



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“RESULTADOS PERINATALES EN MUJERES CON
AUTOINMUNIDA TIROIDEA Y EMBARAZOS LOGRADOS
MEDIANTE FERTILIZACIÓN IN VITRO”**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA

DRA. MARIVY ILEANA CASTILLO TORAL

DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

DRA. NAYELI MARTÍNEZ CRUZ

ASESORA DE TESIS



CIUDAD DE MÉXICO 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

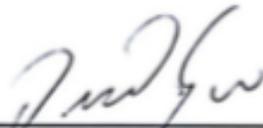
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS.

Resultados Perinatales en Mujeres con Infertilidad y Autoinmunidad Tiroidea tratadas con Fertilización in Vitro.



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ.

Directora de Educación en Ciencias de la Salud.
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ.

Profesora Titular del Curso de Especialización en Biología de la Reproducción Humana.
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. NAYELI MARTÍNEZ CRUZ.

Directora de Tesis y Asesor Metodológico.
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

ÍNDICE

RESUMEN.....	3
ABSTRACT.....	4
ANTECEDENTES.....	5
MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
RESULTADOS.....	8
DISCUSIÓN.....	11
CONCLUSIÓN.....	13
BIBLIOGRAFÍA.....	13

RESULTADOS PERINATALES EN MUJERES CON AUTOINMUNIDAD TIROIDEA Y EMBARAZOS LOGRADOS MEDIANTE FERTILIZACIÓN IN VITRO

RESUMEN

Antecedentes: La autoinmunidad tiroidea (AT) es definida como la presencia de anticuerpos dirigidos contra dos antígenos tiroideos, la tiroperoxidasa tiroidea (TPO) y la tiroglobulina (Tg). La presencia de estos autoanticuerpos se ha asociado a desenlaces perinatales adversos aún en ausencia de disfunción tiroidea “autoinmunidad tiroidea aislada”, como mayores tasas de aborto espontáneo, pérdida gestacional recurrente y nacimiento pretérmino, además de considerar la causa más común de disfunción tiroidea entre las mujeres de edad fértil.

Objetivo: Estimar la asociación de la autoinmunidad tiroidea (AT) sobre los resultados perinatales en mujeres eutiroides con infertilidad que lograron embarazo mediante técnica de reproducción asistida, (FIV-TE).

Material y métodos: Estudio transversal, en el que se compararon los desenlaces perinatales en un grupo de mujeres eutiroides con infertilidad y embarazos logrados mediante FIV-TE con AT+ (Grupo 1, n=14) contra un grupo de mujeres eutiroides con infertilidad y embarazos logrados mediante FIV-TE con AT- (Grupo 2 n=28). Se evaluó la frecuencia de aborto, vía y semanas de gestación a la resolución, diabetes gestacional, preeclampsia, hemorragia obstétrica, nacimiento pretérmino, se evaluó el peso del recién nacido, la frecuencia de recién nacido pequeño y grande para edad gestacional, APGAR al nacimiento.

Resultados: En las pacientes con AT+ se observó que a pesar de no haber diferencias en las concentraciones de TSH antes de FIV-TE comparadas con las pacientes con AT-, la concentración de T4 libre era significativamente menor en las pacientes del Grupo 1 con AT+, 1.07 ± 0.20 vs 1.34 ± 0.93 uUI/mL, $p=0.002$. Y durante la evaluación de la función tiroidea durante el embarazo, el Grupo 1 con AT+ tenía la concentración de TSH significativamente más alta que el Grupo 2, 1.90 ± 0.81 uUI/mL vs 1.34 ± 0.93 uUI/mL, $p= 0.05$. En relación a la frecuencia de aborto en ambos grupos, no se encontró una diferencia significativa 14.3% vs 3.6% $p=0.204$. Se observó en el Grupo 1 con AT+ tenía mayor frecuencia de cesárea y las SDG a la resolución eran significativamente menores, aunque no hubo diferencia en frecuencia de nacimientos pretérmino. No se encontraron diferencias significativas en otros desenlaces.

Conclusiones: La autoinmunidad tiroidea aislada AT+ se asocia con menores concentraciones de T4L antes del procedimiento de FIV-TE y mayores concentraciones de TSH al momento del embarazo. No se encontró mayor riesgo de aborto en el grupo con AT+. La AT+ se relaciona con un mayor número de nacimientos mediante cesárea y menor SDG al momento de la resolución.

Palabras clave: Autoinmunidad tiroidea, embarazo, Anticuerpos anti –tiroideos, resultados perinatales, infertilidad femenina.

PREGNANCY OUTCOMES IN THYROID AUTOIMMUNITY WOMEN WITH INFERTILITY AND PREGNANCY ACHIEVED BY FERTILIZATION IN VITRO

ABSTRACT

Background: Thyroid autoimmunity (AT) is defined as the presence of antibodies directed against thyroid antigens, thyroid thyroperoxidase (TPO) and thyroglobulin (Tg). The presence of these autoantibodies has been associated with Adverse perinatal outcomes and the absence of thyroid dysfunction "isolated thyroid autoimmunity", such as "Major", "Recurrent intake and preterm birth". women of childbearing age.

Objective: To estimate the association of thyroid autoimmunity (TA) on perinatal outcomes in euthyroid women with infertility who achieved pregnancy through assisted reproduction technique, (IVF-TE).

Material and methods: Cross-sectional study, in which perinatal outcomes were compared in a group of euthyroid women with infertility and pregnancies achieved by IVF-ET with AT+ (Group 1, n = 14) against a group of euthyroid women with infertility and pregnancies achieved through IVF-TE with AT- (Group 2 n = 28). The frequency of abortion, route and weeks of gestation to resolution, gestational diabetes, preeclampsia, obstetric hemorrhage, preterm birth, the weight of the newborn, the frequency of small and large newborn for gestational age, and the APGAR at birth were evaluated

Results: In patients with AT +, we observed that despite no differences in TSH concentrations before IVF-TE compared to patients with AT-, the concentration of free T4 was significantly lower in Group 1 patients with AT + , 1.07 ± 0.20 vs 1.34 ± 0.93 uUI / mL, $p = 0.002$. And during the evaluation of thyroid function during pregnancy, Group 1 with AT + had the TSH concentration significantly higher than Group 2, 1.90 ± 0.81 uUI / mL vs. 1.34 ± 0.93 uUI / mL, $p = 0.05$. Regarding the frequency of abortion in both groups, no significant difference was found 14.3% vs 3.6% $p = 0.204$. It was observed in Group 1 with AT + had a higher frequency of caesarean section and the weeks at the resolution were significantly lower, although there was no difference in the frequency of preterm births. No significant differences were found in other outcomes.

Conclusions: Isolated AT + thyroid autoimmunity is associated with lower concentrations of T4L before the IVF-TE procedure and higher TSH concentrations at the time of pregnancy. There was no greater risk of abortion in the group with AT +. The AT + is related to a higher number of births by caesarean section and lower gestational age at the time of resolution.

Keywords: Thyroid autoimmunity, pregnancy, anti-thyroid antibodies, perinatal outcomes, female infertility.

ANTECEDENTES

La autoinmunidad tiroidea es definida como la presencia de anticuerpos dirigidos contra dos estructuras tiroideas (la tiroperoxidasa y la tiroglobulina). Es una enfermedad multifactorial en la que la autoinmunidad contra los antígenos de la tiroides se desarrolla contra un particular fondo genético facilitado por la exposición a factores ambientales. Es la causa más común de hipotiroidismo entre las mujeres de edad fértil. (1,2)

Las enfermedades auto-inmunitarias de la tiroides son la causa más común de infertilidad endocrina en mujeres en edad reproductiva. Existen estudios que han reportado una asociación entre anticuerpos anti-tiroideos, particularmente anticuerpos anti-peroxidasa, con resultados obstétricos adversos, incluidos abortos del primer trimestre y parto pretérmino, en embarazos espontáneos y en embarazos posteriores a técnicas de reproducción asistida.(3)

La autoinmunidad tiroidea es frecuente en mujeres infértiles, actualmente la prevalencia mundial de esta entidad es de 16% con anticuerpos anti peroxidasa (Ac TPO) y 8% con anticuerpos anti-tiroglobulina (Ac Tg) y 5% con un solo anticuerpo positivo. En mujeres infértiles la prevalencia de autoinmunidad tiroidea aislada varía desde 19% versus mujeres fértiles que es de 13%.(4)

Hasta el 18% de todas las mujeres embarazadas presentan positividad para anticuerpos anti peroxidasa (Ac- TPO) o anti tiroglobulina (Ac. Tg). Los datos sugieren que la positividad de Ac TPO modula adversamente el impacto del estado tiroideo materno (especialmente el hipotiroidismo) en el embarazo y en el feto en desarrollo. (5)

Autoinmunidad tiroidea y aborto

En 1990 se describió por primera vez una relación entre la autoinmunidad tiroidea y el aborto espontáneo, cuando Stagnaro-Green y sus colaboradores (6) reportaron el doble de abortos espontáneos en mujeres embarazadas eutiroideas con anticuerpos tiroideos positivos (17,0%) en comparación con aquellas con anticuerpos tiroideos negativos. (8.4%, $p = 0.01$). La mayoría, pero no todos, los estudios posteriores han confirmado estos datos. (7)

Aunque se ha informado una asociación entre la positividad de anticuerpos y el aborto espontáneo,(8) no se ha demostrado una relación causal. Los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea están asociados con un mayor riesgo de aborto espontáneo y parto prematuro, incluso cuando la función tiroidea es normal.

Autoinmunidad tiroidea y complicaciones maternas

Las complicaciones del embarazo tardías mejor descritas asociadas con la autoinmunidad tiroidea son el desprendimiento prematuro de placenta y la ruptura

prematura de las membranas. Se ha demostrado un incremento en el riesgo de desprendimiento prematuro de placenta en mujeres embarazadas que dieron positivo para anticuerpos contra la tiroperoxidasa en comparación con aquellas que fueron negativas. (9)

Se ha demostrado una alta prevalencia de anticuerpos tiroideos elevados en pacientes con antecedentes de resistencia a la insulina, así como en las mujeres con diabetes gestacional. El vínculo entre los trastornos autoinmunes y la resistencia a la insulina podrían ser los eventos inflamatorios asociados con ambas afecciones. Se encontró que la disfunción tiroidea autoinmune estaba asociada con la resistencia a la insulina, lo que sugiere una relación potencial entre la disfunción tiroidea autoinmune y la diabetes gestacional. (10)

Una revisión Cochrane no identificó diferencias significativas para el resultado de preeclampsia cuando se comparó el tratamiento con levotiroxina con ningún tratamiento para mujeres con Ac TPO positivas y eutiroides durante el embarazo, sin embargo, observó una reducción en el parto prematuro y el aborto espontáneo administrando tratamiento con levotiroxina. La revisión enfatizó que debido a la pequeña cantidad de ensayos que aportaron datos a la revisión, no hubo pruebas suficientes para establecer conclusiones claras y guiar la práctica clínica. No se observaron diferencias claras en los riesgos de preeclampsia (RR 0,87; IC del 95%: 0,64 a 1,18; 4516 mujeres; GRADO: evidencia de calidad moderada). (11)

Autoinmunidad tiroidea y complicaciones neonatales

Se ha reportado que los hijos de madres con autoinmunidad tiroidea positiva contra la tiroperoxidasa tienen un riesgo significativamente mayor de restricción del crecimiento intrauterino, lo que probablemente puede explicarse por una mayor prevalencia de nacimientos prematuros entre estas mujeres, y mayor riesgo de ser grandes para edad gestacional, lo que podría estar mediado por un mayor índice de masa corporal materna y peso placentario. (12)

En dos metanálisis publicados, (12) no se encontró asociación entre las altas concentraciones de anticuerpos maternos de tiroperoxidasa y el retraso del crecimiento intrauterino mediante un metanálisis. (13)

En un estudio, prospectivo (12) de madres con autoinmunidad tiroidea positiva se descubrió que los anticuerpos tiroideos tienen un riesgo significativamente mayor de mortalidad perinatal que aquellos que fueron negativos para los anticuerpos tiroideos; sin embargo, estos hallazgos no fueron respaldados por los estudios realizados por Abbassi-Ghanavati y colegas (9) ó Negro y colegas. (14) no encontraron ninguna asociación entre los anticuerpos tiroideos maternos y las complicaciones neonatales, excepto por el riesgo de dificultad respiratoria en los bebés de madres que fueron positivos para los anticuerpos tiroideos que fue tres veces más alto que para las madres que fueron negativas para los anticuerpos tiroideos, un hallazgo que requiere confirmación en estudios adicionales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio transversal en el que se compararon los resultados perinatales en mujeres con infertilidad, eutiroideas y embarazos logrados mediante técnica de reproducción asistida FIV-TE y se dividieron en dos grupos de acuerdo al estado de autoinmunidad tiroidea:

Grupo 1: mujeres con autoinmunidad tiroidea positiva (AT+) definida como la presencia de Ac-Tg > 40 UI/mL y/o Ac-TPO > 35 UI/mL y TSH en <3 mUI/mL durante la gestación.

Grupo 2: mujeres con autoinmunidad tiroidea negativa (AT-) y TSH en <3 mUI/mL durante la gestación.

Se excluyeron del análisis mujeres que no contaran con la cuantificación del perfil tiroideo antes y durante el embarazo, que tuvieran concentraciones de TSH fuera de la meta de control durante la gestación, pacientes sin información completa del resultado perinatal o con resolución obstétrica fuera del INPEr.

Los resultados perinatales comparados fueron aborto, vía y semanas de gestación a la resolución, diabetes gestacional, preeclampsia, hemorragia obstétrica, nacimiento pretérmino, se comparó el peso del recién nacido, la frecuencia de recién nacido pequeño y grande para edad gestacional, APGAR al nacimiento. Los datos fueron obtenidos del expediente electrónico. Aborto fue definido como la pérdida del embarazo antes de las 20 sdg, diabetes gestacional fue definida como el diagnóstico en el 2 o 3er trimestre del embarazo mediante una curva de tolerancia a la glucosa con 75 g de glucosa en ayuno midiendo los niveles plasmáticos de glucosa en la 1era y 2nda hora e en la semana 24 a 28 de gestación, el diagnóstico es confirmado si alcanzan o si exceden los siguientes valores: en ayuno 92mg/dl, 1 hora 180mg/dl, 2 horas 153mg/dl. Preeclampsia: fue definida como presencia de presión arterial sistólica de 140 mmHg o más y presión arterial diastólica de 90 mmHg o más en dos ocasiones con al menos 4 horas de diferencia después de las 20 semanas de gestación en una mujer con cifras arteriales previamente normales y proteinuria (proteínas de 300 mg o más en una recolección de orina de 24 horas ó relación proteínas / creatinina >0.3mg/dl. Hemorragia obstétrica: fue definida como la pérdida de sangre de >500 ml durante el parto ó > 1000 ml durante la cesárea en el término de 24 horas después del parto. Ruptura prematura de membranas: definida como la ruptura de membranas antes del parto y antes de las 37 semanas de gestación. Nacimiento pre término definido como el nacimiento ocurrido entre las 34 y las 36.6 sdg. Pequeño para edad gestacional definido como peso al nacer por inferior al percentil 10 y mayor al percentil 3 para la edad gestacional. Grande para edad gestacional definido como peso al nacer superior al percentil 97 para una edad gestacional determinada (dos desviaciones estándar por encima de la media) Depresión neonatal definida como la presencia de APGAR < 6 al minuto.

La cuantificación de perfil tiroideo y anticuerpos anti-tiroideos se realizó mediante quimioluminiscencia amplificada con equipo IMMULITE 2000, con un coeficiente de variación de 6.2% para TSH (rango de referencia 0.4-4uUI/ml) , CV de 9% para T4L (rango de referencia 0.89-1.76 ng/dl), CV de 6.9% para el anticuerpo Anti-TPO (sensibilidad 5,0 IU/ml, rango de referencia <35UI/ml) y CV de 5.3% para el anticuerpos Anti-Tg (sensibilidad 2.2IU/ml, rango de referencia <40UI/ml)

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar ambos grupos, las variables continuas se reportaron en media y desviación estándar y las variables categóricas como frecuencias y porcentajes, se utilizó prueba de T de student o U de mann whitney para reportar las diferencias de medias y prueba de chi cuadrada para reportar las diferencias de proporciones. Se utilizó el programa Statistical Package for the Social Sciences para Windows en su versión número 25.

RESULTADOS

Se seleccionaron un total de 42 mujeres con infertilidad, eutiroideas y embarazos logrados mediante FIV-TE de las cuales el 33.3% (n=14) presentaron autoinmunidad tiroidea positiva y el 66.7% (n=28) autoinmunidad tiroidea negativa.

La edad media de las pacientes fue de 35 años \pm 3.3, tenían un IMC de 25.5 kg/m² \pm 2.8, un peso promedio de 65.5 kg \pm 9.8, 4.86 \pm 2.04 años de infertilidad. El 52.4% de las pacientes presentaron infertilidad primaria y el 47.6% infertilidad secundaria, entre los factores de infertilidad se encontró como primer lugar el factor tubo peritoneal, observándose en el 52.4% de las pacientes, seguido del factor endocrino ovarico el cual se observó en un 42% de las pacientes, y en tercer lugar el factor masculino en el 35.7%, y por último el factor uterino en un 19%.

De acuerdo al estado de autoinmunidad tiroidea se evaluaron las características clínicas y no se encontraron diferencias significativas en la edad, años de infertilidad, peso e IMC. La concentración de anticuerpos anti tiroideos era significativamente más alta en el Grupo 1 con AT(+) Ac-TPO 44.54 \pm 40.9 UI /ml comparado con 10.7 \pm 9 UI /ml en el Grupo 2 AT (-) así como de Ac-Tg 158.07 \pm 271.80 UI /ml comparado con 20 \pm 0 UI /ml en el Grupo 2. El Grupo 1 tenía el porcentaje más alto de hipotiroidismo en sustitución con levotiroxina 92.8% y estaba recibiendo dosis mayores de levotiroxina 575 \pm 343.90 mcg por semana comparado con el Grupo 2 que recibía 216.07 \pm 260.36 mcg por semana. Tabla 1.

Cuando se comparó la concentración de TSH y T4L antes del procedimiento de reproducción asistida FIV-TE se encontró que la concentración de T4L era significativamente más baja $p=0.002$ en el Grupo 1 (AT+) 1.07 ± 0.20 ng/dL comparado con 1.34 ± 0.33 ng/dL en el Grupo 2 aunque no hubo diferencia en la concentración de TSH. Durante el embarazo logrado por FIV-TE aunque la concentración de TSH se encontraba en la meta terapéutica para las semanas de gestación, se observó que era significativamente más alta $p=0.05$ el Grupo 1 (AT+) 1.90 ± 0.81 mUI/ml comparado con 1.34 ± 0.93 mUI/ml en el Grupo 2. Tabla 2.

Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas antes de FIV-TE de acuerdo al estado de Autoinmunidad Tiroidea en mujeres con embarazos logrados mediante técnica de reproducción asistida

PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS	AUTOINMUNIDAD TIROIDEA POSITIVA Grupo 1 n= 14 Media \pm DE / n (%)	AUTOINMUNIDAD TIROIDEA NEGATIVA Grupo 2 n=28 Media \pm DE / n (%)	p
Edad (años)	35.29 \pm 3.9	35 \pm 3.0	0.79
Infertilidad (años)	4.9 \pm 2.7	4.8 \pm 1.6	0.87
Peso (kg)	65.3 \pm 11.9	67.17 \pm 8.8	0.57
Talla (m)	1.58 \pm 0.08	1.58 \pm 0.04	0.88
IMC kg/m ²	25.47 \pm 2.6	25.64 \pm 2.6	0.86
Ac Anti- Peroxidasa (UI/ml)	44.54 \pm 40.9	10.7 \pm 2.9	0.00
Ac Anti-Tiroglobulina (UI/ml)	158.07 \pm 271.80	20.00 \pm 0	0.01
Hipotiroidismo en sustitución con levotiroxina	13 (92.8%)	14 (50%)	0.006
Dosis de levotiroxina mcg/sem	575 \pm 343.90	216.07 \pm 260.36	0.001

Tabla 2. Concentraciones de TSH y T4L antes de FIV-TE y durante el embarazo, de acuerdo al estado de Autoinmunidad Tiroidea en mujeres con embarazos logrados mediante técnica de reproducción asistida FIV-TE.

	TOTAL n: 42	AUTOINMUNIDAD TIROIDEA POSITIVA Grupo 1 n= 14 Media ± DE	AUTOINMUNIDAD TIROIDEA NEGATIVA Grupo 2 n=28 Media ± DE	p
TSH (uUI/ml) Pre FIV-TE	1.7 ± 0.75	1.72 ± 0.75	1.83 ± 0.75	0.64
T4L (ng/dl) Pre FIV-TE	1.16 ± 0.28	1.07 ± 0.20	1.34 ± 0.33	0.002
TSH (uUI/ml) Embarazo	1.7 ± 0.88	1.90 ± 0.81	1.34 ± 0.93	0.050
T4L (ng/dl) Embarazo	1.09 ± 0.37	1.08 ± 0.42	1.13 ± 0.25	0.680

Se evaluó la frecuencia de resultados maternos entre los dos grupos de autoinmunidad tiroidea y no se observó diferencia en la frecuencia de aborto, sin embargo, se observó que en el Grupo 1 (AT+) había mayor frecuencia de resolución mediante cesárea 71.4% comparado con el 28.6% en el Grupo 2 $p=0.008$. Además se observó que las SDG a la resolución era significativamente menor $p=0.027$ en el Grupo 1 (AT+) 37.24 ± 3.09 comparado con el Grupo 2 con 38.91 ± 1.47 así como mayor frecuencia de diabetes mellitus gestacional 42.9% comparado con 7.1%, $p=0.005$. Tabla 3.

Tabla 3. Frecuencia de resultados perinatales maternos de acuerdo al estado de Autoinmunidad Tiroidea en mujeres con embarazos logrados mediante técnica de reproducción asistida FIV-TE .

DESENLACE MATERNO	Total n=42	AUTOINMUNIDAD TIROIDEA POSITIVA Grupo 1 n= 14 n (%) Media ± DE	AUTOINMUNIDAD TIROIDEA NEGATIVA Grupo 2 n= 28 n (%) Media ± DE	p
Aborto	3 (7.1%)	2 (14.3%)	1 (3.6%)	0.204

Vía de resolución Parto	21 (50%)	2 (14.3%)	19 (67.9%)	0.001
Vía de resolución Cesárea	18 (42.9%)	10 (71.4%)	8 (28.6%)	0.008
SDG a la resolución	38.40 ± 2.2	37.24 ± 3.09	38.91 ± 1.47	0.027
Diabetes Gestacional	8 (19%)	6 (42.9%)	2 (7.1%)	0.005
Preeclampsia	5 (11.9%)	2 (14.3%)	3 (7.1%)	0.736
Hemorragia Obstétrica	6 (14.3%)	2 (14.3%)	4 (14.3%)	1
Nacimiento Pretérmino	3 (7.1%)	2 (14.3%)	1 (3.6%)	0.174

Se evaluó la frecuencia de resultados neonatales entre los dos grupos de autoinmunidad tiroidea y no observó diferencia en el peso del recién nacido, así como tampoco en la frecuencia de recién nacidos pequeños o grandes para edad gestacional, APGAR al minuto y a los 5 minutos. Tabla 4.

Tabla 4. Frecuencia de resultados perinatales neonatales de acuerdo al estado de Autoinmunidad Tiroidea en mujeres con embarazos logrados mediante técnica de reproducción asistida FIV-TE .

DESENLACE MATERNO	Total n=42	AUTOINMUNIDAD TIROIDEA POSITIVA Grupo 1 n= 14 Media ± DE / n (%)	AUTOINMUNIDAD TIROIDEA POSITIVA Grupo 2 n= 28 Media ± DE / n (%)	p
Peso RN (gr)	2729.09 ± 935	2342.35 ± 1212	2922.46 ± 710	0.057
Recién nacido Grande para edad gestacional	3(7.1%)	2 (14.3%)	1(3.6%)	0.223
Recién nacido pequeño para edad gestacional	13(31%)	4 (28.6%)	9(32.1%)	0.446
APGAR 1	6.9 ± 2.5	7.27 ± 1.79	7.89 ± 0.57	0.115
APGAR 2	8.1 ± 2.6	9 ± 0	8.96 ± 0.19	0.782

Discusión

En nuestro estudio al comparar la concentración de TSH y T4L antes del procedimiento de reproducción asistida FIV-TE se encontró que la concentración de T4L era significativamente más baja $p=0.002$ en el Grupo 1 (AT+) 1.07 0.20 ng/dL comparado con 1.34 0.33 ng/dL en el Grupo 2 aunque no hubo diferencia en la concentración de TSH, mientras que durante el embarazo la concentración de TSH se encontraba en la meta terapéutica para las semanas de gestación, se observó que era significativamente más alta en el grupo con AT positiva ($p=0.05$ el Grupo 1 (AT+) 1.90 0.81 mUI/ml comparado con 1.34 0.93 mUI/ml). En la literatura se reporta en un metanálisis realizado

por Chen y Cols (15) una similitud a nuestros resultados, en donde se observó que las concentraciones de TSH de las mujeres que resultaron positivas para los anticuerpos tiroideos fueron en promedio 0,61 mIU / L más altas que las de las mujeres que presentaron autoinmunidad negativa ($p < 0.0001$).

Al evaluar la frecuencia de los resultados maternos entre los dos grupos de autoinmunidad tiroidea, no se observó diferencia en la frecuencia de aborto, a diferencia de lo reportado en la literatura en donde los resultados encontrados en un metaanálisis realizado por Bussnelli y cols. (16) se reporta un riesgo significativamente mayor de aborto espontáneo en mujeres que dan positivo para anticuerpos tiroideos que están recibiendo tratamiento de reproducción asistida. Informando un OR para aborto espontáneo de 1.44 (IC del 95% 1.06–1.95; $p = 0.02$) en mujeres con anticuerpos tiroideos en comparación con aquellos sin anticuerpos.

Además se observó que en el grupo con autoinmunidad tiroidea positiva la frecuencia de resolución mediante cesárea era mayor (71.4%) comparado con el (28.6%) $p=0.008$ del grupo con autoinmunidad negativa. Además se observó que las SDG a la resolución era significativamente menor $p=0.027$ en el Grupo 1 (AT+) 37.24 ± 3.09 comparado con el Grupo 2 con 38.91 ± 1.47 . Al igual que se reporta en la literatura en un metaanálisis publicado en 2011 por Thangaratinam y cols.(38) donde se incluyó cinco estudios de cohortes, y se confirmó una asociación entre la presencia de anticuerpos tiroideos y el nacimiento pretérmino (OR 2.07, IC 95% 1.17–3.68 ; $p = 0.01$).

Con respecto a la diabetes mellitus gestacional se observó una mayor frecuencia en el grupo con autoinmunidad positiva (42.9%) en comparación con el grupo de autoinmunidad negativa, al igual que lo encontrado por Ying H Y Cols en un metaanálisis realizado donde se reportó un riesgo ligeramente mayor de diabetes gestacional (17) al comparar mujeres eutiroideas con anticuerpos de tiroperoxidasa con mujeres sin anticuerpos de tiroperoxidasa (RR ajustado 1.65, IC 95% 1.43–1.92).

Al evaluar la frecuencia de resultados neonatales entre los dos grupos de autoinmunidad tiroidea en nuestro estudio no observó diferencia en el peso del recién nacido, así como tampoco en la frecuencia de recién nacidos pequeños o grandes para edad gestacional, APGAR al minuto y a los 5 minutos. Al igual que el estudio reportado Negro y Cols (14) en el cual no se encontraron asociaciones entre los anticuerpos tiroideos maternos y las complicaciones neonatales, excepto por el riesgo de dificultad respiratoria en los bebés de madres que fueron positivos para los anticuerpos tiroideos que fue tres veces más alto que para las madres que fueron negativas para los anticuerpos tiroideos.

Conclusiones

La autoinmunidad tiroidea aislada AT+ se asocia con menores concentraciones de T4L antes del procedimiento de FIV-TE y mayores concentraciones de TSH al momento del embarazo. No se encontró mayor riesgo de aborto en el grupo con AT+. La AT+ se relaciona con un mayor número de nacimientos mediante cesárea y menor SDG al momento de la resolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Website [Internet]. [cited 2019 Jul 26]. Available from: Effraimidis G, Wiersinga WM. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Autoimmune thyroid disease: old and new players [Internet]. Vol. 170, European Journal of Endocrinology. 2014. p. R241–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/eje-14-0047>
2. Effraimidis G, Wiersinga WM. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Autoimmune thyroid disease: old and new players [Internet]. Vol. 170, European Journal of Endocrinology. 2014. p. R241–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/eje-14-0047>
3. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, et al. Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment? *Thyroid*. 2013 Aug;23(8):1022–8.
4. Website [Internet]. [cited 2019 Jul 26]. Available from: Hollowell JG, Staehling NW, Dana Flanders W, Harry Hannon W, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) [Internet]. Vol. 87, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2002. p. 489–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.2.8182>
5. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017 Mar;27(3):315–89.
6. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, El-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF. Detection of At-Risk Pregnancy by Means of Highly Sensitive Assays for Thyroid Autoantibodies [Internet]. Vol. 46, Obstetrical & Gynecological Survey. 1991. p. 140–1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00006254-199103000-00005>
7. 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 [Internet]. Vol. 101, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016. p. 2358–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2016-1049>
8. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association Between Thyroid Autoantibodies and Miscarriage and Preterm Birth [Internet]. Vol. 32, Obstetric Anesthesia Digest. 2012. p. 87–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/01.aoa.0000414067.82440.e6>
9. Abbassi-Ghanavati M, Casey BM, Spong CY, McIntire DD, Halvorson LM, Gary Cunningham F. Pregnancy Outcomes in Women With Thyroid Peroxidase Antibodies

[Internet]. Vol. 116, *Obstetrics & Gynecology*. 2010. p. 381–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0b013e3181e904e5>

10. Yang Y, Li Q, Wang Q, Ma X. Thyroid antibodies and gestational diabetes mellitus: a meta-analysis [Internet]. Vol. 104, *Fertility and Sterility*. 2015. p. 665–71.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.06.003>
11. Spencer L, Bubner T, Bain E, Middleton P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Sep 21;(9):CD011263.
12. Männistö T, Vääräsmäki M, Pouta A, Hartikainen A-L, Ruokonen A, Surcel H-M, et al. Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar;94(3):772–9.
13. Tong Z, Xiaowen Z, Baomin C, Aihua L, Yingying Z, Weiping T, et al. The Effect of Subclinical Maternal Thyroid Dysfunction and Autoimmunity on Intrauterine Growth Restriction [Internet]. Vol. 95, *Medicine*. 2016. p. e3677. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/md.00000000000003677>
14. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Thyroid Antibody Positivity in the First Trimester of Pregnancy Is Associated with Negative Pregnancy Outcomes [Internet]. Vol. 96, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011. p. E920–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0026>
15. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis [Internet]. Vol. 74, *Clinical Endocrinology*. 2011. p. 513–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03974.x>
16. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 22, *Human Reproduction Update*. 2016. p. 793–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmw034>
17. Ying H, Tang Y-P, Bao Y-R, Su X-J, Cai X, Li Y-H, et al. Maternal TSH level and TPOAb status in early pregnancy and their relationship to the risk of gestational diabetes mellitus [Internet]. Vol. 54, *Endocrine*. 2016. p. 742–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1022-6>