



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA  
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES  
SUBDIRECCIÓN DE MEDICINA REPRODUCTIVA**

**“PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-  
TIROIDEOS EN MUJERES CON PÉRDIDA  
GESTACIONAL RECURRENTE”**

**TÉSIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN**

**BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA:**

**DRA. SILVIA ALEJANDRA MIRANDA VELÁSQUEZ**

**DR. JULIO DE LA JARA DÍAZ**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN**

**DRA. MARIA MAGDALENA ENRÍQUEZ PÉREZ**

**DIRECTORA DE TESIS**



**MÉXICO D.F.**

**2015**



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.

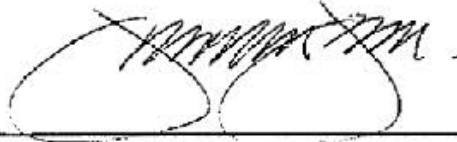
**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**“PREVALENCIA DE ANTICUERPOS ANTI-TIROIDEOS EN MUJERES CON PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE”**



---

**Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez**  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



---

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



---

**Dra. María Magdalena Enriquez Pérez**  
Directora de Tesis  
Médico Adscrito del departamento de Biología de la Reproducción  
Coordinadora de la consulta de Pérdida Gestacional Recurrente  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



---

**Dr. Enrique Reyes Muñoz**  
Asesor Metodológico  
Investigador en Ciencias Médicas  
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

# **DEDICATORIA**

DEDICO ESTA TESIS A JEHOVÁ DIOS DE QUIEN VIENE TODA  
SABIDURÍA, QUIEN ME HA COSOLADO EN LOS MOMENTOS  
DIFÍCILES Y QUIEN ME HA DADO LA OPORTUNIDAD DE ALCANZAR  
ESTA META

A MI HIJO BYRON ALEJANDRO QUIEN HA SIDO MI GRAN  
MOTIVACION PARA CONTINUAR CON MI FORMACIÓN  
PROFESIONAL, SIN ÉL NO TENDRÍA SENTIDO EL ESFUERZO  
REALIZADO

A MI MADRE QUIEN DESINTERESADAMENTE HA SIDO MI MANO  
DERECHA EN MI CAMINO Y EN QUIEN HE CONFIADO LO MÁS  
AMADO EN MI VIDA

A MI ESPOSO POR SU CONFIANZA DEPOSITADA EN MÍ, APOYO  
INCONDICIONAL Y AMOR EN ESTOS AÑOS

A MI PADRE QUIEN HA DADO TODO A CAMBIO DE NADA Y QUIEN  
HA FORTALECIDO MI ESFUERZO POR SEGUIR ADELANTE

# **AGRADECIMIENTOS**

EN ESPECIAL A LA DRA. MARÍA MAGDALENA ENRÍQUEZ PÉREZ Y  
AL DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ POR SU COLABORACIÓN DURANTE  
LA REALIZACIÓN DE LA PRESENTE TEISIS

A MIS MAESTROS ADSCRITOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
PERINATOLOGIA QUE CON DESINTERÉS Y PACIENCIA HAN  
CONTRIBUIDO EN MI FORMACIÓN PROFESIONAL

A MIS COMPAÑEROS DE GENERACIÓN DE RESIDENCIA QUIENES  
ME HAN COMPRENDIDO Y APOYADO DURANTE ESTOS DOS AÑOS  
Y POR ÚLTIMO A LOS BUENOS DESEOS DE AMIGOS Y PERSONAS  
CERCANAS A MI FAMILIA

## ÍNDICE

		<b>Página</b>
<b>I.</b>	<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>ABSTRACT</b> .....	<b>2</b>
<b>III.</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>3</b>
<b>IV.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>6</b>
<b>V.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>9</b>
<b>VI.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>14</b>
<b>VIII.</b>	<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>15</b>
<b>IX.</b>	<b>TABLAS</b> .....	<b>18</b>

## I. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Se ha asociado la autoinmunidad tiroidea con un aumento significativo del riesgo de aborto involuntario en mujeres con pérdida gestacional recurrente (PGR)

**OBJETIVO:** Determinar la prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos (AAT) en mujeres con PGR

**MÉTODOS:** Mediante un estudio de diseño trasversal se evaluaron 203 mujeres con PGR para determinar la presencia de anticuerpos anti-tiroperoxidasa (TPO-Ab) y antitiroglobulina (TG-Ab); ambos fueron medidos por inmunoquimioluminiscencia

**RESULTADOS:** En mujeres con PGR, el 12.3% y el 4.9% de los títulos de TPO-Ab y TG-Ab fueron positivos respectivamente y ambos en el 14.8%. No hubo diferencia significativa al comparar los resultados de AAT positivos y negativos por edad de las mujeres, número de gestas, abortos, estado de anticuerpos antifosfolípidos (AAF) ni por causas de PGR. Las mujeres con AAT positivos tuvieron significativamente niveles de tirotrópina (TSH) mayor que las mujeres con AAT negativos (media de 4.80 mUI/L vs 3.09 mUI/L,  $P=0.001$ ). Se observó una tendencia significativa a una menor prevalencia de AAT positivos con niveles de TSH por debajo de 2.5 mUI/L en el grupo de PGR inexplicable ( $P=0.05$ ).

**CONCLUSIÓN:** La prevalencia de AAT en mujeres con PGR fue del 14.8%. Hubo un incremento significativo en los niveles de la media de TSH en mujeres con AAT positivos y se observó una menor prevalencia de AAT positivos con niveles de TSH por debajo de 2.5 mUI/L en el grupo de PGR inexplicable.

## II. ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Thyroid autoimmunity has been associated with a significant upturn in the risk of spontaneous abortion in women with recurrent pregnancy loss (RPL).

**OBJECTIVE:** To determine the prevalence of antithyroid antibodies (AAB) in women with (RPL).

**METHODS:** In 203 women with RPL we try to determine the presence of antithyroid antitiroperoxidase (TPO-Ab) and antithyroglobulin (TG-Ab) antibodies measured by immunoquimoluminiscence through a transversal study design.

**RESULTS:** Women with RPL positive to TPO-Ab and TG-Ab was found to be 12.3% and 4.8% respectively. The presence of both antibodies is 14%. No significant difference was found between ABB positive or negative relating to women age, number of gestations, abortion, antiphospholipid antibodies or identified causes of RPL. Women with positive AAB had TSH levels significantly higher than women with negative AAB (mean 4.80 mUI/L vs 3.09 mUI/L,  $P=001$ ). There was significance observed in the lesser prevalence of positive AAB with TSH levels less than 2.5 mUI/L in the unexplainable RPL group ( $P=0.05$ ).

**CONCLUSION:** The prevalence of AAB positive in women with RPL was 14.8%. There was a significant increment in the mean levels of TSH in women with positive AAB and it was observed a minor prevalence of positive AAB with TSH levels below 2.5 mUI/L in the in unexplainable RPL group.



### III. INTRODUCCIÓN

La Pérdida Gestacional Recurrente (PGR) se define clásicamente como tres o más abortos involuntarios espontáneos antes de las 20 semanas posteriores a la fecha de última menstruación. Afecta aproximadamente 1-3% de las parejas que están intentando concebir (1). En la actualidad, existe un pequeño número de etiologías aceptadas para PGR. Esto incluye anomalías cromosómicas de los padres, hipotiroidismo no tratado, diabetes mellitus no controlada, ciertas anomalías anatómicas uterinas y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAAF). Otras etiologías probables incluyen trastornos endocrinos adicionales, trombofilias hereditarias y / o adquiridas, alteraciones inmunológicas y factores ambientales (2).

Por otra parte alrededor del 50% de los casos de PGR permanece todavía inexplicable (3). En este contexto, se cree importante una interacción inmunológica adecuada entre la madre y el embrión para jugar un papel principal en el desarrollo de la placenta, así como en la supervivencia del embrión y en el mantenimiento del embarazo precoz (4). De hecho, un diálogo inmunológico materno-fetal alterado puede ser responsable de complicaciones gestacionales graves incluyendo PGR.

Durante la última década una gran cantidad de observaciones han establecido claramente que la presencia de AAT se asocia con un aumento significativo del riesgo de aborto involuntario (5). En algunos de los estudios en los que encontraron asociación entre autoinmunidad tiroidea (AT) y riesgo de aborto, señalan que los valores de TSH entre las mujeres con antecedente de aborto recurrente y AAT se encuentran dentro del rango normal, aunque estos suelen ser superiores a los de las mujeres sin AAT (6). En dos meta-análisis se observó también que entre las mujeres

que abortaban, la media de edad de las mujeres con AAT positivos era ligeramente mayor que la de las mujeres sin AAT (6,7)

Aunque el mecanismo involucrado no está claro. Se postulan tres posibles explicaciones para la asociación supuesta de autoinmunidad tiroidea con aborto involuntario: 1) la pérdida del embarazo es un epifenómeno y no un efecto directo de los anticuerpos antitiroideos, la presencia de AAT refleja una activación generalizada del sistema inmune y específicamente una reactividad aumentada del sistema inmune contra la unidad feto-placentaria (8); 2) la presencia de AAT puede actuar como un factor de la infertilidad y puede retrasar la concepción, por lo tanto, cuando las mujeres con autoinmunidad tiroidea quedan embarazadas, se enfrentan a un mayor riesgo de aborto involuntario debido a la edad avanzada (9, 10, 11); y 3) la pérdida del embarazo puede ser secundaria a una deficiencia sutil en las concentraciones de hormona tiroidea o una capacidad más baja de la tiroides de adaptarse adecuadamente a las demandas del embarazo (12).

El tratamiento de las mujeres con PGR con anticuerpos anti-tiroperoxidasa (TPO-Ab) positivos sigue siendo controvertido. Sin embargo la terapia empírica con tiroxina ha sido recomendada por algunos investigadores en mujeres eutiroideas con AAT positivos (TPO-Ab y /o Antitiroglobulina [TG-Ab]) a pesar que no hayan pruebas de hipotiroidismo (13), este punto de vista no es universalmente aceptado, ya que sólo se basa en una hipótesis. Queda por determinar si la detección y la intervención terapéutica en pacientes con PGR y AAT positivos mejora el resultado clínico de futuros embarazos en pacientes con PGR.

Sin embargo se desconoce la prevalencia de AAT en mujeres mexicanas con PGR, por lo que el objetivo del presente estudio es conocer la prevalencia de AAT en mujeres con PGR que acuden a la clínica de PGR del Instituto y servir de base para futuros estudios que puedan establecer una relación causal e implementar estrategias de tratamiento en dichas pacientes.

#### IV. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de prevalencia, donde fueron incluidas todas las mujeres que acudieron a la clínica de PGR del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinoza de los Reyes entre enero 2013 y junio 2014. Fueron estudiadas un total de 203 mujeres de consultas subsecuentes, 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. Fueron estudiadas de acuerdo con las normas institucionales apoyadas en las guías del Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) 2011 (14). Esto comprendió un estudio por factores: 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; el 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 más la prueba de dilatadores; la histeroscopia se realizó únicamente en pacientes con diagnóstico preliminar o sospecha de malformación mülleriana; en el factor endócrino se incluyeron las siguientes patologías; hipotiroidismo primario, diabetes mellitus tipo 2 en descontrol y síndrome de ovarios poliquísticos; el 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 SAAF. En las mujeres con aborto en el segundo trimestre se evaluaron para 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. En la clínica se solicitan cultivos especiales para *Chlamydia trachomatis*, ureaplasma y mycoplasma previo al estudio del factor anatómico (HSC, SHG). El perfil para toxoplasma gondii, rubéola, citomegalovirus y herpes (TORCH) actualmente no es parte del tamizaje para el estudio de parejas con PGR y no fué solicitado en las pacientes.

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.

Para la determinación de hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroxina libre (T4L) y triyodotironina total (T3T) también 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 rango normal propuesto por el fabricante es de 0,4-4,0 mUI/L con un coeficiente de variación interensayo de 10%. Así mismo 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 fué analizada con un rango de calibración entre 40 y 600 ng/dl y sensibilidad de 19 ng/dl.

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.

Para la realización del análisis estadístico se utilizó el software SPSS Statistics Premium, version 21, de IBM.

## V. RESULTADOS

Se incluyó un total de 203 mujeres con PGR, las características de la población de estudio al ingreso a la clínica de PGR se muestran en la tabla 1.

En general el factor inexplicable ocupó un 60.1% y la distribución de frecuencia por factor identificado se observa en la tabla 2. Los TPO-Ab positivos sólo se encontraron en 25 de 203 mujeres (12.3%), los TG-Ab sólo en 10 (4.9%) y ambos AAT fueron encontrados en 30 (14.8 %) de las 203 mujeres (ver tabla 2)

No hubo diferencia significativa en la media de edad de mujeres con AAT positivos y negativos, tampoco en el grupo de mujeres mayores de 30 años (ver tabla 3). La media del IMC en mujeres con AAT positivos y negativos no tuvo diferencia significativa como tampoco cuando se agrupó el IMC según la clasificación de la organización mundial de la salud (OMS) (ver tabla 3). No observamos diferencia significativa en cuanto a la media del número de gestas y de abortos en mujeres con AAT positivos y negativos. Los ACL y el AAC fueron positivo en el 6.4% y 7.9 % respectivamente de las mujeres con PGR y no se observó diferencia significativa al asociarlos con los ACL positivos (ver Tabla 3).

La prevalencia de AAT positivos fue de 17.3 % en el factor identificado y de 13.1% en el factor inexplicado y no se observó diferencia significancia entre AAT positivos y negativos (ver tabla 3).

En general, el 45.8% de las mujeres tuvo niveles de TSH menor a 2.5 mUI/L, y 54.2 % mayor a 2.5 mUI/L. La media de los niveles de TSH, T4L y T3T en mujeres con peso normal y obesidad fue de 3.06 mUI/L (DE  $\pm$  1.9) y 3.27 mUI/L (DE  $\pm$  2.05), de 1.12

mUI/L (DE  $\pm$  0.17) y 1.15 mUI/L (DE  $\pm$  0.29) y de 130.23 mUI/L (DE  $\pm$  38.43) y 126.42 mUI/L (DE  $\pm$  30.64) respectivamente.

La diferencia de medias de TSH entre mujeres con AAT positivos y negativos fue significativa (0.71 mUI/L) (ver tabla 4). No hubo diferencia significativa entre el estado de AAT y niveles de TSH mayores o menores a 2.5 mUI/L (ver tabla 4) pero al dicotomizar por factores se observa una diferencia significativa en el grupo de PGR inexplicable con menores frecuencias de AAT positivos en el grupo con niveles de TSH menor a 2.5 mUI/L (ver tabla 4).



## VI. DISCUSIÓN

En este estudio hemos evaluado la prevalencia de AAT positivos en mujeres con PGR y encontramos que la prevalencia en general fue de 14.8%. Un gran número de estudios han reportado la prevalencia entre 6.6 a 39 % (15,16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22). Una posible explicación de la amplia fluctuación de datos de prevalencia puede ser que los diferentes métodos de ensayos utilizados para medir los AAT dan resultados muy diferentes en sistemas de evaluación de la calidad externa a pesar de la evidente calibración con el mismo material de referencia (23).

Es bien reconocido que la prevalencia de AAT se ve afectada por la edad y la paridad. En uno de los estudios más grandes (20) donde se estudiaron 700 mujeres con PGR y 200 controles sanos, la media de edad de las pacientes con AAT positivos en el grupo de PGR fué superior a la de los controles (33.3 años vs 30.8 años;  $p < 0.01$ ) observando títulos de AAT elevados conforme aumentaba la edad en el grupo de PGR, hasta el rango de 31 a 35 años, después de lo cual se observó una disminución de la frecuencia; y en dos metaanálisis (6,7) se observó también que en mujeres con PGR la media de edad con AAT positivos era ligeramente mayor que la de las mujeres sin AAT positivos. En nuestro estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la media de edad en mujeres con AAT positivos y (ver tabla 3) tampoco la hubo cuando se analizó el subgrupo de mujeres mayores a 30 años de edad ( $P = 0.18$ ) (ver tabla 3). Tampoco encontramos diferencia significativa en cuanto al número de gestas, ni abortos en mujeres con AAT positivos y negativos lo cual coincide con otros estudios (8).

Un estudio reportó que el 91,3% con AAT positivos fueron también positivas para otros auto-anticuerpos (22). Otro estudio encontró que la tasa de aborto involuntario en 552 mujeres con PGR fue independiente del título de AAT y la presencia de AAC (8). Así en nuestro estudio, no observamos diferencia significativa al comparar mujeres con AAT positivos y negativos con mujeres con AAF positivos (ver Tabla 3). Estos resultados pueden explicarse porque realmente la diferencia no sea significativa o por el número limitado de mujeres incluidas en nuestro estudio.

Asociamos el IMC a la prevalencia de AAT debido a que en nuestra población el sobrepeso y obesidad ocupa una alta morbilidad, sin embargo no encontramos diferencia significativa (ver cuadro 3)

Al igual que en otro estudio (23), hemos encontrado que las mujeres con PGR inexplicable tuvieron una prevalencia parecida aunque no significativa de AAT positivos en comparación con mujeres con una causa conocida de PGR (13.1% vs 17.3) (ver tabla 3). Si los AAT se han asociado PGR inexplicable, se esperaría que la prevalencia de AAT positivo fuese mayor en las mujeres en las que no se conoce la causa de PGR. La falta de cualquier diferencia entre los dos grupos sugiere que es poco probable que haya alguna asociación significativa o que únicamente afecte a una subpoblación de mujeres que no se puede detectar en nuestro estudio con el número de mujeres incluidas.

Se ha señalado que los valores de TSH en mujeres con PGR y AAT positivos, se encuentran dentro del rango normal pero suelen ser superiores a los de las mujeres sin AAT positivos (12, 23) y en un meta-análisis se reportó una diferencia media de 0.61

mIU/L en el valor de TSH en las mujeres con AAT negativos (TSH=1.7 mIU/L vs TSH=1.1 mIU/L,  $p<0.00001$ ) (6). En nuestro estudio también observamos niveles superiores en la media de TSH en mujeres con AAT positivos en comparación a con AAT negativos (4.80 mUI/L vs 3.09 mUI/L), con una diferencia de medias de 0.71 mUI/L, la cual fue estadísticamente significativo ( $P= 0.001$ ), pero a diferencia del meta análisis previo, la media de nuestros dos grupos (AAT positivos como negativos) estuvo por arriba de 2.5 mUI/L; la diferencia de media de T4L y T3T en mujeres con AAT positivos y negativos no fue estadísticamente significativo (ver tabla 3).

En un estudio (23) reportaron que mujeres con TPO-Ab fueron significativamente más propensas a tener TSH por encima de 4,2 mUI/L ( $p<0.001$ ). En nuestro estudio observamos que no hubo diferencia significativa en cuanto a la prevalencia de AAT positivos y negativos con relación a los niveles de TSH mayores o menores a 2.5 mUI/L, sin embargo al subdividir la población en mujeres con PGR de causa identificada e inexplicable, en este último grupo hubo significativamente menor prevalencia de AAT con niveles de TSH por debajo de 2.5 mUI/L (ver tabla 4). De este modo queda por establecer si en ausencia de afectación tiroidea, la sola presencia de AAT pueda tener un impacto evidente en el resultado gestacional. Además, por no existir opción terapéutica efectiva para tratarlos, consideramos que no está justificado determinar de rutina el estado de AAT en mujeres eutiroideas (TSH < 2.5 mUI/L)

## VII. CONCLUSIONES

Se encontró que la prevalencia de AAT positivos en mujeres con PGR es de 14.8% y no se incrementa significativamente en el grupos de mujeres con PGR inexplicable, tampoco por la edad, historia obstétrica ni por la presencia de AAF. Nuestro estudio confirma un incremento significativo en los de niveles de TSH en mujeres con AAT positivos con PGR. Observamos una menor prevalencia de AAT en el grupo de mujeres con PGR inexplicable con niveles de TSH menores a 2.5 mUI/L; lo que sugiere una tendencia a presentar hipotiroidismo subclínico que ha sido el fundamento para el uso de la terapia de tiroxina y ha sido recomendada por algunos investigadores en mujeres con AAT positivos aun siendo eutiroideas. Queda por determinar si la detección y la intervención terapéutica en pacientes con PGR y AAT positivos mejora el resultado clínico de futuros embarazos por lo que se necesitan ensayos para establecer dicha relación.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Carrington B, Sacks G, Regan L. Recurrent miscarriage: pathophysiology and outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2005;17:591–7.
2. Jaslow CR, Carney JL, Kutteh WH: Diagnostic factors identified in 1020 women with two versus three or more recurrent pregnancy losses. *Fertil Steril* 2009; 93:1234–1243.
3. Kwak-Kim J, Yang KM, Gilman-Sachs A: Recurrent pregnancy loss: a disease of inflammation and coagulation. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; 35:609–622
4. Kwak-Kim J, Park JC, Ahn HK, Kim JW, Gilman-Sachs A: Immunological modes of pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63:611–623.
5. M. Abalovich, N. Amino, L. A. Barbour et al., “Clinical practice guideline:management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 92, supplement 8, pp. S1–S47, 2007.
6. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2011;74: 513-519.
7. Prummel M, Wiersinga W. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Europ J Endocrinol* 2004;150: 751-755
8. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Hazary E, Alvarez-Marfany M, Davies TF, 1990 Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 264: 1422-1425.

9. Lejeune B, Grun JP, de Nayer P, Servais G, Glinoeer D, 1993 Antithyroid antibodies underlying thyroid abnormalities and miscarriage or pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 100: 669-672.
10. Menken J, Trussell J, Larsen U, 1986 Age and infertility. *Science* 233: 1389-1394
11. Osmanagaoglu K, Tournaye H, Kolibianakis E, Camus M, van Steirteghem A, Devroey P, 2002 Cumulative delivery rates after ICSI in women aged >37 years. *Hum Reprod* 17: 940-944.
12. Lazarus JH, Kokandi A, 2000 Thyroid disease in relation to pregnancy: A decade of change. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53: 265-278.
13. 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
14. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, RCOG Green-top Guideline No. 17. 2011. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First-trimester and Second-trimester Miscarriage. RCOG Green-top Guideline No. 17
15. Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Gleincher N, 1993 Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 168: 837-841.
16. Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleincher N, 1993 The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy. *Fertil Steril* 60: 1001-1005.

17. Bussen S, Steck T, 1995 Thyroid autoantibodies in euthyroid non-pregnant women with recurrent spontaneous abortions. *Hum Reprod* 10: 2938-2940.
18. Bussen SS, Steck T, 1997 Thyroid antibodies and their relation to antithrombin antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in women with recurrent spontaneous abortions (antithyroid, anticardiolipin and antithrombin autoantibodies and lupus anticoagulant in habitual aborters). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 74: 139-143
19. Roussev RG, Kaider BD, Pride DE, Coulam CB, 1996 Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure. *Am J Reprod Immunol* 35: 415-420
20. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT Jr, 1999 Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 71: 843-848.
21. Wilson R, Ling H, MacLean MA, et al, 1999 Thyroid antibody titer and avidity in patients with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 71: 558-561.
22. Carlo Ticconi, et al. 2011 Thyroid Autoimmunity and Recurrent Miscarriage. *American Journal of Reproductive Immunology* 66 (2011) 452–459
23. Yan J y col, Thyroid peroxidase antibody in women with unexplained recurrent miscarriage: prevalence, prognostic value, and response to empirical thyroxine therapy. *Fertility and Sterility* Vol. 98, No. 2, August 2012

## IX. TABLAS

**Tabla 1. Características de la población al ingreso al estudio**

Característica	Número	Mínimo	Máximo	Media y D.E.
Edad (años)	203	18.00	39.00	28.8 ± 4.6
Talla (mt)	203	1.39	1.72	1.55 ± 0.06
Peso (kg)	203	38.0	106.5	67 ± 12.6
IMC (kg/mt <sup>2</sup> )	203	16.8	42.6	27.7 ± 4.8
Gestas	203	2	8	3.4 ± 0.9
Abortos	196	2	7	3.1 ± 0.8
Niveles TSH mUI/L	203	0.02	15.8	3.3 ± 2.3
Niveles T4L mUI/L	203	0.56	2.89	1.1 ± 0.22
Niveles T3T mUI/L	203	1.08	253	125.9 ± 33

D.E.: Desviación estándar.

**Tabla 2. Prevalencia de AAT positivos de acuerdo al factor causal**

Factor	Frecuencia	AAT positivos
<b>Identificado</b>	<b>81 (39.9)</b>	<b>14 (46.6)</b>
Genético	5 (2.5)	1 (3.3)
Anatómico	55 (27.1)	8 (26.6)
Autoinmune	6 (3)	1 (3.3)
Endócrino	15 (7.4)	4 (13.3)
Inexplicable	<b>122 (60.1)</b>	<b>16 (35.3)</b>
<b>TOTAL</b>	<b>203 (100)</b>	<b>30 (14.8)</b>

Número en paréntesis representa el porcentaje . n=203

**Tabla 3. Características en mujeres con PGR con y sin AAT**

Característica	AAT POSITIVOS	AAT NEGATIVOS	P
	n=30	n = 173	
Edad	28.9 ± 4.5	28.8 ± 4.7	0.86
Mayor a 30 años	18 (60)	78 (45)	0.18
IMC	27.4 ± 4.2	27.7 ± 4.9	0.77



Menor a 18.5 kg/m <sup>2</sup>	1 (3.3)	3 (10)	0.89
18.5 a 24.9 kg/m <sup>2</sup>	6 (20)	53 (30.6)	0.33
25 a 29.9kg/m <sup>2</sup>	17 (56.6)	64 (36.9)	0.06
Mayor o igual 30 kg/m <sup>2</sup>	6 (20)	52 (30)	0.36
Gestas al ingreso	3.7 ± 1.3	3.3 ± 0.9	0.23
Abortos al ingreso	3 ± 1.2	3 ± 0.9	0.79
Factor Inexplicable	16 (53.3)	106 (61.3)	0.53
Factor Identificado	14 (46.6)	67 (38.7)	0.53
AAL Positivo	3 (10)	10 (5.7)	0.64
AAC Positivos	2 (6.6)	14 (8)	0.92

El número en paréntesis representa el porcentaje. P estadísticamente significativo <0.05

**Tabla 4. Niveles de TSH en mujeres con PGR con y sin AAT**

Niveles de perfil tiroideo (mUI/L)	AAT POSITIVOS	AAT NEGATIVOS	P
	N=30	N = 173	
Media de TSH	4.8 ± 3.8	3 ± 1.9	0.001
TSH menor a 2.5	9 (30)	84 (48.5)	0.09
TSH mayor a 2.5	21(70)	89 (51.1)	0.09
Niveles de T4L	1.1 ± 0.2	1.1± 0.2	0.53
Niveles de T3T	126.7 ± 39	126.7 ± 32.2	0.9
Factor identificado y TSH	<b>N = 14</b>	<b>N = 67</b>	
menor a 2.5	5 (35.7)	27 (40.3)	0.45
mayor a 2.5	9 (64.2)	40 (59.7)	0.56
Factor inexplicable y TSH	<b>N = 16</b>	<b>N = 106</b>	
menor de 2.5	4 (25)	57 (53.7)	0.05
mayor a 2.5	12 (75)	49 (46.3)	0.28

Los datos de media de TSH son expresado en mUI/L ± DE. El número en paréntesis representa el porcentaje. P estadísticamente significativo <0.05