

**Artículo de Revisión****Hipotiroidismo e Infertilidad Femenina****Hypothyroidism and Female Infertility**

Henry Aristóteles Mateo Sáñez,\* Emilio Mateo Sáñez, \*\* Lysandra Hernández Arroyo,\*\*\* Elia Lilia Salazar Ricarte,\*\*\* Diana Melissa Mateo Madrigal\*\*\*\*

**Hospital Santa Rosa de Lima**

Calle Iturbide #399

Esq. calle 4ta. Colonia Obrera

Ensenada, Baja California,

C.P. 22800. Tel. 646-177-2924

Correo electrónico: [hmfertil@hotmail.com](mailto:hmfertil@hotmail.com)

**Nivel de Evidencias III**

\* Director, Ginecólogo - Obstetra, Biólogo de la Reproducción Humana.

\*\* Sub-director, Médico Ginecólogo - Obstetra, Colposcopista

\*\*\* Médico Adscrito Consulta Externa, Médico General

\*\*\*\* Médico Interno de Pregrado

## **Resumen**

**Introducción:** el hipotiroidismo ha probado estar relacionado con problemas ovulatorios, de implantación e infertilidad, así como abortos y complicaciones del embarazo. Como es sabido, el hipotiroidismo se define como la hiposecreción de las hormonas tiroideas desde la glándula tiroides.

**Objetivo:** el propósito de este artículo es describir el impacto de esta enfermedad sobre la fertilidad femenina, unificar los criterios para la detección a tiempo del hipotiroidismo y promover la fertilidad.

**Conclusión:** los estándares para diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo subclínico han cambiado conforme los estudios van demostrando que ya existe una alteración tiroidea en aquellas mujeres con valores entre 2.5 – 5  $\mu\text{UI/ml}$  y que probablemente su único síntoma perceptible es la infertilidad – esterilidad no explicada por otros factores. Lo que sí es cierto es que la función tiroidea está altamente relacionada con la reproducción humana, y es necesario hacer un tamizaje a todas las mujeres, manteniendo cifras por debajo de 2.5  $\mu\text{UI/ml}$ , principalmente aquellas que desean embarazo o que ya están en su primer trimestre de embarazo.

**Palabras claves:** hipotiroidismo, fertilidad, tiroides

## **Summary**

**Introduction:** hypothyroidism has proven to be related with ovulatory problems, implantation and infertility, as well as miscarriages and pregnancy complications. As is known, hypothyroidism is defined as a hyposecretion of the thyroid hormones from the thyroid gland.

**Objective:** the purpose of this article is to describe the impact of this disease over female reproduction and to unify the criterion for the on time detection of hypothyroidism and promote fertility.

**Conclusion:** standards for the diagnosis and treatment of subclinical hypothyroidism have changed according studies demonstrate that there's already an alteration of the thyroid gland in those women with values between 2.5 – 5  $\mu$ IU/ml, and probably the only noticeable symptom is infertility – sterility not explained by any other factors. What has been proven is that thyroid function is highly related to human reproduction and it is necessary to screen every women, maintaining figures lower than 2.5  $\mu$ IU/ml, mostly in those that desire pregnancy or those that are already in their first trimester.

**Key words:** hypothyroidism, fertility, thyroid

## Introducción

Como es sabido, el hipotiroidismo se define como la hiposecreción de las hormonas tiroideas desde la glándula tiroidea. Se ha determinado el factor autoinmunitario como la etiología principal de esta entidad, siendo la Tiroiditis de Hashimoto el agente causal. Entre otras causas, la escisión quirúrgica, la ablación radioactiva y tumores.<sup>1</sup>

El cuadro clínico es variado y puede incluir uno o muchos de los siguientes síntomas: fatiga, aumento de peso, intolerancia al frío, pérdida del cabello, piel ictericia, con o sin bocio, letargia, entre otras. La prevalencia de la enfermedad evidente es de aproximadamente 0.4-0.5%, mientras que el hipotiroidismo subclínico oscila entre 2-4%.<sup>2</sup>

## Hipotiroidismo Subclínico

Este fenómeno se refiere al leve aumento de los niveles de la hormona estimulante de tiroidea (TSH) con valores normales de T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> libres. El hipotiroidismo subclínico puede ser con o sin la presencia de síntomas. A pesar de esto, podría indicar una probable falla inicial de la glándula. El reto y punto de controversia es establecer los valores que determinarán un hipotiroidismo clínico o subclínico, y cuándo es necesario tratarlo.

A inicios del siglo XXI los valores estándares para la determinación de hipotiroidismo clínico era de >10 µUI/ml y entre 5-10 µUI/ml en el caso del hipotiroidismo subclínico. La meta de control oscilaba entre 0.5-3.0 µUI/ml. Una vez alcanzado el control de la TSH, la examinación anual era apropiada.<sup>1</sup> Actualmente, algunas asociaciones sugieren reducir el rango de referencia de la TSH sérica eutiroidea a 2.5 µUI/ml en todos los adultos, ya que más del 95% de los voluntarios eutiroideos estudiados rigurosamente tuvieron valores séricos de TSH entre 0.4-2.5 µUI/ml.<sup>3</sup> La *American Association of Clinical Endocrinologists*, la *Endocrine Society* (TES) y la *American Thyroid Association* (ATA) en consenso recomiendan que el valor límite superior de TSH permanezca en 4.5 µUI/ml, a pesar de que muchos de los que están en el rango entre

2.6-4.5  $\mu\text{UI/ml}$  pudieran cursar con hipotiroidismo subclínico, no existe suficiente evidencia de efectos secundarios en este grupo.<sup>3</sup>

El hipotiroidismo ha probado estar relacionado con problemas ovulatorios, de implantación e infertilidad, así como abortos y complicaciones del embarazo; por lo que el propósito de este artículo es describir el impacto de esta enfermedad sobre la fertilidad femenina, unificar los criterios para la detección a tiempo del hipotiroidismo y promover la fertilidad.

### **Fisiopatología de la Reproducción**

El sistema reproductor requiere una cantidad normal de hormona tiroidea para su funcionamiento adecuado. Las mujeres con hipotiroidismo a menudo padecen trastornos menstruales (menometrorragia y oligomenorrea, respectivamente), y se han relacionado con casos de esterilidad; en aquellas que consiguen embarazo la hormona tiroidea es aún más importante, no solo para el desarrollo fetal sino también para el mantenimiento del embarazo, ya que se asocia a un alto índice de aborto espontáneo.<sup>4</sup> Esto podría ser debido a alteraciones de la función endocrina del trofoblasto, como consecuencia de un desequilibrio de las hormonas tiroideas.

El hipotiroidismo se asocia con alteraciones menstruales, anovulación y esterilidad. Interfiere con la secreción normal de gonadotrofinas perjudicando la conversión de estrógenos precursores a estrógenos, que como resultado altera la secreción de la hormona folículoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH).<sup>5</sup> Por otro lado, también se observan efectos directos de la hormona tiroidea sobre la esteroidogénesis ovárica. Experimentalmente se demostró que la  $T_4$  induce un aumento de la secreción de estradiol y progesterona en células granulosas in vitro.

A su vez el hipotiroidismo se relaciona con un aumento del nivel de prolactina resultante de un incremento del nivel infundibular de la hormona liberadora tiroidea (TRH), un factor liberador de prolactina. La hiperprolactinemia interfiere con la secreción pulsátil hipotalámica normal de la

hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y la estimulación de la secreción hipofisaria de gonadotropinas ejercida por esta hormona.<sup>4</sup>

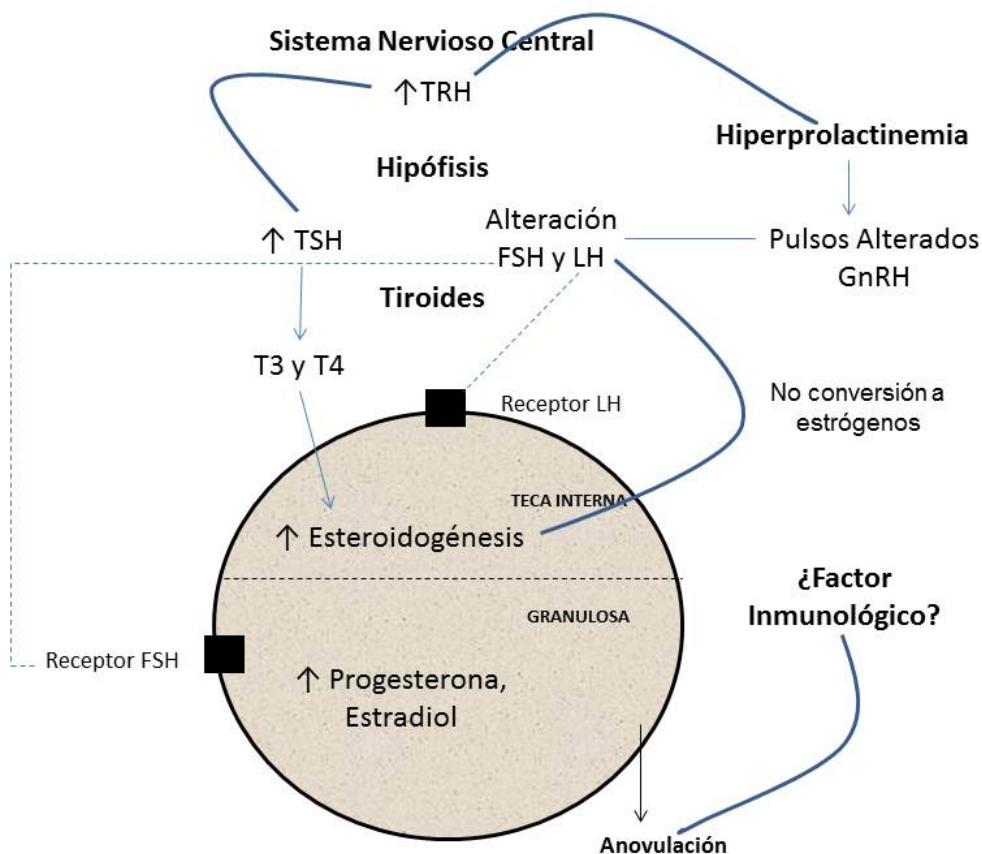


Figura 1: Fisiopatología del hipotiroidismo enfocado a la reproducción. Hormona Liberadora Tiroidea (TRH), Hormona Liberadora Gonadotropinas (GnRH), Hormona Estimuladora Tiroidea (TSH), Hormona Fólculo Estimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH), Triyodotiroxina (T3), Tetrayodotiroxina (T4)

### Autoinmunidad y Fertilidad

La presencia de anticuerpos anti tiroideos pueden ser un indicador de esterilidad. La Autoinmunidad Tiroidea (AIT) se presenta en la mujer durante la etapa reproductiva y afecta la fertilidad y el proceso de embarazo. La AIT se caracteriza por la presencia de anticuerpos antitiroideos que incluyen los anticuerpos tiroglobulina y los anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (TPO-abs). El significado clínico de AIT en la infertilidad es un tema discutido, pero según Trokoudes KM y cols. se acepta que existe una asociación entre AIT e infertilidad.<sup>6</sup> Aun se

requieren estudios minuciosos sobre el papel que juega la autoinmunidad en la infertilidad femenina.

### **Abortos y Pérdida Gestacional Recurrente**

Ya que la TSH es el mejor indicador de disfunción tiroidea la TES (*American Association of Clinical Endocrinologists*, la *Endocrine Society*) desarrolló una guía clínica práctica sugiriendo que los niveles de TSH deben ser  $< 2.5 \mu\text{UI/ml}$  en el primer trimestre de embarazo. A pesar de que el rango considerado normal va desde  $0.45 \mu\text{UI/ml}$  a  $4.5 \mu\text{UI/ml}$ , los estudios han sugerido que los niveles tiroideos durante el embarazo deben estar por debajo de esto, siendo considerado  $2.5 \mu\text{UI/ml}$  como límite superior.<sup>7</sup>

En un estudio realizado en Hungría en el 2010, después de evaluar a 4,123 mujeres a quienes se les midió TSH en su primera consulta, que se encontraban entre 8-9 sdg y sin antecedentes de enfermedad tiroidea autoinmune, se encontró que la tasa de pérdida gestacional en aquellas con valores  $< 2.5 \mu\text{UI/ml}$  fue de 3.6%, versus, un 6.1% de aquellas con valores entre 2.5 - 5.0  $\mu\text{UI/ml}$ . Según el análisis regresivo del estudio, estos valores son estadísticamente importantes, ya que el riesgo de aborto aumentó 15%, por cada 1  $\mu\text{UI/ml}$  de aumento del nivel de TSH. Esto teniendo en cuenta que la detección se realizó casi a las 10 sdg, lo que sugiere que podrían ser valores más altos considerando embarazos de menos semanas de gestación.

### **Estimulación Ovárica e Hipotiroidismo**

Una baja reserva ovárica puede ser definida como un ciclo elevado de hormona folículoestimulante (típicamente  $> 14 \text{ UI/L}$ ), o un conteo basal folicular menos de cinco, y/o una pobre respuesta a estimulaciones anteriores. Estudios han demostrado que altos niveles de TSH antes de la concepción se relaciona con reserva ovárica disminuida más no está asociado con efectos adversos en el uso de la tecnología de reproducción asistida.<sup>2</sup> Mientras, otro estudio enfocado en estudiar el impacto de la estimulación ovárica en la tiroides demostró que

hay un aumento importante de la TSH después de la estimulación (con o sin síndrome de hiperestimulación ovárica) en mujeres sin antecedentes de alteración tiroidea.<sup>8</sup>

### **Conclusión**

La evidencia demuestra el impacto que tiene el hipotiroidismo en la fertilidad. Afecta directamente, produciendo disfunción ovárica y alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Por otro lado, se relaciona frecuentemente con abortos espontáneos y pérdida gestacional recurrente durante el primer trimestre de embarazo. Como ha sido comentado, los estándares para diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo subclínico han cambiado conforme los estudios van demostrando que ya existe una alteración tiroidea en aquellas mujeres con valores entre 2.5 – 5  $\mu\text{UI/ml}$  y que probablemente su único síntoma perceptible es la infertilidad – esterilidad no explicada por otros factores.

A pesar de que se ha estudiado por años la posibilidad de cambiar el límite superior a 5  $\mu\text{UI/ml}$  y el valor mínimo a 2.5  $\mu\text{UI/ml}$ , aún permanece la incertidumbre de si se cometería un error en tratar mujeres con estos valores y realmente sean eutiroideas. Según las fuentes aun faltan estudios más específicos y confiables para que las organizaciones mundiales tomen la decisión de hacerlo oficial. Lo que sí es cierto es que la función tiroidea está altamente relacionada con la fertilidad femenina, y es necesario hacer un tamizaje a todas las mujeres, manteniendo cifras por debajo de 2.5  $\mu\text{UI/ml}$ , principalmente en aquellas que desean embarazo o que ya están en su primer trimestre de embarazo.



**Referencias:**

1. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Evaluation and Treatment of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Endocrine Practice*, Vol 8 No. 6 November/December 2002
2. Subclinical elevations of thyroid-stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *FertilSteril* Vol. 95, No. 8, June 30, 2011
3. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *FertilSteril* Vol. 94, No. 7, December 2010
4. Inzucchi S.E. Burrow N. Glándula Tiroides y Reproducción. En: Yen, Jaffe, Barbieri. *Endocrinología de la Reproducción: Fisiología, fisiopatología y manejo clínico*. 4ta edición. Capítulo 16. Editorial Médica Panamericana, 2001;pp440-464.
5. Cooper D.S. Greenspan F.S. Ladenson P.W. The Thyroid Gland. En: Greenspan F.S. *Basic and Clinical Endocrinology*. 8<sup>th</sup> edition. Chapter 8. McGraw-Hill, 2004;pp244.
6. Trokoudes KM, Skordis N, Picolos MK. Infertility and thyroid disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006 Aug;18(4):446-51.
7. TSH Level and Pregnancy Loss. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:E44-48
8. Thyroid function after controlled ovarian hyperstimulation in women with and without the hyperstimulation syndrome. *FertilSteril* Vol. 96, No. 1, July 2011