Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2017 octubre;85(10):694-704.

Prevalencia de autoinmunidad tiroidea en mujeres subfértiles

Hinojosa-Rodríguez KA,[1] Martínez-Cruz N,[2] Ortega-González C,[2] López-Rioja MJ,[1] Recio-López Y,[1] Sánchez-González CM[1]

Resumen

OBJETIVO: estimar la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria en pacientes subfértiles y saber si existe asociación entre enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada en mujeres eutiroideas y los resultados en técnicas de reproducción asistida.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio observacional, transversal, ambispectivo, que evaluó mujeres de 18 a 43 años de edad atendidas en el servicio de Reproducción Humana del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes que tuvieran una determinación del perfil tiroideo con anticuerpos antitiroideos en la primera consulta de infertilidad.

RESULTADOS: la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria en mujeres infértiles fue de 19%. El 48% tuvieron seropositividad para anticuerpos antitiroideos, 32% para anticuerpos antitiroglobulina más anticuerpos antiperoxidasa y 20% restante solo para anticuerpos antitiroglobulina. En el grupo de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria se observó una prevalencia de hipotiroidismo clínico de 8% y subclínico de 48%. La media de TSH para las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmunitaria fue de 4.6 µUI/L. Las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada eutiroideas representaron 8.3% de la población y tuvieron una alta tasa de abortos espontáneos previos (45.5%) y de fracaso en técnicas de reproducción asistida (70%).

CONCLUSIÓN: la determinación de la autoinmunidad tiroidea debe ralizarse de manera rutinaria en la población de mujeres.

PALABRAS CLAVE: enfermedad tiroidea autoinmunitaria, enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada eutiroidea, hipotiroidismo clínico, hipotiroidismo subclínico, embarazo clínico, aborto espontáneo, óbito, técnicas de reproducción asistida fallidas.

[1] Médico residente del segundo año de Biología de la Reproducción Humana.
[2] Médico adscrito al Departamento de Reproducción asistida.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: agosto 2017

Aceptado: agosto 2017

Correspondencia
Karla Alejandra Hinojosa Rodríguez
karlita_hr@hotmail.com

Este artículo debe citarse como
Hinojosa-Rodríguez KA, Martínez-Cruz N, Ortega-González C, López-Rioja MJ, Recio-López Y, Sánchez-González CM. Prevalencia de autoinmunidad tiroidea en mujeres subfértiles. Ginecol Obstet Mex. 2017 oct;85(10):694-704.
DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v85i10.1577

Ginecol Obstet Mex. 2017 Oct;85(10):694-704.

Prevalence of thyroid autoimmunity in subfertile women.

Hinojosa-Rodríguez KA,[1] Martínez-Cruz N,[2] Ortega-González C,[2] López-Rioja MJ,[1] Recio-López Y,[1] Sánchez-González CM[1]

Abstract

OBJECTIVE: To estimate the prevalence of autoimmune thyroid disease in subfertile patients who come to the Human Reproduction service

of the National Institute of Perinatology Isidro Espinosa de los Reyes, Mexico city.

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

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

CONCLUSION: Determination of thyroid autoimmunity should be routinely performed in the female population.

KEYWORDS: Autoimmune thyroid disease; Autoimmune thyroid disease isolated euthyroid; Clinical hypothyroidism; Subclinical hypothyroidism; Clinical pregnancy; Miscarriage; Death; failed assisted reproduction techniques

[1] Médico residente del segundo año de Biología de la Reproducción Humana.
[2] Médico adscrito al Departamento de Reproducción asistida.

Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Correspondence
Karla Alejandra Hinojosa Rodríguez
karlita_hr@hotmail.com

ANTECEDENTES

La enfermedad tiroidea autoinmunitaria es de causa multifactorial, con autoinmunidad contra antígenos tiroideos, y se define como la coexistencia de anticuerpos antiperoxidasa (Ac-TPO) o anticuerpos antitiroglobulina sin alteraciones en los parámetros séricos de las hormonas tiroideas o en la hormona estimulante de tiroides (TSH).[1,2]

Historia natural de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria

Se han descrito cuatro estadios en la historia natural de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria.[1]

1. *Estadio I:* todas las pruebas de función tiroidea permanecen en límites normales y los anticuerpos son indetectables en suero.
2. *Estadio II:* los anticuerpos antitiroideos son detectables en el suero, pero las concentraciones de TSH y T4 permanecen normales.
3. *Estadio III:* los anticuerpos antitiroideos son detectables y las concentraciones de TSH empiezan a elevarse y T4 permanece normal, lo que se define como disfunción tiroidea subclínica.
4. *Estadio IV:* es la etapa de hipotiroidismo manifiesto.

Epidemiología de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria

De 1988 a 1994, en el estudio NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Study*) efectuado en Estados Unidos en más

de 13,000 individuos sin enfermedad tiroidea o con tratamientos que pudieran afectar la función tiroidea, se encontraron anticuerpos antiperoxidasa (Ac-TPO) en 4.4%, anticuerpos antitiroglobulina (Ac-Tg) en 3.4% y ambos positivos en 6.9% de la población. En mujeres de 30 a 40 años de edad se encontró que los anticuerpos antitiroglobulina eran ligeramente predominantes. Estos hallazgos se corroboraron, posteriormente, en un estudio de Pedersen y su grupo[3] efectuado en mujeres de origen danés en edad reproductiva.[4,5]

La prevalencia de autoinmunidad tiroidea es 5 a 10 veces mayor en mujeres que en hombres, quizá por la combinación de factores genéticos, hormonales y por anormalidades del cromosoma X. Es relativamente común en mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia de 6 a 20%, mayor en mujeres con antecedentes de pérdida gestacional recurrente, elevándose incluso 17 a 33%, y en pacientes con antecedente de subfertilidad puede ir de 10-31%, más aún en mujeres con infertilidad secundaria a endometriosis o disfunción ovárica.[6-9]

Anticuerpos antitiroideos

Se han descrito varios anticuerpos contra antígenos tiroideos, entre ellos la tiroglobulina, conocida como antígeno coloide y la peroxidasa tiroidea o, mejor dicho, antígeno microsomal.[10]

Las células foliculares son las encargadas de sintetizar la tiroglobulina en el lumen del folículo tiroideo, donde se almacena como coloide. Después del proceso de oxidación del yoduro captado en la membrana apical, ocurre la yodación de los residuos de tirosina de la tiroglobulina, gracias a la acción de la enzima peroxidasa tiroidea y el resultado de esta reacción es la producción de monoyodotirosina y diyodotirosina. La misma peroxidasa tiroidea también participa, posteriormente, en la reacción de acoplamiento de monoyodotirosina y diyodotirosina para formar finalmente T3 y T4.[11,12]

Una respuesta inmunitaria excesiva estimula la autoinmunidad órgano específico y sistémica. La autoinmunidad órgano específica contra la tiroglobulina daña el folículo tiroideo y lo fragmenta, 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 e hipotiroidismo.[13]

El estudio NHANES y otro efectuado por Strieder y su grupo reportaron una correlación positiva entre anticuerpos antiperoxidasa y la función tiroidea, relacionando los títulos con el grado de infiltración linfocitaria en la glándula tiroidea y el grado de afectación.[3,5,14]

Relación causal entre enfermedad tiroidea autoinmunitaria e infertilidad

Las enfermedades autoinmunitarias 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 antitiroideos, particularmente anticuerpos antiperoxidasa, con resultados obstétricos adversos, incluidos abortos del primer trimestre y parto pretérmino, en embarazos espontáneos y en embarazos posteriores a técnicas de reproducción asistida. Además, alteraciones en el neurodesarrollo de los hijos de madres con enfermedad tiroidea autoinmunitaria y repercusión negativa en la fertilidad y tratamientos de reproducción asistida.[4,7,13-15]

Las hipótesis que justifican el efecto negativo en la fertilidad explican la asociación entre enfermedad tiroidea autoinmunitaria con disfunción inmunitaria, daño celular y disminución en la producción de hormonas tiroideas. Por lo que se refiere al daño celular y la autoinmunidad

tiroidea se ha reportado que los anticuerpos antitiroideos producen daño ovocitario, particularmente en la zona pelúcida debido a que contienen antígenos similares a la tiroides. También se han encontrado anticuerpos antitiroideos 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. Secundariamente, la existencia de anticuerpos antitiroideos puede ser un indicador de un estado autoinmunitario global que afecta no solo la función tiroidea sino también el desarrollo placentario y fetal.[5,7,9,16]

Otra explicación de la relación entre autoinmunidad tiroidea e infertilidad radica en que la existencia de anticuerpos antitiroideos 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.[7]

En cuanto a los resultados de las técnicas de reproducción asistida se ha visto que las pacientes con anticuerpos antitiroideos tienen menores tasas de fertilización, implantación y de embarazo, y aumento del riesgo de abortos, incluso dos veces más después de la fertlización in vitro. Las mujeres eutiroideas con anticuerpos antitiroideos positivos tienen mayor riesgo de hipotiroidismo subclínico o manifiesto durante el embarazo que también puede explicar los menores resultados de la aplicación de técnicas de reproducción asistida.[2,7]

Autoinmunidad tiroidea e hipotiroidismo

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres infértiles es de 1 a 4% mientras que para el hipotiroidismo manifiesto es de 1-2%. La seropositividad a anticuerpos antitiroideos coexiste en 60-80% de las pacientes con hipotiroidismo subclínico mientras que en las pacientes con hipotiroidismo manifiesto se encuentra en poco más de 90%. La autoinmunidad tiroidea (tiroiditis de Hashimoto) explica la mayor parte de los casos de hipotiroidismo en los países con adecuada ingesta de yodo y su asociación con otras enfermedades autoinmunitarias, como la enfermedad de Addison, diabetes mellitus tipo 1, entre otras. La existencia de anticuerpos antitiroideos en el contexto del hipotiroidismo subclínico se considera un factor de riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto, aproximadamente de 10% por año.[6,17,18]

El objetivo de este estudio consiste en estimar la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria en pacientes subfértiles y saber si existe asociación entre enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada en mujeres eutiroideas y los resultados en técnicas de reproducción asistida.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, transversal y ambispectivo para evaluar mujeres de 18 a 43 años de edad que acudieron a consulta al servicio de Reproducción Humana del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes entre los meses de enero de 2007 a diciembre de 2016 con al menos una determinación del perfil tiroideo con anticuerpos antitiroideos en la primera consulta de infertilidad. Se excluyeron las pacientes con diagnóstico previo de enfermedad tiroidea o que estuvieran recibiendo tratamiento con levotiroxina al momento de la determinación del perfil tiroideo, y las que estaban siendo tratadas con un inmunosupresor al momento de la determinación del perfil tiroideo.

Se definió como enfermedad tiroidea autoinmunitaria a la coexistencia de anticuerpos

antiperoxidasa tiroidea menores de 30 UI/mL o anticuerpos antitiroglobulina mayores de 35 UI/mL, independientemente de las concentraciones de TSH y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada eutiroidea o la coexistencia de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea mayor de 30 UI/mL o anticuerpos antitiroglobulina menores de 35 UI/mL con concentraciones de TSH menores de 2.5 µUI/L

Reclutamiento y procedimiento

Análisis de datos

Para variables cuantitativas y cualitativas se utilizó, respectivamente, estadística descriptiva con media y desviación estándar o frecuencia y porcentaje. Se realizó prueba de χ^2 para diferencias de proporciones y ANOVA para diferencias de medias para comparar las variables entre grupos. El análisis estadístico se efectuó con el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows versión 20.0.

RESULTADOS

Se evaluaron 131 pacientes, con límites de edad de 20 y 43 años, con media de edad de 33.5 años, IMC de 26.8 ± 3.8 kg/m^2 y 6.3 ± 5 años de infertilidad, en promedio. El 76% de las pacientes tenía, al menos, un aborto al momento de la selección. Entre las características bioquímicas se encontró TSH promedio de 2.8 ± 3.2 µUI/L y T4L de 1.16 ± 0.19 ng/dL. Entre las características metabólicas se encontraron concentraciones de glucosa de 88.3 ± 11.1 mg/dL, insulina 14.1 ± 8 UI/mL, con un índice de HOMA 3.8 ± 2. El 12.2% de las pacientes seleccionadas tenía antecedente de tabaquismo positivo y 58.8% diagnóstico de infertilidad primaria y 41.2% de infertilidad secundaria. Entre los factores de infertilidad se determinó que el factor cervical se encontró en 20.6%, factor uterino en 35.1%, factor tuboperitoneal en 44.3%, factor masculino en 30.5% y el factor endocrino en 88.5%.

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

De las 131 pacientes evaluadas en la primera consulta de infertilidad con un perfil tiroideo y anticuerpos antitiroideos, se observó que 19% (n = 25) tenían enfermedad tiroidea autoinmunitaria (**Figura 1**), y 8.3% (n = 11) enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada eutiroidea.

Entre las 25 pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria se encontró que 48% contaban con Ac-TPO positivos, 32% anticuerpos antitiroglobulina y anticuerpos antiperoxidasa positivos y 20% restante solo tenían anticuerpos antitiroglobulina positivos. La media de TSH para todas las mujeres con enfermedad tiroidea

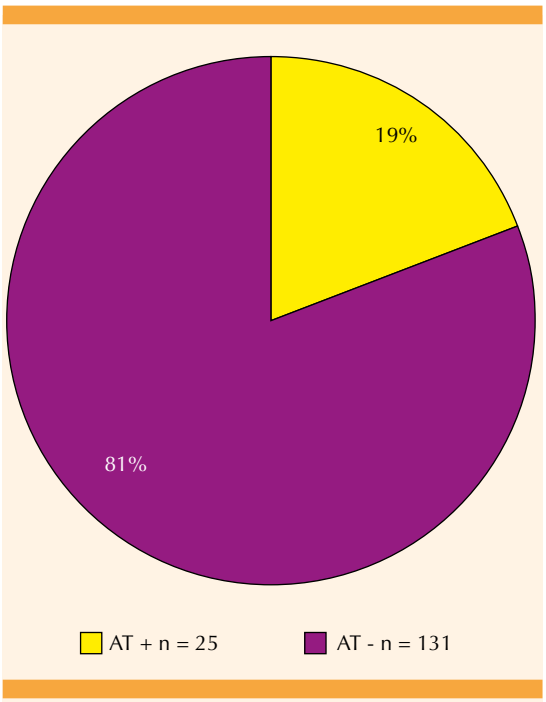


Figura 1. Prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria en 131 mujeres infértiles atendidas en el servicio de Reproducción Humana del INPer.

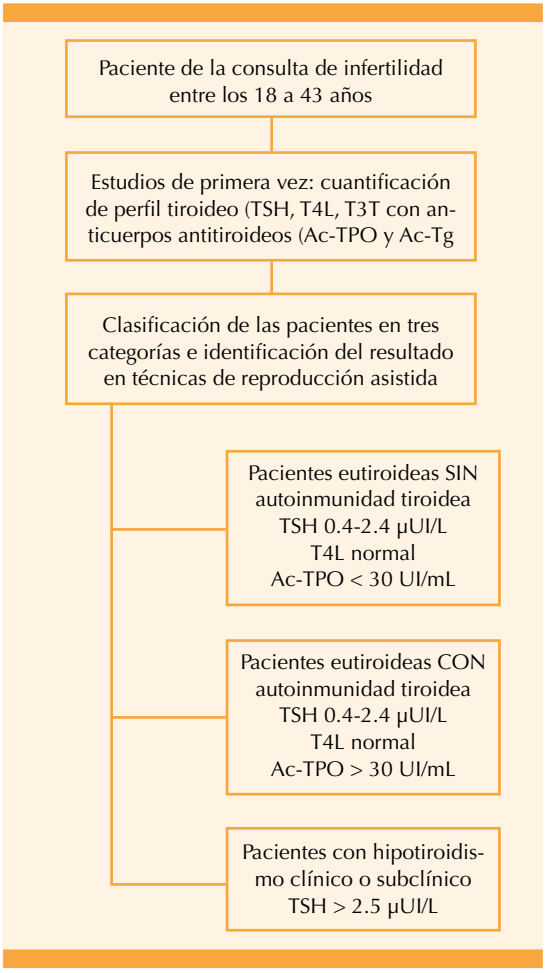
autoinmunitaria fue de 4.6 µUI/L; según el tipo de anticuerpo positivo se observó que para quienes tenían anticuerpos antitiroglobulina positivos la media de TSH fue de 5.4 µUI/L, con Ac-TPO positivos fue de 4.7 µUI/L y para ambos anticuerpos positivos se encontró una media de TSH de 11.94 µUI/L.

El antecedente de abortos se encontró en 56% de las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmunitaria, independientemente del tipo de anticuerpo positivo. Cuando se analizó por tipo de anticuerpo, se observó que el antecedente coexistió en 20% de las pacientes con Ac-TPO y en 38% anticuerpos antitiroglobulina.

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

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

Se comparó el grupo de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada eutiroidea (enfermedad tiroidea autoinmunitaria más TSH menor de 2.5 µUI/L) con el grupo de mujeres con autoinmunidad tiroidea negativa y TSH menor de 2.5 µUI/L (población sana), sin diferencias significativas en las características reproductivas. **Cuadro 1**



Se realizó un subanálisis que comparó el grupo de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada eutiroidea con el grupo de mujeres con hipotiroidismo, al que se incluyeron mujeres con hipotiroidismo subclínico o manifiesto (con TSH mayor de 2.5 µUI/L) y se evaluaron los factores de infertilidad en ambos grupos sin encontrarse diferencias significativas. Llama la atención que la tasa de abortos fue igualmente alta que en las mujeres con algún grado de hipotiroidismo con TSH mayor de 2.5 µUI/L. **Cuadro 2**

Se compararon los resultados en técnicas de reproducción asistida en el grupo de pacientes

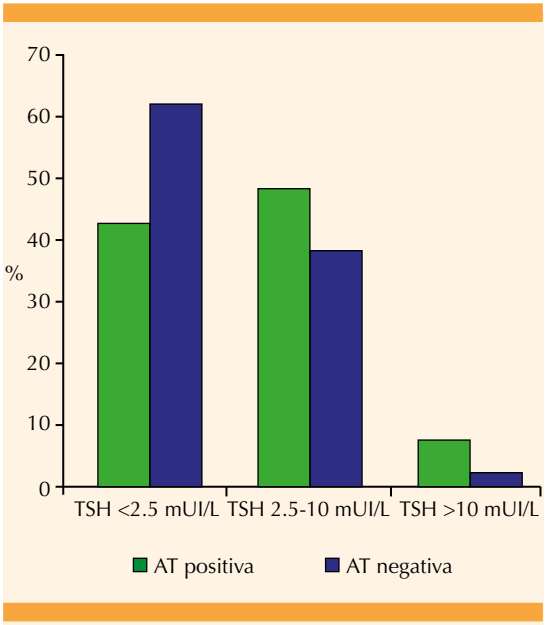


Figura 2. Prevalencia de hipotiroidismo en el grupo de pacientes con anticuerpos antitiroglobulina positivos y negativos

con enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada eutiroideas con el grupo de mujeres con hipotiroidismo con TSH mayor de 2.5 µUI/L (**Cuadro 3**) y se encontró que el grupo de mujeres con enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada eutiroideas a pesar de tener similares factores de infertilidad, como se mostró en el **Cuadro 2**, con la diferencia de ser mujeres eutiroideas, se comportan de manera similar a las mujeres con hipotiroidismo con TSH > 2.5 µUI/L, y tienen un alto porcentaje de fracaso en técnicas de reproducción asistida.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio encontramos que la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmunitaria en la población de mujeres infértiles atendidas en el servicio de Reproducción Humana del INPer es de 19%, que está dentro de los límites reportados por Poppe K y su grupo, que reporta una prevalencia de 6-20%.[2] En nuestro estudio, 48% tuvieron seropositividad para Ac-TPO, 32% para anticuerpos antitiroglobulina más Ac-TPO y 20% restante solo para anticuerpos antitiroglobulina. Al comparar nuestros datos con los del estudio NHANES III, que evaluó población general, sin enfermedad asociada, se observó que los Ac-TPO y anticuerpos antitiroglobulina más Ac-TPO tienen una positividad diez veces mayor (48 *vs* 4.4% y 32 *vs* 3.4%) y que los anticuerpos antitiroglobulina de nuestra población tuvieron una positividad cuatro veces mayor (32 *vs* 3.4% y 20 *vs* 6.9%). Cuando se comparó con mujeres en edad reproductiva, sin enfermedad concomitante, como las evaluadas en población danesa por Pedersen y colaboradores[3] se observó que nuestras pacientes tuvieron una prevalencia de autoinmunidad de aproximadamente dos veces mayor a la reportada (Ac-TPO 48 *vs* 12% *vs* anticuerpos antitiroglobulina 20 *vs* 14% y Ac-TPO + Ac-tiroglobulina 32 *vs* 7.8%).[3,5]

Lo común es que se utilicen los Ac-TPO para definir la autoinmunidad tiroidea debido a su mayor sensibilidad en el contexto de la tiroiditis de Hashimoto.[4] Sin embargo, nosotros encontramos que en nuestra población los anticuerpos antitiroglobulina se asocian con 52% de la autoinmunidad tiroidea detectada en nuestras pacientes y particularmente en el grupo con anticuerpos antitiroglobulina se observó la mayor prevalencia de abortos previos, comparado con las mujeres que solo tenían Ac-TPO (38 *vs* 20%). Esto es relevante debido a que en estudios recientes realizados por Ticonni y colaboradores se ha encontrado que los Ac-Tg son positivos en mayor número de mujeres con abortos recurrentes, ya sea en asociación o de manera independiente con los Ac-TPO, por lo que consideramos de suma importancia que la valoración de la autoinmunidad tiroidea incluya la determinación de ambos anticuerpos.[20]

En nuestro estudio, en el grupo de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria se observó

Cuadro 1. Características clínicas grupo con enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada eutiroidea (enfermedad tiroidea autoinmunitaria +TSH <2.5µUI/L) *versus* autoinmunidad tiroidea negativa y TSH <2.5µUI/L

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

Cuadro 2. Factores de infertilidad en el grupo de mujeres con enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada eutiroidea *versus* el grupo de mujeres con hipotiroidismo (TSH >2.5 µUI/L)

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

mayor prevalencia de hipotiroidismo clínico (8 *vs* 1%) y subclínico (48 *vs* 37.7%) comparado con la población de mujeres con autoinmunidad tiroidea negativa. En los estudios de NHANES III y de Strieder y su grupo se encontró una correlación positiva entre autoinmunidad con la función tiroidea.[14] Poppe K y colaboradores[2] y Gómez-Meléndez y sus coautores[22] reportaron una prevalencia de hipotiroidismo manifiesto en mujeres en edad reproductiva de 1-2%, con una alta asociación con autoinmunidad tiroidea (anti-TPO en 90-95% y anti-Tg en 20- 50%). También se reportó una prevalencia para hipotiroidismo subclínico de 1-4% con una seropositividad a anticuerpos antitiroideos de 60-80%. Congruente con lo documentado podemos justificar la fuerte asociación observada en nuestro estudio de hipotiroidismo subclínico y manifiesto con autoinmunidad positiva. En el estudio de la encuesta de Wickham se reportó un riesgo de 7.3% por año y 24% por 10 años de hipotiroidismo manifiesto cuando se cuenta como único factor de riesgo con autoinmunidad tiroidea, con una razón de momios de 39.7, para ac-TPO positivos. La media de TSH para todas las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmunitaria fue de 4.6 µUI/L. De acuerdo con esto, el estudio de la encuesta de Whickham refiere que valores TSH por encima de 2 µUI/L son indicativos de disfunción tiroidea; mismo criterio utilizado por la Academia Nacional de Bioquímicos Clínicos que sugiere cambiar los puntos de corte para

Cuadro 3. Resultados de las técnicas de reproducción asistida en el grupo de mujeres con enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada eutiroidea *versus* el grupo de mujeres con hipotiroidismo (TSH >2.5 µUI/L)

	Grupo enfermedad tiroidea autoinmunitaria + con TSH <2.5 µUI/L n=11 %	Grupo TSH >2.5 µUI/L n=120 %	p
Uso de técnicas de reproducción asistida	90.9%	59.2%	0.038
Resultados de las técnicas de reproducción asistida			0.695
- Embarazo clínico	30	21.4	
- Aborto	-	8.6	
- Óbito	-	2.9	
- Técnica de reproducción asistida fallida	70	67.1	

hipotiroidismo subclínico a TSH mayor de 2.5 µUI/L.[10,21]

En nuestro estudio, al comparar a las pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria con las de autoinmunidad negativa, no se encontraron diferencias significativas al evaluar variables como edad (34 ± 5.2 *vs* 34.8 ± 5.5 p = 0.52), años de infertilidad, peso, talla, IMC y resistencia a la insulina. Esto parece ser similar a lo reportado por Unuane y sus coautores[4] quienes no encontraron asociación significativa entre la seropositividad tiroidea con la edad y el IMC. Sin embargo, como el aumento de la edad materna es un factor de riesgo independiente para el aborto espontáneo, no se logró concluir si las pacientes de mayor edad tuvieron mayor incidencia de autoinmunidad tiroidea aislada, y esto ser la causa de mayor tasa de abortos espontáneos. En el estudio de Negro y colaboradores[8] se reportó que la edad se relaciona significativamente con la infertilidad y la incidencia de aborto a diferencia del metaanálisis de Thangaratinam y su grupo[7] que no encontró diferencias estadísticamente significativas al evaluar la edad y la tasa de abortos. Negro y su grupo [8] refirieron que la ATA es más frecuente en mujeres que han retrasado el embarazo y, de esta manera, justifica la asociación edad-tasa de abortos. Al evaluar la relación entre la edad y la autoinmunidad no se encontró una correlación estadísticamente significativa.[7,8]

Se ha reportado la asociación entre enfermedad tiroidea autoinmunitaria con factores de infertilidad como el tubo-peritoneal, específicamente por endometriosis. Gerhard y sus colegas[23] demostraron que 44% de las pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria tenían endometriosis en comparación con solo 9% de las pacientes sanas; consideraron que este efecto se debe a alteraciones inmunológicas en las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmunitaria. En nuestro estudio reportamos una prevalencia de factor tubo-peritoneal de 54.5% en el grupo de mujeres con enfermedad tiroidea autoinmunitaria; sin embargo, es necesario hacer más estudios para establecer su posible asociación con endometriosis.[2,14]

Las pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria tienen 3 a 5 veces más riesgo de aborto, independientemente de la función tiroidea. Estas pacientes muestran una respuesta ovárica significativamente menor con estimulación ovárica controlada y peores resultados en tratamientos de fertilización in vitro que se traducen en menores tasas de embarazo en comparación con pacientes sanas.[14] Otros autores, como Poppe y colaboradores,[6] reportaron que no existen diferencias comparables entre mujeres con autoinmunidad tiroidea y sin ella, al exponerse a una técnica de reproducción asistida. Sin embargo, debido a su asociación con mayor frecuencia de abortos, esto da un impacto negativo a los resultados de estas técnicas.[2] En nuestro

estudio podemos observar que las pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada, eutiroideas, tienen porcentajes de falla en la técnica de reproducción asistida discretamente mayores que las que tienen hipotiroidismo subclínico y manifiesto (70 *vs* 67.1%). Se cuenta con una tasa de abortos previos para pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada eutiroideas de 45.5%, incidencia elevada al compararla con la población general (15%). Durante nuestro estudio no se registraron abortos en resultados de técnicas de reproducción asistida, dato no concordante con la bibliografía, a pesar del antecedente. El 90% de las pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria aislada, eutiroideas, requirió una técnica de reproducción asistida de alta complejidad, tasa mucho mayor a la observada en pacientes sanas, con hipotiroidismo subclínico o manifiesto.

CONCLUSIONES

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

REFERENCIAS

1. Effraimidis G, Wiersinga W. Mechanisms in endocrinology: Autoimmune thyroid disease: old and new players. Eur J Endocrinol 2014;170:241-252.
2. Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2008;4:394-405.
3. 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.
4. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E et al. Thyroglobulin Autoantibodies: Is There Any Added Value in the Detection of Thyroid Autoimmunity in Women Consulting for Fertility Treatment?. Thyroid 2013;23:1022-1028.
5. Hollowell J. 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;87:489-499.
6. Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. Thyroid disease and female reproduction. Clin Endocrinol 2007;66:309-321.
7. Thangaratinam S, Tan A, Knox E et al. Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence. BMJ 2011;342: d2616.
8. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G et al. Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: The role of autoimmunity and thyroid function. J Endocrinol Invest 2007;30:3-8.
9. Karaca N, Akpak Y. Thyroid disorders and fertility. Int J Res Med Sci 2015:1299-1304.
10. Garber J, Cobin R, Gharib H et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract 2012;18:987-1028.
11. Hutchings P. A thyroxine-containing peptide can induce murine experimental autoimmune thyroiditis. J Exp Med 1992;175:869-872.
12. Magnusson R, Chazenbalk G, Gestautas J et al. Sequences of interest: Molecular Cloning of the Complementary

Deoxyribonucleic Acid for Human Thyroid Peroxidase. Mol Endocrinol 1987;1:856-861.

13. Poppe K. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. Hum Reprod Update 2003;9:149-161.
14. Strieder T, Prummel M, Tijssen J, et al. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol 2003;59:396-401.
15. Revelli A, Casano S, Piane L et al. A retrospective study on IVF outcome in euthyroid patients with anti-thyroid antibodies: effects of levothyroxine, acetyl-salicylic acid and prednisolone adjuvant treatments. Reprod Biol Endocrinol 2009;7:137.
16. Negro R, Formoso G, Mangieri T et al. Levothyroxine Treatment in Euthyroid Pregnant Women with Autoimmune Thyroid Disease: Effects on Obstetrical Complications. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:2587-2591.
17. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E et al. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. Hum Reprod Update 2014;20:884-904.
18. Cooper D, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet 2012;379:1142-1154.
19. Casey B, Dashe J, Wells C et al. Subclinical Hyperthyroidism and Pregnancy Outcomes. Obstet Gynecol 2006;107:337-341.
20. Ticconi C, Giuliani E, Veglia M et al. Thyroid Autoimmunity and Recurrent Miscarriage. Am J Reprod Immunol 2011;66:452-459.
21. Vanderpump M, Tunbridge W, French J et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol 1995;43:55-68.
22. Gómez-Meléndez A, Betanzos R y col. Hipotiroidismo. Med Int Mex 2010;26:462–471.
23. Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W et al. Thyroid and ovarian function in infertile women. Hum Reprod 1991;6:338–345.

AVISO PARA LOS AUTORES

Estamos trabajando en las versiones en HTML y XML con el propósito de reincorporar *Ginecología y Obstetricia de México* a las bases de datos más importantes.