



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

“PREVALENCIA DE AUTOINMUNIDAD TIROIDEA (TAI) EN MUJERES CON INFERTILIDAD ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE REPRODUCCIÓN HUMANA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA”

TESIS

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

PRESENTA

DRA. ANDREA CRISTINA ANDRADE RODRIGUEZ

DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ

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

DRA. NAYELI MARTÍNEZ CRUZ

ASESORA DE TESIS

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

ASESOR METODOLÓGICO



CIUDAD DE MÉXICO. 2020.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

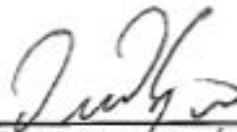
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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 (TAI) en Mujeres con Infertilidad atendidas en el Servicio de Reproducción Humana en el Instituto Nacional de Perinatología.



DRA. VIRIDIANA GORBÉA 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,
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"**



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

**Asesor Metodológico,
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"**

Índice

Resumen	4
Abstract.....	5
Antecedentes.....	7
Material y Métodos	11
Resultados	12
Discusión	19
Conclusiones.....	21
Bibliografía.....	22

“PREVALENCIA DE AUTOINMUNIDAD TIROIDEA (TAI) EN MUJERES CON INFERTILIDAD ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE REPRODUCCIÓN HUMANA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA”

Resumen

Objetivo

Determinar la prevalencia de autoinmunidad tiroidea (TAI) en mujeres con infertilidad y su relación con la función tiroidea.

Material y Métodos

Estudio transversal, en el que se incluyeron mujeres con infertilidad que acudieron por primera vez al servicio de reproducción humana del Instituto Nacional de Perinatología del 1º Septiembre del 2018 al 30 de Abril del 2019, se excluyeron mujeres con patología tiroidea conocida y/o tratamiento con levotiroxina o anti-tiroideos, mujeres con enfermedades autoinmunes bajo tratamiento con inmunosupresores. Se determinó la prevalencia de anticuerpos anti-peroxidasa (Ac-TPO) y anti-tiroglobulina (Ac-Tg). Se integraron 2 grupos; Grupo 1 mujeres con TAI (+) positiva y Grupo 2 mujeres con TAI (-) negativa y se compararon características clínicas y bioquímicas entre ambos grupos.

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 297 mujeres con infertilidad, la prevalencia TAI (+) fue del 13.1%. La concentración de TSH fue significativamente mayor en mujeres con TAI (+) comparado con mujeres con TAI (-). En cuanto al estado de disfunción tiroidea se encontró la prevalencia de hipotiroidismo subclínico (TSH entre 4-9.9 uUI/ml) significativamente más alta en el Grupo 1 con 41% comparado con el 20.9% en el Grupo 2 ($p=0.006$), mientras que la prevalencia de hipotiroidismo clínico (TSH ≥ 10 uUI/ml), también fue significativamente más alta en el Grupo 1 con 7.7% comparado con el 1.2% en el Grupo 2 ($p=0.007$). De acuerdo con el tipo de anticuerpo anti-tiroideo se observó que el grupo con TAI (+) solo para Ac-Tg de manera aislada tenían la prevalencia significativamente más alta de hipotiroidismo subclínico 55.6% comparado con la población con Ac-Tg negativo, 22.5% ($p=0.02$) así como de hipotiroidismo clínico 11.1% comparado con el 1.7% de la población con anti-Tg negativo ($p=0.05$). El 18% de las mujeres con TAI (+) se encontraron eutiroideas al momento de la determinación.

Conclusiones

La prevalencia de TAI en mujeres con infertilidad es del 13.1% y esto incrementa su riesgo de padecer disfunción tiroidea. La prevalencia de hipotiroidismo es significativamente mayor en mujeres con TAI (+). La presencia de autoinmunidad tiroidea aislada Ac-Tg es el principal factor relacionado a hipotiroidismo clínico y subclínico. Las mujeres eutiroideas con autoinmunidad tiroidea positiva deben ser vigiladas por el riesgo de disfunción tiroidea a futuro.

Palabras clave: anticuerpos anti-tiroideos, infertilidad femenina, enfermedad tiroidea autoinmune aislada.

"PREVALENCE OF THYROID AUTOIMMUNITY IN WOMEN WITH INFERTILITY ATTENDED AT THE HUMAN REPRODUCTION SERVICE OF THE NATIONAL INSTITUTE OF PERINATOLOGY"

Abstract

Objective

The objective was to determine the prevalence of thyroid autoimmunity (TAI) in women with infertility and its relationship with thyroid function.

Materials and Methods

Cross-sectional study, which included women with infertility who came for the first time to the infertility service of the National Institute of Perinatology from September 2018 to April 2019, women with previous thyroid disease and / or treatment with levothyroxine or anti-thyroid drugs were excluded, and also women with immunosuppressant treatment. The prevalence of antiperoxidase (anti-TPO) and anti-thyroglobulin (anti-Tg) antibodies was calculated. Subsequently, 2 groups were integrated; Group 1, women with positive thyroid autoimmunity (TAI +) and group 2, women with negative thyroid autoimmunity (TAI -) and clinical and biochemical characteristics including hormonal and thyroid profile between both groups were compared.

Results

During the study period, 297 women with infertility were included, the positive TAI prevalence was 13.1%. The concentration of TSH was significantly higher in women with positive TAI compared to women with negative TAI. Regarding the state of thyroid dysfunction, the prevalence of subclinical hypothyroidism (TSH between 4-9.9 uUI / mL) was significantly higher in Group 1 with 41% compared to 20.9% in Group 2 ($p = 0.006$), while that the prevalence of clinical hypothyroidism (TSH equal to or greater than 10 uUI / mL) was also significantly higher in Group 1 with 7.7% compared to 1.2% in Group 2 ($p = 0.007$). According to the type of anti-thyroid antibody it was observed that the group with positive thyroid autoimmunity only for Ab-Tg antibodies in isolation had the significantly higher prevalence of subclinical hypothyroidism 55.6% compared with the population with negative Ab-Tg, 22.5 % ($p = 0.02$) as well as clinical hypothyroidism 11.1% compared to 1.7% of the population with negative anti-Tg ($p = 0.05$). 18% of women with positive TAI were found euthyroid at the time of the determination.

Conclusions

The prevalence of TAI in women with infertility is 13.1% and this increases their risk of suffering thyroid dysfunction. The prevalence of hypothyroidism is significantly

higher in women with TAI. The presence of thyroid autoimmunity isolated anti-thyroglobulin is the main factor related to clinical and subclinical hypothyroidism. Euthyroid women with positive thyroid autoimmunity should be monitored for the risk of future thyroid dysfunction.

Keywords: anti-thyroid antibodies, female infertility, isolated autoimmune thyroid disease.

ANTECEDENTES

La enfermedad tiroidea autoinmune es de causa multifactorial y se define como la coexistencia de anticuerpos contra antígenos tiroideos como la peroxidasa tiroidea (Ac-TPO) o la tiroglobulina tiroidea (Ac-Tg) y puede presentarse sin disfunción tiroidea (autoinmunidad tiroidea aislada) o presentarse asociada a hipotiroidismo o hipertirodismo.¹

La respuesta inmunitaria puede ser órgano específico y sistémica, particularmente la enfermedad tiroidea autoinmune se considera órgano-específica debido a que está dirigida solamente a antígenos tiroideos. Los anticuerpos contra la tiroglobulina dañan el folículo tiroideo y lo fragmentan, mientras que los anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea impiden la yodación de los residuos de tirosina. Esto explica la relación entre seropositividad con la infiltración linfocitaria en la tiroiditis de Hashimoto y su asociación con hipotiroidismo primario.²

La presencia de autoinmunidad tiroidea aún en ausencia de disfunción tiroidea se ha relacionado con infertilidad, algunas de las teorías que tratan de explicar ésta asociación son: 1) los anticuerpos anti-tiroideos producen daño ovocitario, particularmente en la zona pelúcida debido a que contienen antígenos similares a la tiroides.^{3,4} 2) también se han encontrado 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 inmunitaria.^{4,5} 3) Los estados de hiperestrogenismo crónico se han asociado con el aumento del estrés oxidativo y mayor liberación de radicales libres de oxígeno a nivel ovocitario y endometrial, que como consecuencia favorecen la reactividad y pérdida de tolerancia inmunológica.^{4,5} 4) La expresión de deydinasas, TSHRA y TSHRB en el endometrio glandular mantienen una regulación dinámica a nivel uterino, equilibrio que se pierde ante la presencia de anticuerpos anti tiroideos circulantes.^{3,5} 5) La presencia de anticuerpos anti-tiroideos puede estar asociada con una sutil deficiencia en la producción de hormonas tiroideas, aun sin hipotiroidismo manifiesto, o bien, con una disminución en la capacidad de la glándula tiroidea para aumentar la producción de hormonas tiroideas en situaciones de mayor demanda, como el embarazo.^{6,7}

La mayor parte de los estudios efectuados en países desarrollados indica que el 15% de todas las parejas experimentará infertilidad primaria o secundaria en algún momento de su vida reproductiva.⁸ La organización mundial de la salud considera dentro de las causas de infertilidad el factor tubo peritoneal que incluye enfermedad tubárica y endometriosis está presente en el 30 a 40%, el factor masculino con anomalías primarias en la producción espermática en un 40%, el factor cervical entre 5-10% y por último el 5% se considera como infertilidad de causa inexplicada.⁹

En México, Ramírez⁹ y colaboradores reportan al factor endocrino-ovárico alterado en el 35% de los casos (siendo el síndrome de ovario poli quístico la alteración más frecuente en un 43%), seguido del factor tubo-peritoneal en 28% y factor masculino en 26%. Dentro del factor endocrino-ovárico tenemos el síndrome de ovario poli quístico que afecta el 6% de mujeres en edad reproductiva, la hiperprolactinemia en el 4%, los trastornos tiroideos dentro de los cuales el hipotiroidismo afecta el 2-5% de las mujeres en edad reproductiva, hipertiroidismo el 1%, y la autoinmunidad tiroidea aislada el 19%.^{2,8}

En el estudio NHANES III realizado en población general de Estados Unidos entre 1988 a 1994, reporta la prevalencia de Ac-TPO de 11.3% para la población en edad reproductiva con 13% de positividad de Ac-TPO, y 11.5% para Ac-Tg.⁹ La autoinmunidad tiroidea (TAI) es frecuente en mujeres infértiles, otros autores además refieren que la prevalencia de TAI aislada varía desde 5 a 20% en mujeres infértiles comparado con el 11% en mujeres fértiles.¹¹ Encontrándose además que la presencia de anticuerpos anti-tiroideos es 5 veces mayor en mujeres que en hombres y que aumenta con la edad.^{9,10} Se reporta que la presencia de Ac-TPO por si solo puede desencadenar disfunción tiroidea a diferencia que la positividad única de Ac-Tg no produce disfunción tiroidea.^{10,11}

Existen estudios que reportado la asociación entre TAI(+) e infertilidad (Tabla 1), la mayoría no han encontrado diferencias significativas, sin embargo, el estudio de Janssen y cols,¹² en el 2004 con diseño prospectivo multicéntrico, y seguimiento de 30 meses incluyo 175 pacientes con síndrome de ovario poli quístico y 168 pacientes como grupo control, en este se midió TSH y anticuerpos anti-tiroideos encontrándose presencia de Ac-TPO mayor en el grupo de mujeres infértiles con SOP 26.9% versus el 8.3% en las mujeres fértiles (grupo control), ($p < 0.001$) con un riesgo relativo de 3.2 (IC 95% 1.9-5.6).¹²

Tabla 1. Asociación entre TAI e Infertilidad

ESTUDIO Y PAIS	ANTICUERPOS ANTI-TIROIDEOS MEDIDOS	CAUSA DE INFERTILIDAD	CONTROLES	NUMERO POSITIVO PARA ANTICUERPOS ANTITIROIDEOS (n/TOTAL)		RIESGO RELATIVO IC: 95%	VALOR DE p
				PACIENTES	CONTROLES		
<i>Wilson y cols.</i> (1975) Reino Unido	Anti-microsomales Anti-tioglobulina	DO	Edad corregida postparto	8/77	11/77	0.7 (0.3-1.9)	NS
<i>Roussev y cols.</i> (1996). Estados Unidos	Anti-microsomales Anti-tioglobulina	DO, Idiopático, endometriosis	Mujeres saludables no embarazadas	5/63	0/15	1.2 (0.1-11)	NS
<i>Geva y cols.</i> (1997) Israel	Anti-microsomales Anti-tioglobulina	Idiopático, disfunción tubárica	Edad corregida, saludables, nuligravidas.	15/80	2/40	3.8 (0.8-17.3)	NS
<i>Kutteh y cols.</i> (1999) Estados Unidos	Anti-peroxidasa Anti-tioglobulina	Idiopático, disfunción tubárica, DO, endometriosis	Mujeres en edad reproductiva, con parto previo	132/688	29/200	1.3 (0.9-2.1)	NS
<i>Kaider y cols.</i> (1999) Estados Unidos	Anti-peroxidasa Anti-tioglobulina	Idiopático, DO, endometriosis	Mujeres fértiles	51/167	16/109	2.1 (1.1-3.9)	NS
<i>Reimand y cols.</i> (2001) Estonia	Anti-microsomales	Idiopático, DO, endometriosis	Población no seleccionada	2/108	15/392	0.5 (0.1-2.2)	NS
<i>Poppe y cols.</i> (2002) Bélgica	Anti-peroxidasa	Todas las causas	Edad corregida, mujeres fértiles	61/438	8/100	1.7 (0.9-3.5)	NS
<i>Jansen y cols.</i> (2004) Alemania	Anti-peroxidasa Anti-Tioglobulina	DO (SOP)	Edad corregida, sin SOP	47/175	14/168	3.2 (1.9-5.6)	<0.0001
<i>Abalovich y cols.</i> (2007) Argentina	Anti-peroxidasa	Todas las causas	Edad corregida, mujeres fértiles	62/244	10/69	1.8 (1.0-3.2)	NS
<i>Petta y cols.</i> (2007) Brasil.	Anti-peroxidasa Anti-Tioglobulina	Endometriosis	Mujeres fértiles sin endometriosis	13/148	25/158	0.5 (0.3-.0)	NS

Abreviaturas: DO. Disfunción ovárica, SOP. Síndrome de ovario poli quístico, NS. No estadísticamente significativo.⁹

Existen otros estudios descritos en la tabla previa, en los que no se encontró significancia estadística, sin embargo evidencian la importancia de la autoinmunidad tiroidea en pacientes con infertilidad. Poppe y cols,⁹ en el 2002 en Bélgica, evaluó la concentración de Ac-TPO en mujeres infértiles y encontró una prevalencia del 25% comparado con el 8% en mujeres fértiles. ^{8,9} Kuttan y cols,¹³ reportaron en 1999 una prevalencia de seropositividad para ambos anticuerpos del 19% en mujeres infértiles comparado con 13% de seropositividad en mujeres fértiles en edad reproductiva.

En nuestro hospital, en el 2017 se realizó un estudio de cohorte retro-prospectivo para evaluar la prevalencia de TAI en mujeres infértiles, encontrándose que el 19% tenían TAI, el 9.1% seropositividad para Ac-TPO, el 6.1% para ambos anticuerpos Ac-Tg/ Ac-TPO, y solo el 3.8% fue positivo únicamente Ac-Tg. Se encontró una prevalencia en mujeres infértiles de enfermedad tiroidea autoinmune aislada del 8.3%, el 44% con hipotiroidismo subclínico y anticuerpos positivos y 8% con hipotiroidismo manifiesto y anticuerpos positivos.¹

MATERIAL Y METODOS

Estudio de transversal, en el que se incluyeron mujeres con infertilidad que acudieron por primera vez al servicio de Biología de la Reproducción entre septiembre del 2018 y Abril del 2019.

Los criterios de inclusión incluyeron mujeres con antecedente de infertilidad mayores de 20 años de edad, las cuales dentro del protocolo de estudio inicial de infertilidad se solicitó la cuantificación de perfil tiroideo completo así como de anticuerpos anti-tiroideos (Ac-TPO y Ac-Tg), se excluyeron mujeres con patología tiroidea conocida y/o tratamiento con levotiroxina o anti-tiroideos, mujeres con enfermedades autoinmunes bajo tratamiento con inmunosupresores. Se integraron 2 grupos; Grupo 1 mujeres con AIT(+) positiva y Grupo 2, mujeres con AIT (-) negativa y se compararon características clínicas y bioquímicas entre ambos grupos.

La cuantificación de perfil tiroideo y anticuerpos anti-tiroideos se realizó mediante quimio-luminiscencia 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).

Las características clínicas que se compararon entre el Grupo 1 y Grupo 2 fueron edad, años de infertilidad, tipo de infertilidad, factores de infertilidad, tabaquismo, número de embarazos, abortos, peso, talla, IMC. Dentro de las características bioquímicas se analizaron las concentraciones de TSH, T4L, FSH, LH, estradiol, hormona antimulleriana (HAM), prolactina, glucosa, insulina, HOMA.

El tamaño de la muestra se calculó para encontrar una prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos positivos del 10% con un nivel de confianza del 95% y una precisión o error del 4%.

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar ambos grupos, utilizando media y desviación estándar y/o frecuencia y porcentaje para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente. Se realizó prueba de Chi cuadrada para diferencias de proporciones y T de student para diferencias de medias. Se realizaron tablas de contingencia de 2x2 para calcular valor de p, con intervalo de confianza al 95% (IC 95%). El análisis estadístico se realizó con el programa de Statistical Package for the Social Sciences para Windows en su versión número 25.

RESULTADOS

Del 1º de Septiembre del 2018 al 30 de Abril del 2019 se seleccionaron un total de 297 mujeres con infertilidad que acudieron por primera vez al servicio de Reproducción Humana del INPer, sin patología tiroidea conocida y/o tratamiento con levotiroxina o anti-tiroideos, sin enfermedades autoinmunes bajo tratamiento con inmunosupresores a las cuales dentro del protocolo de estudio de infertilidad se les realizó la cuantificación de perfil tiroideo con anticuerpos anti-tiroideos por primera vez.

Dentro de las características clínicas se encontró que la media de edad fue de 30.7 ± 4.54 años, con una duración promedio de 4.79 ± 3.21 años de infertilidad, el peso promedio fue de 68.20 ± 11.16 kg, talla de 1.57 ± 0.06 , IMC de 27.44 ± 4.25 . Se encontró una prevalencia del 19.3% de tabaquismo positivo, el 5.9% tenía antecedente de enfermedad autoinmune no tiroidea. El 58.2% acudieron por infertilidad primaria, mientras que el 41.8% por infertilidad secundaria. Dentro de los factores de infertilidad evaluados se encontró que el 2% tenía factor ovárico aislado, el 0.3% factor tubo-peritoneal aislado, el 1% factor uterino aislado, 4.7% factor masculino aislado, 4% factor endocrino aislado, 61% factor mixto y 27% sin factor de infertilidad evidente. Bioquímicamente se encontró un promedio de TSH de 3.49 ± 3.50 uIU/ml y de T4I de 1.13 ± 0.28 ng/ml.

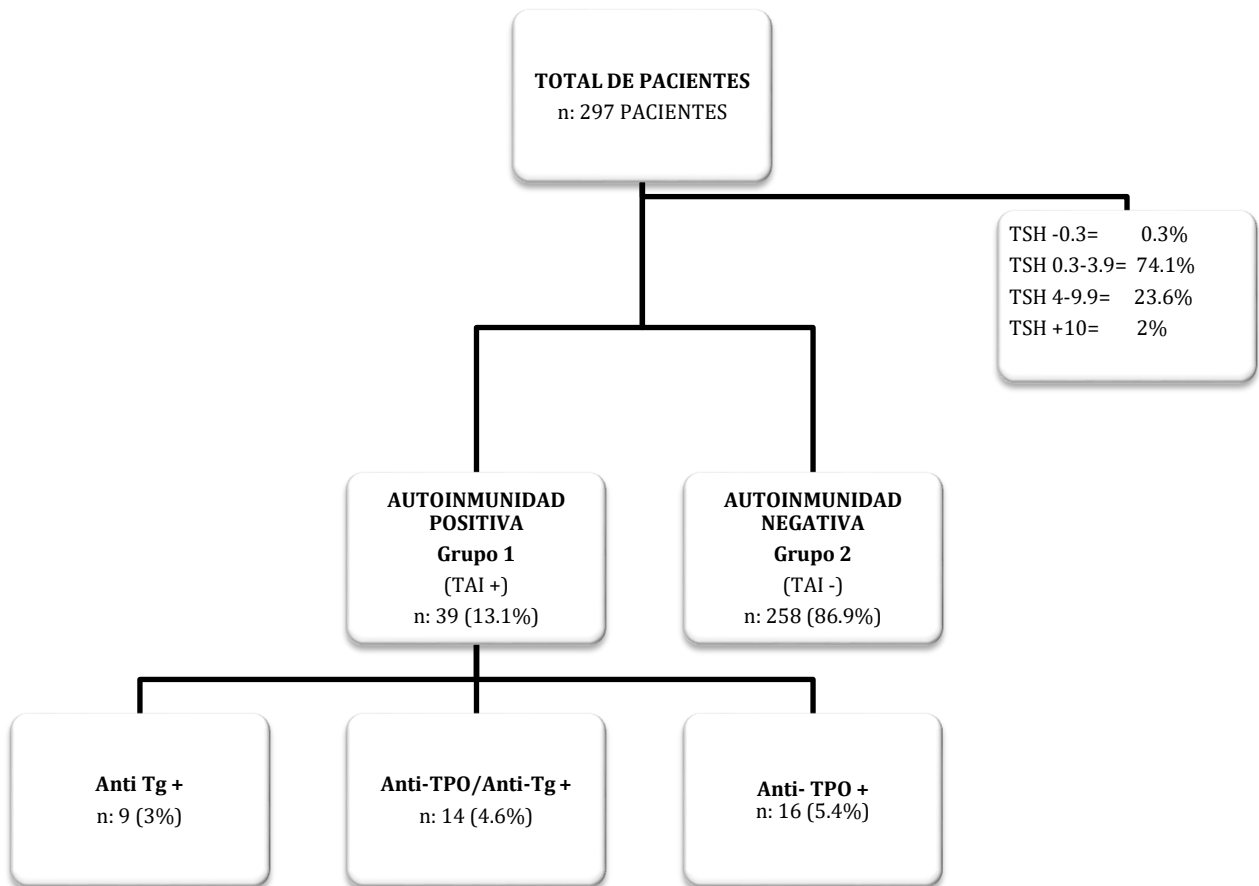
Se evaluaron otros parámetros clínicos y bioquímicos de acuerdo con el estado de autoinmunidad tiroidea sin encontrarse diferencias significativas en parámetros clínicos como la edad, peso, años de infertilidad y tabaquismo. Dentro de los parámetros bioquímicos tampoco se encontraron diferencias en las concentraciones de FSH, LH y estradiol medidos en fase folicular temprana, AMH, prolactina, glucosa, insulina e índice de HOMA. Solo las concentraciones de TSH, Ac-TPO y Ac-Tg fueron significativamente diferentes. Tabla 4.

Tabla 1.- Parámetros clínicos y bioquímicos de acuerdo con el estado de Autoinmunidad Tiroidea.

PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOQUÍMICOS	AUTOINMUNIDAD TIROIDEA POSITIVA n= 39	AUTOINMUNIDAD TIROIDEA NEGATIVA n=258	Valor de p
Edad (años)	31.00 ± 4.25	30.69 ± 4.59	0.69
Infertilidad (años)	4.23 ± 2.31	4.86 ± 3.32	0.25
Tabaquismo (%)	57 (19.2%)	47 (15.8%)	0.24
Peso (kg)	66.70 ± 8.62	68.44 ± 11.50	0.36
Talla (m)	1.57 ± 0.06	1.57 ± 0.06	0.91
IMC	27.20 ± 3.90	27.47 ± 4.31	0.71
FSH (mUI/ml)	5.49 ± 1.41	6.65 ± 8.75	0.51
LH (mUI/ml)	4.10 ± 2.45	4.72 ± 4.07	0.44
Estradiol (pg/ml)	64.28 ± 31.01	75.98 ± 46.76	0.20
Hormona Antimulleriana (ng/ml)	3.53 ± 2.51	3.33 ± 3.22	0.65
Tirotropina (uUI/ml)	5.25 ± 5.40	3.23 ± 3.04	0.01
T4l (ng/dl)	1.10 ± 0.15	1.14 ± 0.29	0.39
Prolactina (ng/ml)	12.60 ± 5.41	15.502 ± 10.30	0.16
Anticuerpo Anti-Peroxidasa (UI/ml)	176.25 ± 288.72	5.19 ± 8.22	0.01
Anticuerpo Anti-Tiroglobulina (UI/ml)	98.39 ± 247.78	0.39 ± 2.82	0.01
Glucosa (mg/dl)	95.79 ± 35.50	94.21 ± 24.65	0.73
Insulina (uUI/ml)	15.70 ± 12.35	19.97 ± 53.10	0.59
Índice HOMA	3.57 ± 3.05	4.11 ± 3.54	0.39

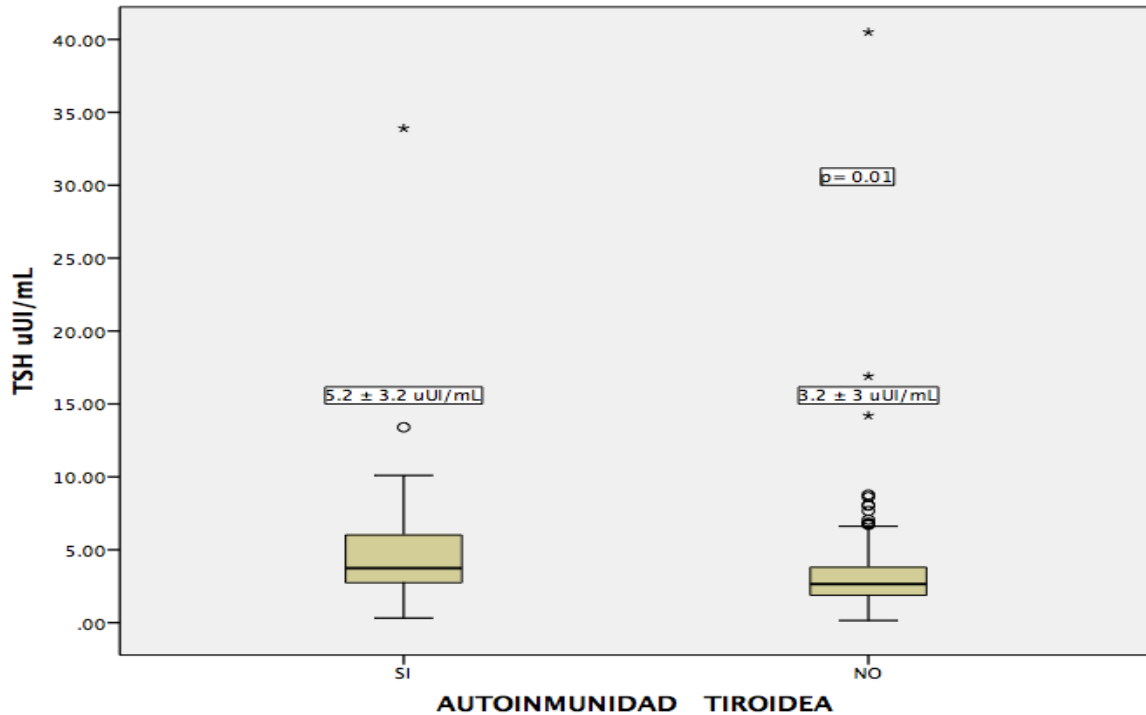
De las 297 mujeres evaluadas 74.1% se encontraba eutiroidea con TSH entre 0.3-3.9 uUI/ml, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue de 23.6% (TSH entre 4-9.9 uUI/ml), la prevalencia de hipotiroidismo clínico fue del 2% (TSH igual o mayor de 10 uUI/ml) y la prevalencia de hipertiroidismo subclínico fue del 0.3% (TSH menor de 0.3 uUI/ml). El 13.1% presentaba autoinmunidad tiroidea positiva (Grupo 1) y el 86.9% autoinmunidad tiroidea negativa (Grupo 2). Dentro del Grupo 1 el 5.4% tenía solo Ac-TPO positivo, 3% solo Ac-Tg positivo y el 4.6% tenía autoinmunidad para ambos anticuerpos. El promedio de concentración de Ac-TPO fue de 27.65 ± 118.78 UI/ml y para Ac-Tg de 13.26 ± 94.80 UI/ml. Figura 1

Figura 1.-Prevalencia de Disfunción Tiroidea y Autoinmunidad Tiroidea



Se evaluó la concentración media de TSH de acuerdo con el estado de autoinmunidad encontrándose que en Grupo 1 (TAI+) una media de TSH de 5.2 ± 3.2 uUI/ml significativamente mayor que en el Grupo 2 (TAI-) la cual fue de 3.2 ± 3 uUI/ml. Figura 2.

Figura 2. Promedio de la concentración de TSH de acuerdo con el estado de Autoinmunidad Tiroidea



Cuando se evaluaron las concentraciones de TSH y T4L de acuerdo con el tipo de anticuerpo anti-tiroideo se observó que el grupo con AT+ con ambos anticuerpos positivos tenía el promedio de TSH más alto, 6.13 ± 8.28 uUI/ml comparado con el grupo con solo Ac-Tg positivo 5.31 ± 2.86 UI/ml y el grupo con solo Ac-TPO positivo 4.44 ± 2.95 UI/ml. Tabla 2.

TABLA 2. Concentraciones de TSH y T4L de acuerdo con el tipo de Autoinmunidad Tiroidea.

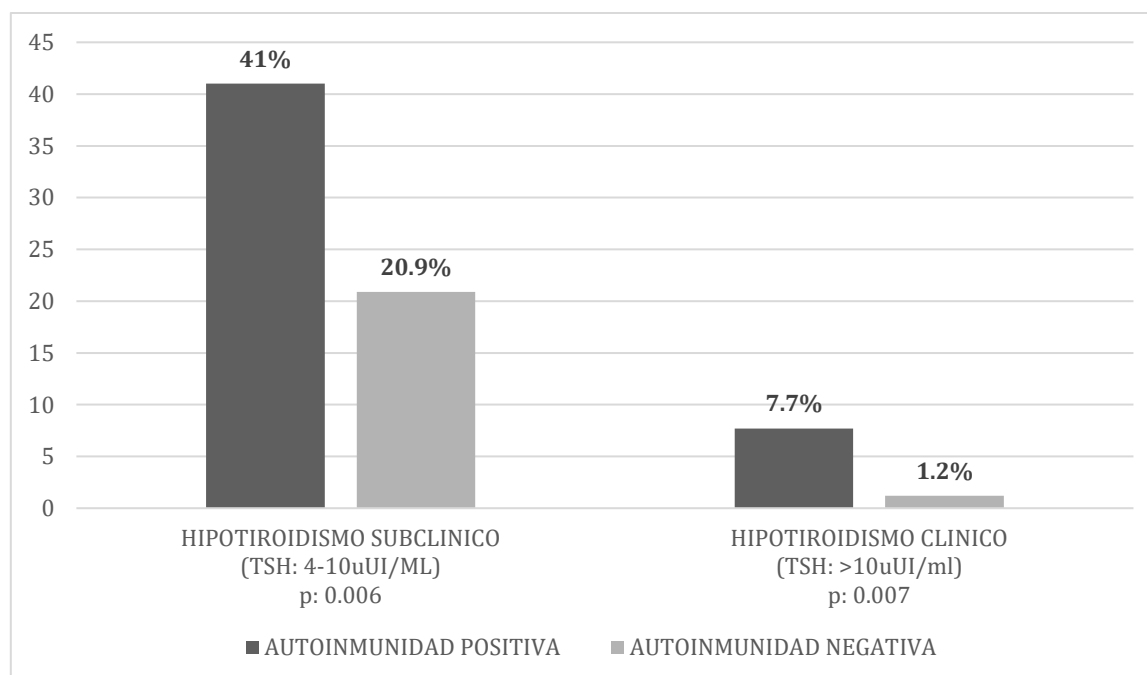
PARÁMETRO BIOQUÍMICO	TOTAL n: 297	TAI - n:258	TAI + n: 39	p
TSH (uUI/ml)	3.49 ± 3.50	3.23 ± 3.04	5.25 ± 5.40	0.01
T4L (ng/dl)	1.14 ± 0.28	1.14 ± 0.30	1.10 ± 0.15	0.39

TABLA 2. Concentraciones de TSH y T4L de acuerdo con el tipo de Anticuerpos.

PARÁMETRO BIOQUÍMICO	Ac TPO /Tg+ n:283	Ac-TPO/Tg+ n:14	Valor de p	Ac-TPO + n:281	Ac- TPO+ n:16	Valor de p	Ac-Tg + n:288	Ac- Tg + n:9	Valor de p
TSH (uUI/ml)	3.36 ± 3.05	6.13 ± 8.28	0.004	3.44 ± 3.52	4.44 ± 2.95	0.26	3.43 ± 3.50	5.31 ± 2.86	0.11
T4L (ng/dl)	1.14 ± 0.29	1.07 ± 0.14	0.36	1.13 ± 0.29	1.15 ± 0.13	0.84	1.14 ± 0.28	1.06 ± 0.18	0.40

Se evaluó la prevalencia de disfunción tiroidea de acuerdo con el estado de autoinmunidad tiroidea encontrándose la prevalencia de hipotiroidismo subclínico (TSH entre 4-9.9 uUI/ml) significativamente más alta en el Grupo 1 (TAI +) 41% comparado con el 20.9% en el Grupo 2 p=0.006, mientras que la prevalencia de hipotiroidismo clínico (TSH igual o mayor de 10 uUI/ml), también fue significativamente más alta en el Grupo 1 con 7.7% comparado con el 1.2% en el Grupo 2 p=0.007. Figura 3

Figura 3. Prevalencia de disfunción tiroidea de acuerdo con el estado de Autoinmunidad Tiroidea.



Cuando se evaluó la prevalencia de disfunción tiroidea de acuerdo con el tipo de anticuerpo anti-tiroideo se observó que el grupo con TAI positiva solo para anticuerpos Ac-Tg tenía la prevalencia significativamente más alta de hipotiroidismo subclínico 55.6% comparado con aquellos con anticuerpos Ac-Tg negativos 22.5%

p=0.02 así como de hipotiroidismo clínico 11.1% comparado con aquellos con anticuerpos Ac-Tg negativos 1.7 % p=0.05

TABLA 3. Prevalencia de disfunción tiroidea según su severidad bioquímica y de acuerdo al estado de Autoinmunidad Tiroidea.

TSH SERICA	TOTAL PACIENTES n: 297 (%)	TAI - n:258 (%)	TAI + n: 39 (%)	VALOR de p
TSH <4 uUI/ml	221 (74.4)	201 (77.9)	20 (51.3)	0.001
Hipotiroidismo Subclínico TSH 4-10 uUI/ml	70 (23.6)	54 (20.9)	16 (41)	0.006
Hipotiroidismo clínico TSH >10 uUI/ml	6 (2)	3 (1.2)	3 (7.7)	0.007

TABLA 4. Prevalencia de disfunción tiroidea de acuerdo a la presencia de anticuerpos anti-tiroideos.

TSH SERICA	Ac-TPO Y Tg - n:283 (%)	Ac- TPO Y Tg + n:14 (%)	Valor de P	Ac- TPO - n: 281 (%)	Ac- TPO+ n:16 (%)	Valor de P	Ac- Tg - n: 288 (%)	Ac- Tg + n:9 (%)	Valor de P
TSH <4 uUI/ml	214 (76)	7 (50)	0.03	211 (75)	10 (62.5)	0.26	218 (75.8)	3 (33.3)	0.004
Hipotiroidismo Subclínico TSH 4-10 uUI/ml	64 (22)	6 (42.8)	0.08	65 (23)	5 (31.2)	0.46	65 (22.5)	5 (55.6)	0.02
Hipotiroidismo clínico TSH >10 uUI/ml	5 (2)	1 (7.2)	0.16	5 (2)	1 (6.3)	0.22	5 (1.7)	1 (11.1)	0.05

Se evaluó si existía diferencia entre los factores de infertilidad de acuerdo con el estado de autoinmunidad tiroidea sin encontrarse diferencias en ninguno de los factores descritos a continuación. Solo la prevalencia del factor mixto fue más alta en el grupo con AT positiva. Tabla 5.

Tabla 5. Prevalencia de factores de infertilidad de acuerdo con el estado de Autoinmunidad Tiroidea.

FACTOR DE INFERTILIDAD	TOTAL PACIENTES n=: 297 (%)	TAI - n:258 (%)	TAI + n: 39 (%)	VALOR de p
OVÁRICO	6 (2)	6 (2.3)	0 (0)	0.34
TUBARIO	1 (0.3)	1 (0.4)	0 (0)	0.70
UTERINO	3 (1)	3 (1.2)	0 (0)	0.50
MASCULINO	14 (4.7)	12 (4.7)	2 (5.1)	0.90
ENDOCRINO	12 (4)	11 (4.3)	1 (2.6)	0.62
MIXTO	181 (61)	159 (61.5)	22 (56.4)	0.53
NINGUNO	80 (27)	66 (25.6)	14 (35.9)	0.18

DISCUSION.

La prevalencia encontrada de TAI en mujeres con infertilidad en el INPer fue de 13.1% porcentaje similar que el reportado en el estudio NHANES III realizado entre 1988-1994 en el que se describe una prevalencia de seropositividad para anticuerpos anti-tiroideos del 11 al 13%. Otros autores como Unuane y cols⁶ reportaron una prevalencia de TAI del 5% en mujeres infértiles, mientras que Poppe¹⁰ reportó 25% y Krassas y cols¹⁵ en el 2010 encontraron de 8 a 14% de prevalencia.

Con respecto al tipo de autoinmunidad tiroidea de las 39 pacientes se encontró que 16 de ellas tenían seropositividad para Ac-TPO con 5.4% (N:16), 3% para Ac-Tg (N:9) y 4.6% para los dos (N:14), prevalencia muy cercana a la referida en el estudio de Unuane⁶ con 8% para ambos anticuerpos, 5% para Ac-Tg y 4% para Ac-TPO⁴ y a la referida en el estudio NHANES con 4.4% para Ac-TPO y 3.4% para Ac-Tg y 6.9% para ambos anticuerpos.⁹

En cuanto al estado de disfunción tiroidea, nuestro estudio evidencio una elevación estadísticamente significativa para la concentración de TSH en las mujeres con infertilidad y autoinmunidad positiva de 6.13 ± 8.28 uUI/ml hallazgo similar reportado por Unuane,⁶ Lincoln¹⁶ y Arojoki,¹⁷ además de la concentración de Ac -TPO, Ac-Tg con una elevación significativamente mayor en estas pacientes. Encontramos que el 41% de pacientes con TAI+ tenia hipotiroidismo subclínico mientras que el 7.7% de pacientes TAI+ tenia hipotiroidismo manifiesto, y el 18% de pacientes con TAI + estaba eutiroideo, Unuane⁶ reporta un 19% de pacientes eutiroideas con TAI+, y Pedersen un 15%.¹⁸

La autoinmunidad tiroidea se presenta con mayor frecuencia en las mujeres infértiles y mientras mayor sea la concentración de TSH, Ac-TPO y Ac-Tg más cercana se encuentra la disfunción tiroidea, en este grupo de mujeres encontramos concentraciones más altas de TSH y anticuerpos anti tiroideos, tal y como lo describen Belver¹⁹ (2008) y Thangatinam.²⁰ En nuestro estudio fue posible corroborar evidencia significativa de estos 3 parámetros y compararlos con el grupo sin autoinmunidad ($p < 0.01$), hallazgo que debería idealmente ser controlado, ya sea por cuantificaciones séricas de esta autoinmunidad seriadas, o valorar la posibilidad de tratamiento con levotiroxina, a pesar de que ésta última estrategia es controversial. Aun así considerando estas afirmaciones con los hallazgos encontrados en nuestro estudio, las pacientes con autoinmunidad tiroidea positiva deben entrar con un estado eutiroideo de forma ideal antes del inicio de técnicas de reproducción asistida, para obtener respuesta favorable a este tratamiento.

Del total de las 297 pacientes incluidas divididas de acuerdo al estado de autoinmunidad tiroidea se observó que compartían similares características

demográficas en cuanto a edad, peso, talla, IMC sin observarse diferencia estadísticamente significativa para estos parámetros.

Al analizar la relación entre índice de masa corporal y autoinmunidad tiroidea encontramos que el 36% de los casos tenía un índice normal (n:14), el 41% sobrepeso (n:16) y el 23% con obesidad, sin encontrarse diferencia significativa de acuerdo al estado de autoinmunidad tiroidea.

Con respecto al tabaquismo no fue posible afirmar la relación positiva entre el hábito tabáquico positivo y la presencia de autoinmunidad al no encontrarse una diferencia significativa en la prevalencia de tabaquismo en el grupo con AT+ 19.2% comparado con el 15.8% en el grupo con AT-, sin embargo se observa una tendencia a existir mayor prevalencia de tabaquismo en el grupo con AT+ como lo dice Perricone y cols.²¹

Existen estudios que han demostrado que las mujeres con AT+ tienen mayores concentraciones de insulina, así como mayor predisposición a desarrollar diabetes tipo 2, siendo la enfermedad tiroidea autoinmune la disfunción inmunitaria más prevalente en pacientes con diabetes tipo 2 como lo describe, Herranz-Antolin²² afirmando que hasta un 70% de mujeres con diabetes tipo 2 presentaba enfermedad tiroidea autoinmune. Sin embargo en nuestro estudio no fue posible encontrar diferencias en las concentraciones de glucosa e insulina entre los grupos con AT+ y AT-, afirmación que difiere de la resistencia a la insulina aumentada y presente en un 79% en pacientes con autoinmunidad tiroidea positiva descrito por Dessein, Sayed y cols.^{23,24}

Considerando el estado metabólico de estas pacientes podemos observar que ambos grupos mantuvieron un índice de masa corporal con sobrepeso, un nivel de glucosa en ayuno, insulina y HOMA de 95.79 ± 35.50 mg/dl, 15.70 ± 12.35 uUI/ml y 3.57 ± 3.05 el grupo con autoinmunidad positiva versus 94.21 ± 24.65 mg/gl, 15.70 ± 12.35 uUI/ml y 4.11 ± 3.54 para el grupo sin autoinmunidad positiva respectivamente, ninguna de estas comparaciones con diferencia significativa.

Al considerar la autoinmunidad tiroidea por factores de infertilidad encontramos que el factor mixto con 61%, masculino con 4.7% y endocrino con 4% fueron los factores con mayor prevalencia encontrados, sin embargo la mayor prevalencia de anticuerpos anti-tiroideos se encontró dentro del factor mixto con 56.4% hallazgo diferente reportado por Unuane⁶ y Gerhard y cols,²⁵ donde el factor ovárico fue el que se asoció con autoinmunidad tiroidea positiva. Las concentraciones de T4 libre no difirieron en los diferentes grupos.

CONCLUSIONES

La prevalencia de TAI en mujeres con infertilidad es del 13.1% y esto incrementa su riesgo de padecer disfunción tiroidea. La prevalencia de hipotiroidismo es significativamente mayor en mujeres con TAI. La presencia de autoinmunidad tiroidea aislada anti-tiroglobulina es el principal factor relacionado a hipotiroidismo clínico y subclínico. Las mujeres eutiroides con autoinmunidad tiroidea positiva deben ser vigiladas por el riesgo de disfunción tiroidea a futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. Hinojosa-Rodriguez K, Martinez- Cruz N, Ortega-Gonzalez C. Prevalencia de autoinmunidad tiroidea en mujeres subfértiles. *GinecolObstetMex.* 2017;85(10):694-704.
2. Vite-Vargas A, Ortiz-Nuñez A, Hernandez- Marin I. Analisis epidemiologico de la infertilidad en una polacion mexicana. *GinecolObstetMex.* 2005; 360-4.
3. Vissenberg R, Manders VD, Mastebroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update.* 2015 May;21(3):378–87.
4. Vaan Den Boogaard E, Vissenberg R, Land J, Mandelon W. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.*2011; 17(5): 605-619.
5. De Leo S, Pearce EN. Autoimmune thyroid disease during pregnancy. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2018;6(7):575–86
6. 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;23(8):1022–8.
7. Vissenberg R, Manders VD, Mastebroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum Reprod Update.* 2015 May;21(3):378–87.
8. Ramírez MA. Estudio epidemiológico en mil parejas estériles. *Ginecol Obstet Mex* 1989;57:67-72
9. Hollowell J, Norman W, Staehling W, Flanders D, et al. Serum TSH, T4, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(2):489-499.
10. Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy [Internet]. Vol. 4, *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism.* 2008. p. 394–405. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0846>
11. Sakar M, Unal A, Atay E. Is there an effect of thyroid autoimmunity on the outcomes of assisted reproduction?. *J Obstet Gynaecol.* 2016; 36: 213–217.
12. Jansen O. High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 150; 363-369.

13. Kutteh W. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*. 1999. 71: 843-848.
14. Chen L, Hu R. Thyroid autoimmunity and miscarriage: a meta-analysis. *Clin Endocrinol* . 2011 Apr;74(4):513–9.
15. Krassas GE, Poppe K, Glinoe D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31:702–755
16. Lincoln, S.R., Ke, R.W. & Kutteh, W.H. (1999) Screening for hypothyroidism in infertile women. *Journal of Reproductive Medicine*, **44**, 455–457.
17. Arojoki, M., Jokimaa, V., Juuti, A., Koskinen, P., Irjala, K. & Anttila, L. (2000) Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecological Endocrinology*, **14**, 127–131.
18. Pedersen I, Knudsen N, Jorgensen T et al. Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency. *Clin Endocrinol* 2003;58:36-42
19. Bellver J, Soares SR, Alvarez C, Munoz E, Ramirez A, Rubio C, Serra V, Remohi J, Pellicer A. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 2008;23:278–284.
20. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. *BMJ*. 2011 May 9;342:2616.
21. Perricone C, Versini M, Ben-Ami D, Gertel S, Watad A, Segel MJ, et al. Smoke and autoimmunity: The fire behind the disease. *Autoimmun Rev*. 2016 Apr;15(4):354–74.
22. Herranz-Antolín S, Quiroga-López I, Rey MD, Lamas-Oliveira C, Sastre-Marcos J, López-López J. Enfermedades autoinmunes asociadas a la diabetes mellitus tipo 1 en el estudio DIACAM1 [Internet]. Vol. 29, *Avances en Diabetología*. 2013. p. 50–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.avdiab.2013.02.001>
23. Dessein PH, Joffe BI, Stanwix AE. Subclinical hypothyroidism is associated with insulin resistance in rheumatoid arthritis. *Thyroid*. 2004 Jun;14(6):443–6.
24. Sayed A, Al Sayed A, Al Ali N, Abbas YBO, Alfadhli E. Subclinical Hypothyroidism Is Associated with Early Insulin Resistance in Kuwaiti Women [Internet]. Vol. 53, *Endocrine Journal*. 2006. p. 653–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1507/endocrj.k06-018>
25. Gerhard, I., Becker, T., Eggert-Kruse, W., Klinga, K. & Runnebaum, B. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Human Reproduction*, 1991; 6, 338–345.

