



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA - DIVISIÓN DE POSGRADO
HOSPITAL ÁNGELES LOMAS**



TESIS DE POSGRADO

**“PREVALENCIA DE ENFERMEDAD TIROIDEA EN PACIENTES SUBFERTILES EN
UN CENTRO HOSPITALARIO PRIVADO DE TERCER NIVEL DE ATENCIÓN EN
EL ESTADO DE MÉXICO”**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**QUE PRESENTA:
DR. JAVIER CONTRERAS OROZCO**

ASESOR DE TESIS:

DR. ALBERTO KABLY

HUIXQUILUCAN, ESTADO DE MÉXICO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México



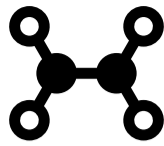
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

INTRODUCCIÓN.....	4
DEFINICIONES Y CONCEPTOS	5
MECANISMOS DE INFERTILIDAD	6
HIPOTIROIDISMO	8
HIPERTIROIDISMO	9
AUTOINMUNIDAD TIROIDEA.....	9
JUSTIFICACIÓN	10
OBJETIVOS.....	11
GENERAL	11
ESPECÍFICO	11
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
ALCANCE.....	12
COMPONENTES DE LA MUESTRA.....	12
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	16
CONCLUSIONES	17
REFERENCIAS.....	19



PREVALENCIA DE ENFERMEDAD TIROIDEA EN PACIENTES SUBFERTILES

INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas actúan en casi todas las células del cuerpo. Actúan para aumentar la tasa metabólica basal, afectan la síntesis de proteínas, regulan el crecimiento óseo y la maduración neural. Además, la glándula tiroides interactúa continuamente con los ovarios, y las hormonas tiroideas están involucradas en casi todas las fases de la reproducción; a partir de la maduración del folículo ovárico hasta la implantación del embrión; desde la foliculogénesis hasta la placentación. Es de suma importancia un entorno endocrino conveniente que incluya niveles normales de hormona tiroidea en temas de reproducción. Las disfunciones tiroideas pueden afectar la fertilidad de varias maneras, lo que resulta en ciclos anovulatorios, niveles altos de prolactina y desequilibrios de hormonas sexuales. Es así que la enfermedad tiroidea puede ser una causa de subfertilidad. [1, 2]

Hay varios pasos críticos para lograr un embarazo no asistido en mujeres. Desarrollo folicular. La liberación de ovocitos del ovario requiere un ciclo menstrual normal, coordinado por una interacción compleja de hormonas derivadas de la hipófisis y del

folículo. Después de que se libera un ovocito, ingresa a la trompa de Falopio donde puede ser fertilizado por los espermatozoides que han viajado a través del tracto genital femenino. El ovocito fertilizado se desarrolla a medida que se mueve a través de la trompa de Falopio hacia la cavidad uterina, donde se implanta en el endometrio [21]. En las mujeres, la subfertilidad puede involucrar cualquiera de estos procesos; y en todos estos procesos, se involucra la función tiroidea.

DEFINICIONES Y CONCEPTOS

La **subfertilidad** se describe como una enfermedad caracterizada por la imposibilidad de establecer un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección o debido a un deterioro de la capacidad de una persona para reproducirse como individuo o con su pareja [2, 21]. Su prevalencia se estima en 15% recientemente. La etiología de la infertilidad incluye infertilidad masculina (30%), infertilidad femenina (35%), infertilidad combinada (20%) e infertilidad inexplicada (15%) [14, 15]

El **hipertiroidismo** generalmente se considera clínico o subclínico, dependiendo de la gravedad bioquímica del hipertiroidismo. En realidad, la enfermedad representa un continuo de función tiroidea hiperactiva. Se define como una tirotropina sérica (TSH) subnormal con niveles séricos elevados de triyodotironina (T3) y/o estimaciones de tiroxina libre (T4L). El hipertiroidismo subclínico se define como una TSH sérica baja o indetectable con valores dentro del rango de referencia normal para T3 y T4 libre. Tanto la enfermedad clínica como la subclínica pueden conducir a signos y síntomas característicos, aunque el hipertiroidismo subclínico generalmente se considera más leve. En breve, el hipertiroidismo por causas endógenas es una tirotoxicosis causada por el exceso de producción y liberación de hormona tiroidea o por inflamación y liberación de hormona por la glándula [25].

La definición de **hipotiroidismo** es predominantemente bioquímica. El hipotiroidismo primario o clínico se define como las concentraciones de hormona estimulante de la tiroides (TSH) por encima del rango de referencia y las concentraciones de tiroxina libre por debajo del rango de referencia. El hipotiroidismo subclínico, que comúnmente se considera un signo de insuficiencia tiroidea temprana, se define por las concentraciones de TSH por encima del rango de referencia y las concentraciones de tiroxina libre dentro del rango normal [26].

El rango de referencia normal para un ensayo de TSH de tercera generación en mujeres no embarazadas es de 0,4 a 4,12 mUI / L [12].

La autoinmunidad tiroidea se caracteriza por la presencia de anticuerpos antitiroideos, que incluyen anticuerpos anti-tiroperoxidasa y anti-tiroglobulina. El hipotiroidismo subclínico y la autoinmunidad tiroidea pueden permanecer latentes, asintomáticos o incluso no diagnosticados durante un período prolongado [1].

MECANISMOS DE INFERTILIDAD

La relación de los ejes hipotálamo-hipófisis-glándula, siendo ésta tiroidea u ovárica, están íntimamente entrelazados en muchos niveles. Desde la producción y similitud hormonal que permite la activación de receptores de membrana cruzados entre TSH, FSH y LH, su transporte y hasta su retroalimentación. Los desbalances de cualquiera de los ejes por razones distintas, interfiere con el orden fisiológico del cuerpo. Existen instancias donde la fisiología pide estimulación de un eje a expensas del otro, como en el embarazo. Sin embargo, se puede alterar el balance por enfermedad resultando en consecuencias indeseables, como la subfertilidad.

Las hormonas tiroideas, principalmente la T3, parecen actuar directamente sobre la gónada. El ácido ribonucleico mensajero del receptor de la T3 se expresa tanto en las células de la granulosa como en las células del estroma ovárico en las mujeres con ciclos menstruales normales [24].

En humanos normales, el 0.03% de T4 y el 0.3% de T3 en la circulación se pueden encontrar como hormonas libres. El 75% de T4 se transporta unido a la globulina fijadora de tiroxina, el 20% a la transtretina, el 5% a la albúmina. Sin embargo, las condiciones de estrógenos elevados (como el embarazo o la estimulación ovárica) conducen a un aumento en el nivel de globulina transportadora de tiroxina y una disminución en los niveles de transtetrina. Al mismo tiempo, los niveles elevados de estrógenos provocan alteraciones en la dinámica de las hormonas tiroideas al ejercer efecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La elevación rápida de estrógenos durante la hiperestimulación ovárica conduce a un aumento de globulina fijadora de tiroxina y una disminución de los niveles de T4 libre, por lo tanto, aumenta la TSH [16, 17].

El exceso de TRH, a su vez, actúa sobre la dopamina dando lugar a una disminución de las concentraciones de este neurotransmisor con el consiguiente aumento de la prolactina en la adenohipófisis. La prolactina tiene una importancia fundamental en el eje gonadotrófico debido a que equilibra las concentraciones de las gonadotropinas y su secreción pulsátil. La hiperprolactinemia también puede dar lugar a la disminución de los pulsos de secreción de la hormona luteinizante y de la hormona foliculoestimulante, reduciendo así la fase luteínica, la cantidad de células de la granulosa y las concentraciones de estradiol [24].

En combinación con la hormona foliculoestimulante, la triyodotironina (T3) mejora la proliferación de las células de la granulosa e inhibe la apoptosis de las células de la granulosa mediante la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa / Akt (también conocida como proteína quinasa B) [3]. El factor inhibidor de la leucemia (LIF) está involucrado en el proceso de implantación del embrión y se expresa en el endometrio en fase secretora [4]. La hormona estimulante de la tiroides regula significativamente la expresión del LIF en cultivos de células endometriales, lo que sugiere un papel potencial de la TSH en el proceso de implantación [5]. En la etapa temprana del embarazo, las hormonas tiroideas participan activamente en la etapa de placentación; Se determinó que T3 y el factor de crecimiento epidérmico tienen efecto sinérgico [2]. La T3 aumenta la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP), MMP-2, MMP-3, fibronectina fetal e integrina $\alpha 5\beta 1$ T3 en trofoblastos extravelosos placentarios tempranos, lo que sugiere que juega un papel vital en la regulación del potencial de invasión de los trofoblastos extravelosos [1].

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo se ha asociado con una función ovulatoria alterada, irregularidades menstruales, subfertilidad y tasas más altas (recurrentes) de aborto espontáneo. Por lo general, el tratamiento corrige estos problemas.

Como se sabe, las células como los ovocitos y las células de granulosa contienen receptores de hormonas tiroideas. En el hipotiroidismo, tanto el efecto local de las hormonas tiroideas sobre estos receptores como la prevención de la liberación de GnRH pulsátil del hipotálamo provocan el fracaso de la ovulación saludable y evitan la formación de ovocitos de alta calidad. Al mismo tiempo, la insuficiencia del cuerpo lúteo debido a la interrupción de la liberación de LH y la hiperpolactineamia debido al aumento de la liberación de TRH también pueden aumentar las influencias negativas sobre el ciclo menstrual normal [18, 19].

En el hipotiroidismo, aunque la TSH elevada puede reducir la proteína de unión a la hormona sexual, aumentando el nivel de testosterona libre y estradiol, el nivel sérico total de estas hormonas suele ser bajo. Además, la reducción del aclaramiento metabólico de androstenediona y estrona puede aumentar la aromatización de los estrógenos periféricos. Estos mecanismos pueden provocar síntomas como infertilidad, menorragia y polimenorrea en el hipotiroidismo [2].

El hipotiroidismo subclínico se define por un aumento en las concentraciones séricas de TSH con niveles normales de tiroxina libre (T4L). Se ha informado que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres subfértiles varía de 0.7% a 43% [7]. El amplio rango de prevalencia se debe a las diferencias en la sensibilidad de la medición de TSH en suero. Las pautas revisadas de práctica clínica de la sociedad endocrinológica americana recomiendan la medición de la TSH sérica para detectar la disfunción tiroidea en mujeres mayores de 30 años con infertilidad o antecedentes de aborto espontáneo [8].

La Asociación Estadounidense de Endocrinólogos Clínicos (AAACE) y la Asociación Estadounidense de Tiroides (ATA) han recomendado que se considere el tratamiento con levotiroxina en mujeres en edad fértil con hipotiroidismo subclínico cuando planean un embarazo [9]. Dicha recomendación es avalada por estudios publicados que requieren que grupos de mujeres con hipotiroidismo subclínico en tratamiento con levotiroxina tienen

menores tasas de aborto espontáneo y mejores tasas de diagnóstico de embarazo y de nacimiento comparado con mujeres sin tratamiento.

HIPERTIROIDISMO

El hipertiroidismo provoca la alteración del metabolismo del estradiol y el aumento de la gonadotropina en respuesta a la hormona liberadora de gonadotropina. Las concentraciones basales de gonadotropina también están frecuentemente elevadas [1]. En mujeres con hipertiroidismo pueden ocurrir cambios hormonales que afectan el sistema reproductivo. Los niveles de producción de androstenediona y testosterona aumentan, posteriormente, esto conduce a la elevación de estrona y estradiol. Tanto este mecanismo como la disminución en la depuración metabólica de estrógenos conducen a niveles más altos de estrógenos en plasma en mujeres con hipertiroidismo [2].

La incidencia de infertilidad es de aproximadamente 5-8% en mujeres con hipertiroidismo [2]. La prevalencia actual de ciclos irregulares debido al exceso de la función tiroidea es del 21,5%, un número que se ha reducido a lo largo de los años debido a la detección temprana y al uso de fármacos antitiroideos [6]. Se ha descrito que la prevalencia de infertilidad primaria o secundaria asociada con hipertiroidismo es de 0.9% a 5.8% [1]

AUTOINMUNIDAD TIROIDEA

La autoinmunidad tiroidea se caracteriza por la presencia de anticuerpos antitiroideos, que incluyen anticuerpos anti-tiroperoxidasa y anti-tiroglobulina. Es la afección autoinmune más prevalente en mujeres en edad fértil. Los autoanticuerpos tiroideos anti-TPO o anti-Tg están presentes en 2% a 17% de las mujeres embarazadas [12]. Los estudios encuentran que la autoinmunidad tiroidea es significativamente más prevalente en mujeres con subfertilidad que en los controles, con un riesgo relativo general estimado de 2.1 ($p < 0.0001$) [7]. Un meta-análisis reciente describe la presencia de anticuerpos antitiroideos asociados con un mayor riesgo de subfertilidad inexplicada (OR, 1.5; IC del 95%, 1.1–2.0), aborto espontáneo (OR, 3.73; IC del 95%, 1.8–7.6) y aborto espontáneo recurrente (OR, 2.3; IC 95%, 1.5–3.5) [10].

Los niveles séricos de TSH en mujeres con anticuerpos positivos pero eutiroideos son más altos que en mujeres con anticuerpos negativos [1].

Según la hipótesis de un estudio reciente, la zona pelúcida se convierte en un objetivo para anticuerpos antitiroideos, ya que tiene grupos de antígenos similares a la tiroides y, por lo tanto, la fertilidad se ve afectada negativamente sin precisar si en el momento de la fecundación, la implantación, o ambas [20].

La presencia de anticuerpos antitiroideos en los folículos ováricos puede desempeñar un papel crítico en la subfertilidad femenina. En un estudio, los anticuerpos antitiroideos se midieron en todas las muestras de líquido folicular extraídas de mujeres con autoinmunidad tiroidea el día de la recuperación de ovocitos, mientras que estaban ausentes en mujeres sin autoinmunidad. Las concentraciones de líquido folicular de los anticuerpos antitiroideos fueron aproximadamente la mitad de las encontradas en el suero el día de la recuperación de los ovocitos. Se encontró una correlación muy positiva entre el líquido folicular y los niveles séricos de anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-tiroperoxidasa. La fertilización de los ovocitos y los embriones de grado A fueron menos comunes y las tasas de embarazo fueron más bajas en las mujeres con autoinmunidad tiroidea que en los controles, mientras que la tasa de aborto espontáneo temprano fue mayor [11].

JUSTIFICACIÓN

Conociendo la amplia gama de mecanismos de infertilidad secundarios a enfermedad tiroidea, así como la creciente tendencia de la consulta de infertilidad en nuestro medio con una importante proyección hacia el futuro; se buscó comprobar y analizar la prevalencia de dichos trastornos en las pacientes que acuden por infertilidad al Centro Mexicano de Fertilidad Dr. Alberto Kably en el Hospital Ángeles Lomas, Estado de México. Independientemente del abordaje y la etiología definida o no para iniciar tratamiento de reproducción, se hace hincapié en la importancia de detectar enfermedad tiroidea dentro de los primeros momentos. La enfermedad tiroidea no postula un reto diagnóstico ni terapéutico siempre y cuando se contemple como una etiología de subfertilidad. Con un manejo oportuno y adecuado, el pronóstico reproductivo de la pareja puede incrementar de

tal manea que no requiriera mas intervención. Por otro lado, conocer los efectos del desbalance tiroideo en una paciente que se va a someter a estimulación ovárica debe concientizar al médico de individualizar la estimulación y asegurarse que ésta se mantenga eutiroidea a lo largo del tratamiento.

OBJETIVOS

GENERAL

Comprobar y analizar la prevalencia de enfermedad tiroidea en las pacientes que acuden por infertilidad al Centro Mexicano de Fertilidad Dr. Alberto Kably en el Hospital Angeles Lomas, Estado de México.

ESPECÍFICO

Conocer detalles del manejo y el desenlace de la paciente subfertil con hipotiroidismo e hipertiroidismo así como las diferencias y similitudes que presentaran sus casos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de enfermedad tiroidea en las pacientes que acuden por infertilidad al Centro Mexicano de Fertilidad Dr. Alberto Kably en el Hospital Angeles Lomas, los detalles de sus manejos y sus desenlaces reproductivos?

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo transversal, con recolección de datos retrospectivo, no experimental, no se realizaron cálculos para definir el tamaño de la muestra por las características propias del

estudio, se realizó un registro encabezado por parte de la Dra. Esmeralda Carvallo de los pacientes que ingresan a la clínica de infertilidad; se aislaron aquellos con enfermedad tiroidea ya fuese previamente diagnosticada con o sin tratamiento, dentro o fuera de controles bioquímicos; y se analizó su tratamiento reproductivo así como el desenlace perinatal mediante revisión de expedientes y bitácoras físicas y electrónicas del Centro Mexicano de Fertilidad Dr. Alberto Kably y el Hospital Angeles Lomas.

ALCANCE

- **Exploratoria:** Corresponde a un estudio de la coorelación de conceptos de la salud reproductiva que carecen de profundización en el medio.
- **Correlacional:** Se estudia la relación entre dos o más variables/conceptos; en este caso la causalidad que conlleva la enfermedad tiroidea que ocasiona subfertilidad y su desenlace en una clínica especializada.
- **Descriptiva:** La intención de describir las características, propiedades y particularidades del fenómeno de subfertilidad con la íntima relación endocrinológica de la función tiroidea y la reproductiva.

COMPONENTES DE LA MUESTRA

- **Universo:** Pacientes de diversas etnias, de un estrato socio-económico medio a alto Mexicano que viven en el Estado de México, la Ciudad de México y otras entidades aledañas buscando la atención gineco-obstétrica con fines reproductivos del Centro Especializado para la Mujer (CEPAM) en el hospital Angeles Lomas.
- **Muestra:** Corresponde al subgrupo de pacientes con diagnóstico de infertilidad que coexiste con una condición ya sea de hipertiroidismo o hipotiroidismo en sus diversas presentaciones comparadas con pacientes que cumplen criterios de subfertilidad pero no de enfermedad tiroidea.
- **Selección de la muestra:** Puesto que el enfoque del presente estudio es descriptivo, no se realizaron cálculos para definir adecuadamente el tamaño de la muestra. Se

obtienen datos a analizar y comparar de la base de datos. Se identifican las pacientes con enfermedad tiroidea mediante los valores de algún perfil tiroideo al ingresar como pacientes de infertilidad a la base de datos. Se separan dichas pacientes y comparan con grupo control de pacientes sin enfermedad tiroidea. Posteriormente se revisa a fondo las características de tu manejo reproductivo, su embarazo y su desenlace perinatal.

Definición de variables:

Niveles normales de hormonas tiroideas:

TSH: 0.5-4.5 mIU/L

T4L: 0.7-1.9 ng/dl

Hipotiroidismo primario: Niveles séricos de TSH elevados y T4L disminuido

Hipotiroidismo subclínico: Incremento de TSH sérica por arriba del límite superior de niveles normales (4.5mIU/L) con niveles normales de T4L (0.7-1.9 ng/dl)

Hipertiroidismo: Niveles séricos de TSH disminuidos y T4L elevada

Autoinmunidad tiroidea:

Anticuerpos antitiroperoxidasa (Anti-TPO) por arriba de valor normal permitido:
9.0 IU/mL.

Anticuerpos antitiroideos (Anti-Tp) por arriba de valor normal permitido:
2 ng/mL.

Subfertilidad: Falla para establecer embarazo clínico después de 12 meses de actividad sexual regular, sin protección o debido a algún impedimento de la capacidad para reproducirse de los individuos buscando embarazo.

Embarazo clínico: Visualización ultrasonográfica de uno o más sacos gestacionales o algún signo definitivo de embarazo.

Criterios de inclusión:

- Pacientes que ingresen a la clínica de fertilidad y cumplan con criterios diagnósticos de subfertilidad en el periodo de 2008 al 2019.
- Pacientes que cumplan criterios bioquímicos de hipertiroidismo e hipotiroidismo.
- Pacientes que estuvieran adecuadamente registradas en las bitácoras y expedientes de control de la clínica de fertilidad y el hospital Ángeles Lomas.

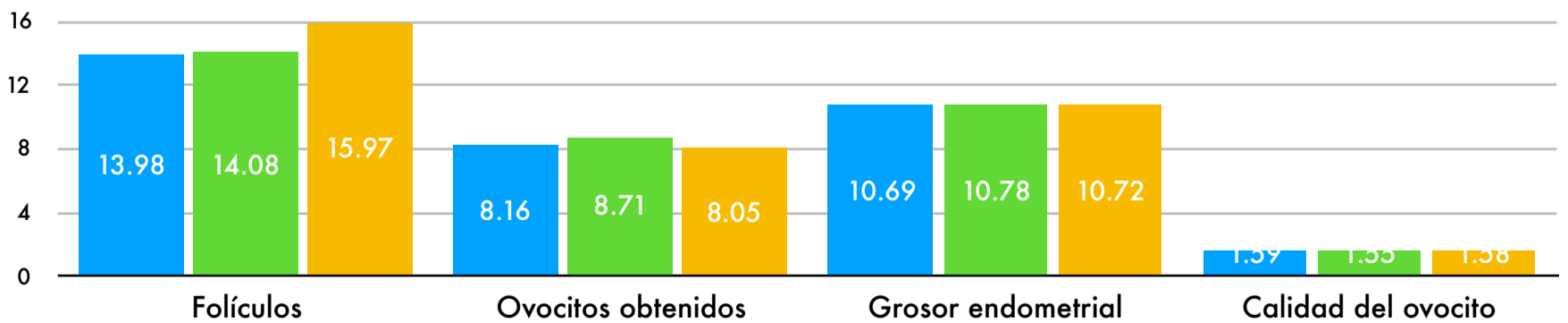
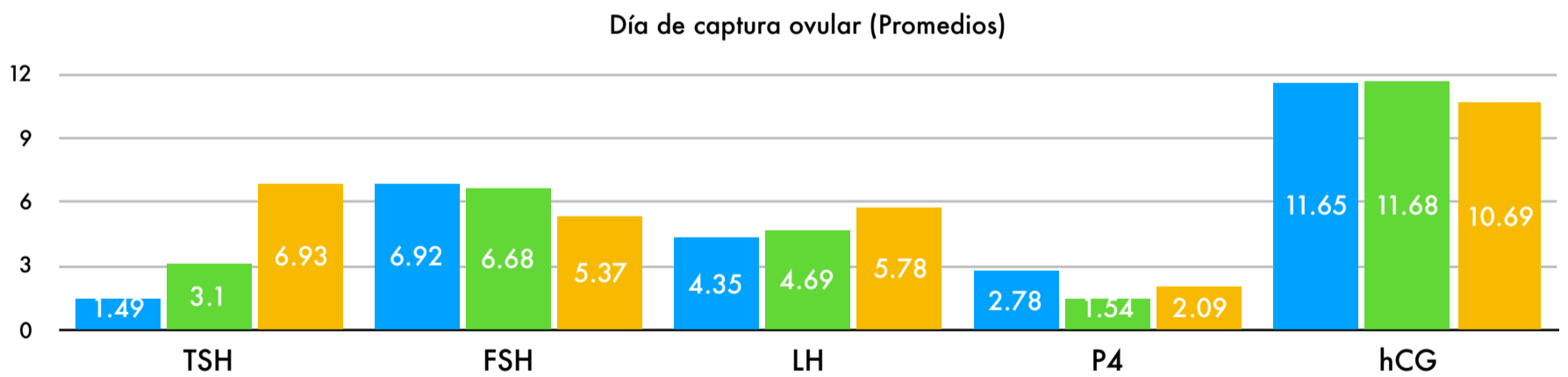
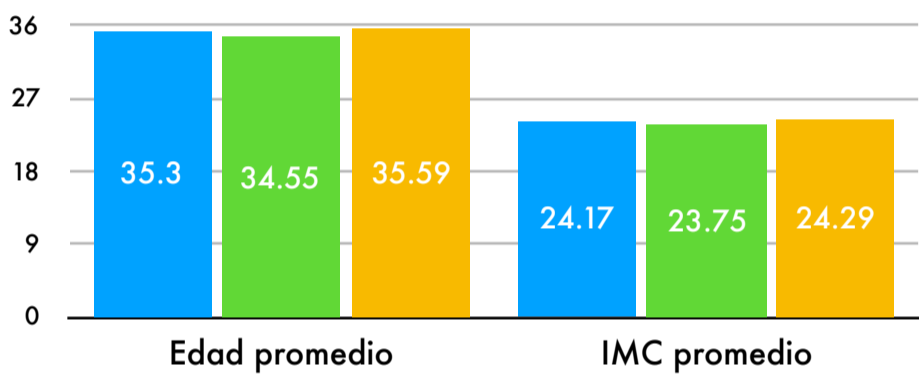
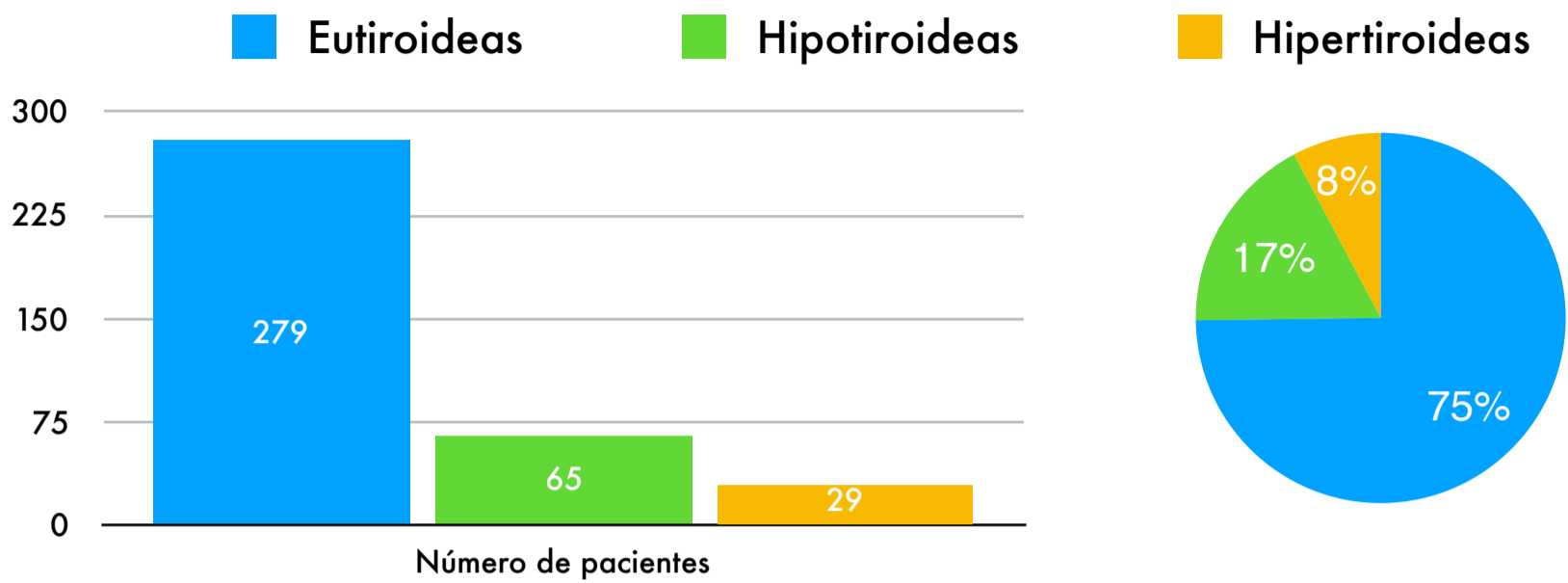
Criterios de exclusión:

- Pacientes con registro de variables incompleto.

Instrumento:

Se elaboró un registro de manera personal por el investigador principal y el asesor (Dra. Esmeralda Carvallo del presente trabajo la información se recopiló de una base de datos construida para registrar los manejos reproductivos de las pacientes del Centro Mexicano de Fertilidad Dr. Alberto Kably para su estudio, análisis y mejoría de la clínica. Dicho registro y base de datos cumple con criterios de confiabilidad y validez.

RESULTADOS



DISCUSIÓN

Se observan los tres patrones esperados de actividad tiroidea dentro de los grupos examinados. Sutiles cambios en su TSH basal indica el comportamiento de su afección. A todas las pacientes se les valoró la función tiroidea al inicio de su consulta como el día de la captura ovular y a pesar de tener indicaciones de control ya fuera con medicamentos antitiroideos o suplementación hormonal, las pacientes reaccionaron uniformemente a las estimulaciones y con buenos resultados en el momento de la captura ovular.

Al evaluar a las mujeres con aborto espontáneo recurrente o subfertilidad, se deben medir la TSH y los anticuerpos antitiroideos. Las mujeres con hipertiroidismo manifiesto o hipotiroidismo deben ser tratadas. Además, el tratamiento con levotiroxina debe considerarse en mujeres en edad fértil con hipotiroidismo subclínico cuando planean un embarazo (TSH \geq 10 mUI / L, 1.6 μ g / kg / día; TSH $<$ 10 mUI / L, 25-75 μ g / día). [1]

Las guías de la American Thyroid Association de 2017 recomiendan la administración de levotiroxina a mujeres embarazadas eutiroideas positivas para anticuerpos anti-tiroglobulina con un historial previo de pérdida gestacional a considerar debido a sus beneficios potenciales en comparación con su riesgo mínimo. En tales casos, 25-50 mcg de levotiroxina es una dosis inicial típica. [12]

También se ha demostrado que la hiperestimulación ovárica controlada implica un aumento rápido de las concentraciones plasmáticas de estradiol, lo que induce una tensión adicional en la glándula tiroidea, similar al embarazo, particularmente en mujeres con anticuerpos antitiroideos. Al medir TSH y T4L antes de la estimulación ovárica y posteriormente cada 20 días después de la estimulación durante el primer trimestre del embarazo, los niveles séricos de TSH entre éstas mujeres fueron significativamente más altos que en las mujeres sin anticuerpos. Se ha identificado claramente la necesidad de aumentar rápidamente la dosis de levotiroxina en mujeres embarazadas tratadas por hipotiroidismo primario así como la necesidad de aumentar la dosis de levotiroxina antes y en mayor medida en los sujetos que se sometieron a estimulación ovárica que en los embarazos naturales. Las concentraciones séricas de estradiol a las 7 semanas de gestación fueron significativamente más altas en las mujeres que habían quedado embarazadas por estimulación ovárica que en las mujeres que habían quedado embarazadas espontáneamente. Es más importante tener una reserva

suficiente de hormona tiroidea en casos de estimulación ovárica que en embarazos naturales. Por lo tanto, es aconsejable medir la función tiroidea y detectar anticuerpos antitiroideos en mujeres subfértiles antes del tratamiento de estimulación [13].

CONCLUSIONES

Las hormonas tiroideas están involucradas en casi todas las fases de la reproducción. Los niveles alterados de la hormona tiroidea se asocian con foliculogénesis alterada, una tasa de fertilización más baja y una calidad embrionaria más baja. Por lo tanto, la detección de la función tiroidea y la autoinmunidad se deben realizar como parte del trabajo de las mujeres con subfertilidad o aborto espontáneo. La levotiroxina debe administrarse cuando existe hipotiroidismo subclínico está presente en mujeres en edad fértil si planean un embarazo, con el fin de mejorar la probabilidad de resultados exitosos del embarazo.

Hasta este momento, en numerosos estudios se ha enfatizado que las funciones tiroideas tienen efectos sobre la infertilidad femenina, tanto de forma directa como indirecta. Especialmente recientemente, el uso generalizado de técnicas de reproducción asistida ha revelado el hecho de que la estimulación ovárica ejerce un estrés considerable sobre las funciones tiroideas y se ha producido nueva información sobre la relación entre la fertilidad femenina y las hormonas tiroideas.

Las mujeres en edad fértil que planean someterse a estimulación ovárica en el futuro inmediato, deben ser tratadas con levotiroxina si tienen resultados positivos para los anticuerpos antitiroideos en suero y niveles de TSH superiores a 2.5 mIU/L.

Considerando la fisiopatología descrita y los mecanismos autoinmunes tiroideos en la zona pelúcida y su asociación a infertilidad por fallas de fecundación e implantación, verifique un mejor pronóstico de embarazo con métodos de inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

La subfertilidad es común y afecta a una de cada seis parejas, la mitad de las cuales carece de una explicación por su retraso en la concepción. Los avances en el diagnóstico y el tratamiento de la subfertilidad en los últimos 50 años han sido realmente notables. El acceso oportuno a un tratamiento efectivo para la subfertilidad es importante ya que muchas parejas tienen una ventana de oportunidad limitada antes de que los efectos de la subfertilidad relacionados con la edad limiten la probabilidad de éxito. La reproducción asistida puede superar las barreras a la fertilidad causadas por la enfermedad tubárica y el bajo conteo de espermatozoides, pero se ha avanzado poco en la reducción del efecto del aumento de la edad en la función ovárica. Los próximos 5 a 10 años probablemente verán mayores aumentos en las tasas de natalidad en mujeres con subfertilidad, una mayor conciencia de los factores del estilo de vida y un posible refinamiento de las técnicas actuales de reproducción asistida y el desarrollo de otras nuevas. El control sobre la función tiroidea será un estándar a descartar y controlar en los momentos iniciales del diagnóstico de subfertilidad.

REFERENCIAS

1. Moon Kyoung Cho. Thyroid dysfunction and subfertility. *Clin Exp Reprod Med* 2015;42(4):131-135
2. Nilay Karaca, Yaşam Kemal Akpak. Thyroid disorders and fertility. *Int J Res Med Sci.* 2015 Jun;3(6):1299-1304
3. Zhang C, Guo L, Zhu B, Feng Y, Yu S, An N, et al. Effects of 3,5, 3'-triiodothyronine (t3) and follicle stimulating hormone on apoptosis and proliferation of rat ovarian granulosa cells. *Chin J Physiol* 2013;56:298-305
4. Koot YE, Teklenburg G, Salker MS, Brosens JJ, Macklon NS. Molecular aspects of implantation failure. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:1943-50
5. Aghajanova L, Stavreus-Evers A, Lindeberg M, Landgren BM, Sparre LS, Hovatta O. Thyroid-stimulating hormone receptor and thyroid hormone receptors are involved in human endometrial physiology. *Fertil Steril* 2011;95:230-7.e1-2.
6. Poppe K, Velkeniers B. Female infertility and the thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:153-65
7. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66:309-21.
8. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2543-65.
9. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, 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;18:988-1028.
10. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, et al. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:605-19.

11. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol* 2011;66:108-14.
12. Erik K. Alexander, Elizabeth N. Pearce, Gregory A. Brent, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*, Vol 27, N 3, 2017
13. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *N Engl J Med* 2004;351:241-9.
14. Alberto Kably Ambe, Carlos Salazar López Ortiz, Claudio Serviere Zaragoza. Consenso Nacional Mexicano de Reproducción Asistida. *Ginecol Obstet Mex* 2012;80(9):581-624
15. Temel T, Akpak YK, Gün I, Oral S, Sofuoğlu K. Impact of paternal age on intracytoplasmic sperm injection cycle results. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2015;4:622-8.
16. Schussler GC. The thyroxine-binding proteins. *Thyroid* 2000;10:141-9.
17. Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18: 404-33.
18. Poppe K, Glinoe D, Tournaye H, Schiettecatte J, Devroey P, van Steirteghem A, et al. Impact of ovarian hyperstimulation on thyroid function in women with and without thyroid autoimmunity. *Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3808-12.
19. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2587-91.
20. Kelkar RL, Meherji PK, Kadam SS, Gupta SK, Nandedkar TD. Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. *J Reprod Immunol* 2005;66:53-67.
21. Cynthia M. Farquhar¹. Siladitya Bhattacharya, Sjoerd Repping, et al. Female subfertility. *Nature Reviews, Disease Primers*. 2019;5:7

22. Vissenberg, R. et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Hum. Reprod. Update* 21, 378–387 (2015).
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril* 2015; vol 104, no 3.
24. Busso, N. Pellicer, A. Inducción de la ovulación. Capítulo 4: Tiroides y función ovárica. Elsevier. España. 2014. pp 33-39
25. Douglas S. Ross, Henry B. Burch, David S. Cooper, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. Volume: 26 Issue 10: October 1, 2016
26. Chaker, L., Bianco, A. C., Jonklaas, J., & Peeters, R. P. (2017). Hypothyroidism. *The Lancet*. (2017). 390(10101), 1550–1562.