1. Prevalencia de ETA en 131 mujeres infértiles atendidas en el servicio de Reproducción Humana del INPer.



La prevalencia global de hipotiroidismo independientemente de la seropositividad en las 131 pacientes evaluadas fue del 39.6% para hipotiroidismo subclínico y del 2.2% para hipotiroidismo manifiesto.

De los 25 pacientes con ETA se encontró que el 44% (n=11) tenían concentraciones séricas de TSH menores a 2.5µUI/L (ETA aislada eutiroidea), el 48% entre 2.5-10µUI/L (ETA + hipotiroidismo subclínico) y el 8% restantes TSH >10µUI/L (ETA + hipotiroidismo manifiesto). Mientras que en las 106 pacientes con autoinmunidad tiroidea negativa se observó que el 61.3% se encontraba eutiroidea, el 37.7% tenían hipotiroidismo subclínico y el 1% hipotiroidismo manifiesto (Gráfico 2).

Gráfico 2. Prevalencia de hipotiroidismo en el grupo de pacientes con AT positiva y AT negativa.



Se comparó el grupo de pacientes con ETA aislada eutiroidea (ETA+TSH <2.5µUI/L) con el grupo de mujeres con autoinmunidad tiroidea negativa y TSH <2.5µUI/L (población sana), sin encontrarse diferencias significativas en las características reproductivas (Tabla 1).

Tabla 1. Características clínicas del grupo ETA aislada eutiroidea (ETA+TSH <2.5µUI/L) comparado con el grupo de mujeres con autoinmunidad tiroidea negativa y TSH <2.5µUI/L

	Grupo ETA+ con TSH <2.5µUI/L n=11 Media ± DE / %	Grupo AT- con TSH <2.5µUI/L n=65 Media ± DE / %	p
Edad (años)	34 ± 5.2	34.8 ± 5.5	0.524
Peso (kg)	62.7 ± 10.1	64.3 ± 7.5	0.638
IMC (kg/m ²)	24.7 ± 2.69	25.8 ± 3.4	0.320
Tabaquismo (%)	18.2%	7.7%	0.266
Años de infertilidad	7.9 ± 39	6.7 ± 3.8	0.358
Aborto previo (%)	45.5%	46.2%	0.966
Tipo de Infertilidad (%)			0.486
-Primaria	63.6%	52.3%	
-Secundaria	36.4%	47.7%	
Uso de técnicas de Reproducción Asistida (%)	90.9%	70%	0.244

Se realizó un sub-análisis comparando el grupo de pacientes con ETA aislada eutiroides con el grupo de mujeres con hipotiroidismo, en el cual se incluyó a mujeres con hipotiroidismo subclínico o manifiesto, (con TSH >2.5µUI/L) y se evaluaron los factores de infertilidad en ambos grupos sin encontrarse diferencias significativas, sin embargo, llama la atención que la tasa de abortos es igualmente alta que en aquellas mujeres con algún grado de hipotiroidismo con TSH >2.5µUI/L (Tabla 2).

Tabla 2. Factores de infertilidad presentes en el grupo de mujeres con ETA aislada eutiroides comparado con el grupo de mujeres con hipotiroidismo (TSH >2.5µUI/L).

Factor de infertilidad	Grupo ETA+ con TSH <2.5µUI/L n=11 %	Grupo TSH >2.5µUI/L n=120 %	p
Aborto previo	45.5	37.5	0.603
Factor cervical	9.10	21.7	0.324
Factor uterino	36.40	35	0.928
Factor tubo-peritoneal	54.50	43.3	0.474
Factor masculino	9.10	32.5	0.107
Factor endocrino	100	100	1

Se compararon los resultados en técnicas de reproducción asistida en el grupo de pacientes con ETA aislada eutiroides con el grupo de mujeres con hipotiroidismo con TSH >2.5µUI/L (Tabla3) y se encontró que el grupo de mujeres con ETA aislada eutiroides a pesar de tener similares factores de infertilidad, como se mostró en la Tabla 2, con la diferencia de ser mujeres eutiroides, se comportan de manera similar a las mujeres con hipotiroidismo con TSH >2.5µUI/L, y tienen un alto porcentaje de fracaso en técnicas de reproducción asistida.

Tabla 3. Resultados en técnicas de reproducción asistida en el grupo de mujeres con ETA aislada eutiroides comparado con el grupo de mujeres con hipotiroidismo (TSH >2.5µUI/L).

	Grupo ETA+ con TSH <2.5µUI/L n=11 %	Grupo TSH >2.5µUI/L n=120 %	p
Uso de técnicas de Reproducción Asistida	90.9%	59.2%	0.038
Resulta de técnica de RA			0.695
-Embarazo clínico	30	21.4	
-Aborto	-	8.6	
-Óbito	-	2.9	
-Técnica de RA fallida	70	67.1	

10.-DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos que la prevalencia de ETA en la población de mujeres infértiles atendidas en el servicio de Reproducción Humana del INPer es del 19% encontrándose dentro de los rangos descritos por Poppe K.² et al, que reporta una prevalencia del 6-20%. En nuestro estudio el 48% tienen seropositividad para Ac-TPO, el 32% para Ac-Tg más Ac-TPO y el 20% restante solo para Ac-Tg; al comparar nuestros datos con los del estudio NHANES III que evaluó población general sin patología asociada, se observó que los Ac-TPO y Ac-Tg más Ac-TPO presentan una positividad diez veces mayor (48% vs 4.4% y 32% vs 3.4%) y que los Ac-Tg de nuestra población tienen una positividad 4 veces mayor (32% vs 3.4% y 20% vs 6.9%). Cuando se compara con mujeres en edad reproductiva sin patología asociada como las evaluadas en población danesa por Pedersen et al.⁵ observamos que nuestras pacientes presentaron una prevalencia de autoinmunidad de aproximadamente 2 veces mayor a lo reportada (Ac-TPO 48% vs 12% vs, Ac-Tg 20% vs 14% y Ac-TPO + Ac-Tg 32% vs 7.8%).^{3,5}

Se han utilizado clásicamente los anticuerpos Ac-TPO para definir la autoinmunidad tiroidea debido a su mayor sensibilidad en el contexto de Tiroiditis de Hashimoto.⁴ Sin embargo, nosotros encontramos que en nuestra población los Ac-Tg se asocian con el 52% de la autoinmunidad tiroidea detectada en nuestras pacientes y particularmente en el grupo con Ac-Tg se observó la mayor prevalencia de abortos previos comparado con las mujeres que solo tenían Ac-TPO (38 vs 20%). Esto es relevante debido a que en estudios recientes realizados por Ticonni et al. se ha encontrado que los Ac-Tg están positivos en un mayor número de mujeres con abortos recurrentes ya sea en asociación o de manera independiente a los Ac-TPO, por lo que consideramos de suma importancia que la valoración de la autoinmunidad tiroidea incluya la determinación de ambos anticuerpos.^{3,4,19}

En el estudio, el grupo de pacientes con ETA se observó una mayor prevalencia de hipotiroidismo tanto clínico (8% vs 1%) como subclínico (48% vs 37.7%) comparado con la población de mujeres con autoinmunidad tiroidea negativa. En los estudios de NHANES III y de Strieder et al. se ha encontrado una correlación positiva entre autoinmunidad con la función tiroidea. Poppe K et al.² y Gómez-Meléndez et al.²², reportan una prevalencia de hipotiroidismo manifiesto en mujeres en edad reproductiva de 1-2%, con una alta asociación con autoinmunidad tiroidea (anti-TPO en 90-95% y anti-tiroglobulina en 20- 50%); así mismo se reporta una prevalencia para hipotiroidismo subclínico de 1-4% con una seropositividad a anticuerpos anti-tiroideos del 60–80% y acorde a lo documentado podemos justificar la fuerte asociación observada en nuestro estudio de hipotiroidismo subclínico y manifiesto con autoinmunidad positiva. En el estudio de la encuesta de Wickham se reporta un riesgo de 7.3% por año y 24% por 10 años de desarrollar hipotiroidismo manifiesto cuando se cuenta como único factor de riesgo con la presencia de autoinmunidad tiroidea, con un OR de 39.7, para ac-TPO positivo. La media de TSH para todas las mujeres con ETA fue de 4.6 μ UI/L; de acuerdo a lo cual el estudio de la encuesta de Whickham refiere que valores TSH por encima de 2 μ UI/L son indicativos de disfunción tiroidea; mismo criterio utilizado por la academia nacional de bioquímicos clínicos la cual sugiere cambiar los puntos de corte para hipotiroidismo subclínico a TSH mayor de 2.5 μ UI/L.^{10,21}

En nuestro estudio al comparar a las pacientes ETA con aquellas con autoinmunidad negativa, no se encontraron diferencias significativas al evaluar variables como edad (34 \pm 5.2 vs 34.8 \pm 5.5 p=0.52), años de infertilidad, peso, talla, IMC, resistencia a la insulina y esto parece ser similar a lo reportado por Unuane, D.4 et al. el cual no encontró asociación significativa entre la seropositividad tiroidea con edad e IMC. Sin embargo, como el aumento de la edad materna es un factor de riesgo independiente para el aborto espontáneo, no se ha logrado concluir si las pacientes a mayor edad presentan mayor incidencia de autoinmunidad tiroidea aislada, y esto ser la causa de mayor tasa de abortos espontáneos, ya que en estudios realizados por Negro et al.⁸ se reporta que la edad se encuentra

significativamente relacionada con la infertilidad y la incidencia de aborto; a diferencia del meta-análisis realizado por Thangaratnam et al.⁷ el cual no encuentra diferencias estadísticamente significativas al evaluar la edad y la tasa de abortos. Negro et al.⁸ refieren que la ATA se presenta más frecuentemente en mujeres que han retrasado el embarazo y de esta manera justifica la asociación edad/tasa de abortos. Al evaluar la relación entre la edad y la presencia de autoinmunidad no se encontró una correlación estadísticamente significativa.^{7,8}

Se ha reportado la asociación entre ETA con factores de infertilidad como el tubo-peritoneal, específicamente por endometriosis. Gerhard et al.²³ demostró que el 44% de las pacientes con ETA presentaban endometriosis en comparación con solo 9% de las pacientes sanas, considerando que este efecto se debe a alteraciones inmunológicas en las mujeres con ETA. En nuestro estudio reportamos una prevalencia de factor tubo-peritoneal del 54.5% en el grupo de mujeres con ETA, sin embargo, es necesario hacer más estudios para establecer su posible asociación con endometriosis.^{2, 14}

Se ha encontrado que las pacientes con ETA presentan 3 a 5 veces más riesgo de aborto independientemente de la función tiroidea y estas pacientes muestran una respuesta ovárica significativamente menor con estimulación ovárica controlada y peores resultados en tratamientos de fertilización in vitro que se traducen en menores tasas de embarazo comparado con pacientes sanas.¹⁴ Otros autores como Poppe et al.⁶ reportaron que no existen diferencias comparables entre mujeres con autoinmunidad tiroidea y sin ella, al exponerse a una técnica de reproducción asistida, pero debido a su asociación con mayor frecuencia de abortos, esto da un impacto negativo a los resultados de estas técnicas.² En nuestro estudio podemos observar que las pacientes con ETA aislada eutiroideas presentan porcentajes de falla en la técnica de reproducción asistida discretamente mayores a las presentadas por aquellas con hipotiroidismo subclínico y manifiesto (70% vs 67.1%). Se cuenta con una tasa de abortos previos para pacientes con ETA aislada eutiroideas de 45.5%, incidencia elevada al compararla con la población en general

(15%); durante nuestro estudio no se encontraron abortos en resultados de técnicas de reproducción asistida, dato no concordante con la literatura, a pesar del antecedente. Cabe destacar que las pacientes que presentaron ETA aislada eutiroideas requirieron en un 90% una técnica de reproducción asistida de alta complejidad, tasa mucho mayor a la observada en pacientes sanas, con hipotiroidismo subclínico o manifiesto.

11.-CONCLUSIONES

La prevalencia de ETA en la población de mujeres infértiles atendidas en el servicio de Reproducción Humana del INPer es del 19%. El 48% tienen seropositividad para Ac-TPO, el 32% para Ac-Tg más Ac-TPO y el 20% restante solo para Ac-Tg. En el grupo de pacientes con ETA se observa una mayor prevalencia de hipotiroidismo tanto clínico (8% vs 1%) como subclínico (48% vs 37.7%) comparado con la población de mujeres con autoinmunidad tiroidea negativa. La media de TSH para todas las mujeres con ETA fue de 4.6 μ UI/L, siendo mayor en el grupo con Ac-Tg comparado con el grupo de Ac-TPO (TSH 5.4 vs 4.7 μ UI/L) y aún mayor cuando se encuentran ambos anticuerpos positivos (TSH 11.94 μ UI/L). Las mujeres con ETA aislada eutiroideas representan el 8.3% de la población y tienen una alta tasa de abortos espontáneos previos (45.5%) así como de fracaso en técnicas de reproducción asistida (70%) a pesar de estar bioquímicamente eutiroideas, por lo que consideramos importante la determinación de la autoinmunidad tiroidea de manera rutinaria en la población de mujeres infértiles que son atendidas en el servicio de Reproducción Humana en el INPer como un factor pronóstico en este grupo de mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Effraimidis, G., & Wiersinga, W. M. (2014). Mechanisms in endocrinology: Autoimmune thyroid disease: Old and new players. *European Journal of Endocrinology*. BioScientifica Ltd.
2. Poppe, K., Velkeniers, B., & Glinde, D. (2008). The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 4(7), 394-405.
3. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE 2002 Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489–499. 8.
4. Unuane, D., Velkeniers, B., Anckaert, E., Schiettecatte, J., Tournaye, H., Haentjens, P., & Poppe, K. (2013). Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid: official journal of the American Thyroid Association*, 23(8), 1022-8.
5. Pedersen IB, Knudsen N, Jørgensen T, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P 2003 Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clin Endocrinol* 58:36–42. 9.
6. Poppe, K., Velkeniers, B., & Glinde, D. (2007, March). Thyroid disease and female reproduction. *Clinical Endocrinology*.
7. Thangaratinam, S., Tan, A., Knox, E., Kilby, M. D., Franklyn, J., & Coomarasamy, A. (2011). Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ (Clinical research ed.)*, 342, d2616.
8. 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. 12.

9. Karaca, N., & Akpak, Y. (2015). Thyroid disorders and fertility. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 3(6), 1299-1304.
10. Garber, J. R., Cobin, R. H., Gharib, H., Hennessey, J. V., Klein, I., Mechanick, J. I., ... Woeber, K. A. (2012). Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocrine Practice : Official Journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*
11. Hutchings PR, Cooke A, Dawe K, et al. A thyroxine-containing peptide can induce murine experimental autoimmune thyroiditis. *J Exp Med* 1992; 175:869.
12. Magnusson RP, Chazenbalk GD, Gestautas J, et al. Molecular cloning of the complementary deoxyribonucleic acid for human thyroid peroxidase. *Mol Endocrinol* 1987; 1:856.
13. Poppe, K., & Glinoer, D. (2003). Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Human Reproduction Update*.
14. Revelli, A., Casano, S., Piane, L. D., Grassi, G., Gennarelli, G., Guidetti, D., & Massobrio, M. (2009). A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 7, 137.
15. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2587–91.
16. Colicchia, M., Campagnolo, L., Baldini, E., Ulisse, S., Valensise, H., & Moretti, C. (2014). Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Human Reproduction Update*, 20(6), 884-904. Oxford University Press.
17. Cooper, D. S., & Biondi, B. (2012). Seminar Subclinical thyroid disease.

18. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 337–41. 124
19. Ticconi C, Giuliani E, Veglia M, Pietropolli A, Piccione E, Di Simone N 2011 Thyroid autoimmunity and recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 66:452–459.
20. Strieder T, Prummel M, Tijssen J, Endert E, Wiersinga W 2003 Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 59:396–401.
21. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(1):55-68.
22. Armando, G., Meléndez, G., Betanzos, R. R., Pedraza, V. S., Segovia, A., Francisca, C., ... Montaña, S. A. (2010). Artículo de revisión Hipotiroidismo. *Medicina Interna de México*, 26(5), 462–471.
23. Gerhard, I., Becker, T., Eggert-Kruse, W., Klinga, K. & Runnebaum, B. (1991) Thyroid and ovarian function in infertile women. *Human Reproduction*, 6, 338–345.