

11204

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

"DR. ISIDRO ESPINOZA DE LOS REYES"

"RELACION ENTRE NIVELES DE TSH Y RESULTADOS
REPRODUCTIVOS EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV-TE."

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN:

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

P R E S E N T A :

DR. ALEJANDRO BALLESTEROS GARCIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO.
DR. GREGORIO PEREZ PALACIOS

TUTORES:

DR. CARLOS ORTEGA GONZALEZ
DR. J. GERARDO BARROSO VILLA



MEXICO, D. F.

0349511

2005



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.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS. "Por que por la gracia de Dios soy lo que soy y su gracia para conmigo no ha sido en vano" 1ª Corintios 15:10

A mis padres. Por que con su amor y sabiduría han formado a un hombre que aprecia el amor y tiene la paciencia para intentar ser sabio al final de su vida.

A Brenda. Por su compañía, amor y paciencia. Sabes que eres esencial en mi vida y juntos podemos lograr el mundo perfecto que imaginamos y a la fecha hemos construido.

A mis hijas. Andrea y Sofía. Por darme el impulso necesario para lograr las metas que aun me faltan por cumplir.

Al Dr. Gregorio Pérez Palacios. Por su confianza y apoyo.

Al Dr. Ricardo García Cavazos. Por su confianza y ejemplo.

Al Dr. Fernando Gaviño y al Dr. Julio de la Jara por transmitir sus principios éticos y humanísticos.

A todos mis maestros. Por sus consejos y enseñanzas.

A mis compañeros. Por compartir sus conocimientos, su tiempo y su vida.

A las pacientes.

RELACION ENTRE NIVELES DE TSH Y RESULTADOS REPRODUCTIVOS
EN PACIENTES SOMETIDAS A FIV-TE.



DR. RICARDO GARCIA CAVAZOS
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. GREGORIO PÉREZ PALACIOS
PROFESOR TITULAR



DR. CARLOS ORTEGA GONZALEZ
TUTOR



DR. JUAN GERARDO BARROSO VILLA
TUTOR

Índice

Resumen.....	2
Antecedentes.....	4
Planteamiento del problema.....	6
Justificación.....	7
Hipótesis.....	8
Objetivo.....	9
Diseño del estudio.....	10
Metodología.....	11
Criterios de inclusión.....	12
Criterios de no inclusión.....	12
Criterios de exclusión.....	12
Definición de variables.....	13
Resultados.....	14
Conclusiones.....	16
Tablas.....	18
Gráficas.....	21
Bibliografía.....	26

RESUMEN

Antecedentes.- El hipotiroidismo subclínico se define como la concentración sérica de hormona estimulante de tiroides (TSH) por encima de los límites superiores de los rangos de referencia, cuando las concentraciones séricas de tiroxina libre están dentro de los rangos de referencia, excluyendo otras causas de elevación de TSH en el suero. El hipotiroidismo se ha asociado con disfunción ovulatoria, infertilidad y con alteraciones en el desarrollo fetal. Recientemente la Academia Nacional de Bioquímica Clínica (NACB) recomendó que los niveles ideales de TSH permanecieran por debajo de 2.5mU/L.

Objetivo.- Evaluar la tasa de fertilización, embarazo y aborto en mujeres sometidas a fertilización *in Vitro* con transferencia de embriones (FIV-TE) en relación con los niveles de TSH.

Tipo de estudio.- Casos y controles.

Material y Métodos.- Se evaluaron 68 pacientes sometidas a FIV-TE en el Instituto Nacional de Perinatología entre enero y diciembre del año 2004. Se incluyeron a mujeres entre 20 y 35 años de edad con niveles de TSH entre 0.1 y 5mU/L. Pacientes con endometriosis III ó IV y factor masculino fueron excluidas del estudio. Las pacientes fueron divididas de acuerdo con los niveles de TSH en dos grupos: a) mujeres con niveles de TSH entre 2.5 y 5mU/L, grupo b) mujeres con niveles de TSH menores de 2.5mU/L y se valoró la tasa de fertilización, aborto y embarazo entre ambos grupos.

Resultados.- El grupo a conformado por 11 pacientes presentó una tasa de fertilización del $73.9\% \pm 25$, el grupo b de 57 pacientes presentó una tasa de fertilización del $89.1\% \pm 23$. La tasa de embarazo fue de 27% y 24% respectivamente, presentándose un aborto en el grupo a y dos en el grupo b. En este estudio encontramos que las pacientes con niveles de TSH mayores a 2.5mU/L presentan una menor tasa de fertilización, la frecuencia de aborto se ve duplicada y la tasa de embarazo es similar entre ambos grupos.

Conclusiones.- Nuestros resultados indican una probable afectación del ovocito prefertilización y del embrión postransferencia secundarios a los niveles de TSH elevados. Sugiriendo que el nivel ideal de esta hormona en las pacientes embarazadas y con infertilidad sometidas a FIV-TE deberá ser menor a 2.5mU/L.

ANTECEDENTES

El hipotiroidismo subclínico (HS) se define como la concentración sérica de hormona estimulante de tiroides (TSH) por encima de los límites superiores de los rangos de referencia, cuando las concentraciones séricas de tiroxina libre (T4L) están dentro de parámetros normales, excluyendo otras causas de elevación de TSH en suero. (1) El hipotiroidismo es causa de disminución en la fertilidad femenina, se asocia con alteraciones menstruales, anovulación y esterilidad, interfiriendo con la secreción normal de gonadotropinas y directamente sobre la esteroidogénesis ovárica. Además, cuando se encuentran anticuerpos antitiroideos es posible que indique un mayor riesgo de aborto espontáneo, (2) tal vez debido a un defecto subyacente de los linfocitos T, que en esencia determina una intolerancia a los antígenos fetales extraños.

Las hormonas tiroideas promueven el crecimiento y desarrollo normales, además regulan varias funciones hemostáticas corporales y fetales que incluyen producción de energía y calor.

El hipotiroidismo indica un déficit en las acciones de las hormonas tiroideas, incluyendo la modulación de la calorigénesis y el consumo de oxígeno en la mayoría de los tejidos.

La prevalencia del hipotiroidismo es de 4 a 8% en la población general (3,4) variando entre grupos de edad, sexo y raza. (5) En 20% de las mujeres infértiles, se pueden diagnosticar alteraciones tiroideas con la prueba de estimulación con tirotropina. (6) El tratamiento para mejorar la calidad de vida de

los pacientes con HS permanece controversial. (7) Sin embargo, las mujeres embarazadas o con deseo de embarazo y niveles de TSH por encima de los rangos normales de referencia deben ser tratadas con levotiroxina. (8) El hipotiroidismo se ha asociado con disfunción ovulatoria en un 6.3%, con infertilidad de causa desconocida en 4.8% (9) y con alteraciones en el desarrollo fetal. (10) Recientemente la Academia Nacional de Bioquímica Clínica (NACB) recomendó que los niveles ideales de TSH para pacientes embarazadas o con infertilidad permanecieran por debajo de 2.5mU/L. (11) Sin embargo, no existe un estudio clínico controlado que demuestre un beneficio con el inicio del tratamiento del hipotiroidismo subclínico en las mujeres con niveles de TSH entre 2.5 y 5mU/L.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

A la fecha no existen estudios clínicos aleatorizados que respondan a los siguientes planteamientos: ¿Los niveles de TSH menores de 2.5mU/L mejoran las tasas de fertilización y embarazo en mujeres infértiles sometidas a FIV-TE en comparación con aquellas pacientes que presentan niveles de TSH entre 2.5 y 5mU/L?

¿Se deberá iniciar tratamiento médico a las mujeres con problemas de infertilidad con niveles de TSH superiores a 2.5mU/L? Estas son preguntas que debido a la falta de estudios clínicos aleatorizados no pueden ser contestadas en este momento.

JUSTIFICACIÓN

A la fecha no existe un acuerdo internacional para el inicio de tratamiento en pacientes con hipotiroidismo subclínico. (12,13) Sin embargo, en mujeres con infertilidad o embarazadas se sugiere el inicio de tratamiento en aquellas con niveles de TSH entre 4.5 y 10mU/L. (7,13,14) Con este estudio se pretende evaluar el estado tiroideo de las pacientes infértiles sometidas a FIV-TE, siguiendo la recomendación de la NACB que sugiere niveles de TSH menores a 2.5mU/L para mujeres con infertilidad y embarazo, (11) se tomará como punto de corte este valor y se compararán las diferencias entre ambos grupos.

HIPÓTESIS

Las hormonas tiroideas promueven el crecimiento y desarrollo normales, además regulan varias funciones hemostáticas corporales y fetales que incluyen producción de energía y calor.

Las concentraciones de TSH mayores de 2.5mU/L indican una alteración tiroidea leve, la cual puede afectar la función reproductiva y el desarrollo del embrión. Por lo tanto, las mujeres con niveles de TSH mayores de 2.5mU/L pueden presentar alteraciones en la calidad del ovocito capturado y por consiguiente en la tasa de fertilización y de aborto cuando se someten a las técnicas de FIV-TE.

OBJETIVO.

Evaluar la tasa de embarazo, fertilización y aborto en mujeres sometidas a técnicas de FIV-TE con infertilidad primaria o secundaria con niveles de TSH entre 2.5 y 5mU/L y compararla con aquellas pacientes sometidas a técnicas de FIV-TE con niveles de TSH menores a 2.5mU/L.

Tipo de estudio

Estudio retrospectivo de casos y controles, descriptivo y observacional.

MATERIAL Y METODOS

Población de estudio

Se revisaron 123 expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Perinatología sometidas a FIV-TE entre enero y diciembre del año 2004. Las pacientes mayores de 35 años, las que presentaban endometriosis grado III ó IV y/o factor masculino alterado fueron excluidas del estudio. Se analizaron 68 pacientes con edades entre 20 y 35 años, con factor tuboperitoneal alterado y niveles de TSH entre 0.1 y 5mU/L. Las pacientes fueron divididas en dos grupos: a) niveles de TSH entre 2.5 y 5mU/L y b) niveles de TSH menores de 2.5mU/L. Se correlacionaron los niveles de TSH con el número de ovocitos capturados, número de ovocitos en metafase I y metafase II (ovocitos maduros), con los niveles basales de FSH y con el índice de masa corporal (IMC) de las pacientes. Además, se valoró la tasa de fertilización, aborto y embarazo entre ambos grupos.

Se calcularon los promedios y desviación estándar para las variables clínicas de edad, peso, talla, IMC, tasa de fertilización, embriones capturados, ovocitos maduros y embriones con dos pronúcleos así como para las variables hormonales LH, FSH, E₂, TSH, T3T y T4L.

Criterios de inclusión: pacientes que acudieron al servicio de reproducción asistida por infertilidad de causa desconocida o factor tuboperitoneal alterado, con edad entre 20 y 35 años, con niveles de TSH entre 0.1 y 5mU/L, sin tratamiento hormonal actual y que hayan sido sometidas a FIV-TE entre enero y diciembre del 2004

Criterios de no inclusión: Pacientes mayores de 35 años con tratamiento hormonal, endometriosis grado III y IV, esterilidad por factor masculino o hiperprolactinemia de origen tumoral.

Criterios de exclusión: Pacientes que no contaron con expediente completo o valores hormonales de mas de un año de diferencia a la fecha de FIV-TE.

Toma de muestras hormonales

Las muestras sanguíneas para los valores hormonales basales fueron tomadas en ayuno entre las 8:00 y 10:00hrs de los días 3 al 5 del ciclo menstrual con el kit de diagnóstico comercial disponible en el instituto, para cada una de las hormonas correspondientes (DPC, Los Angeles, CA.) Todos los valores fueron recientes, con no mas de seis meses de diferencia al procedimiento de FIV-TE.

Se solicitaron niveles basales de hormona luteinizante (LH), hormona foliculo estimulante (FSH), estradiol (E_2), triiodotironina total (T3t), T4L y TSH.

Definición de variables.

Edad.- Calculada en años.

Peso.- Fuerza ejercida sobre un cuerpo por la atracción gravitacional de la tierra, expresada en kilogramos.

Talla.- Medida vertical de un individuo en posición erecta. Calculada en metros.

Índice de masa corporal.- Peso sobre talla al cuadrado.

Embarazo.- Evidencia ultrasonográfica de saco gestacional y embrión.

Aborto.- Pérdida de la gestación antes de la semana 20 y/o menos de 500grs.

Tasa de fertilización.- Es el número de ovocitos con dos pronúcleos después de la inseminación dividido por el número de ovocitos inseminados.

Tasa de embarazo.- Número de pacientes entre el número de embarazos clínicos por grupo.

Tasa de Aborto.- Número de embarazos entre el número de abortos por grupo.

RESULTADOS

Se encontraron 11 pacientes en el grupo a y 57 pacientes en el grupo b.

El promedio de edad fue de 32 ± 3.4 años en el grupo a y de 31.4 ± 3.3 años en el grupo b, el peso promedio fue de 62.4 ± 11.2 en el grupo a y de 61.6 ± 8.1 Kg en el grupo b, la talla promedio fue de 1.56 ± 0.07 m en el grupo a y de 1.56 ± 0.05 m en el grupo b y el promedio de IMC fue de 25.1 ± 2.6 Kg/m² en el grupo a y de 25.7 ± 3.9 Kg/m². (tabla 1)

Los niveles de LH fueron en promedio en el grupo a de 2.5 ± 1.0 mUI/mL y de 3.1 ± 2.7 mUI/mL en el grupo b, los niveles de FSH en el grupo a fueron de 4.6 ± 2.0 mUI/mL y en el grupo b de 4.8 ± 2.1 mUI/mL y los niveles de E₂ de 34.7 ± 16.5 pg/mL en el grupo a y 34.6 ± 23.5 pg/mL en el grupo b.

La TSH fue de 2.9 ± 0.3 mU/L en el grupo a y de 1.2 ± 0.5 en el grupo b, la T3t fue de 110.7 ± 46.8 ng/dL en el grupo a y de 132.1 ± 39.8 ng/dL en el grupo b, la T4L fue de 1.3 ± 0.2 ng/dL en el grupo a y 1.4 ± 0.3 ng/dL en el grupo b. (tabla 2)

El promedio de embriones transferidos fue de 3.3 ± 1.6 en el grupo a y de 4 ± 1.1 . (tabla 3)

La tasa de embarazo fue de 27.3% en el grupo a y de 23.6% en el grupo b. En el grupo a se presentó un aborto y en el grupo b dos.

Se encontraron 5 pacientes con hipotiroidismo en tratamiento en los dos grupos, una en el grupo a y cuatro en el grupo b, tres pacientes presentaron embarazo, una en el grupo a y dos en el grupo b, la paciente del grupo a con

niveles de TSH de 3.3mU/L desarrolló un embarazo anembriónico, y una paciente del grupo b presentó un embarazo ectópico.

El número de ovocitos capturados fue en promedio de 11 ± 5 en el grupo a y de 13 ± 7 en el grupo b (figura 1)

En el grupo a las pacientes presentaron una tasa de fertilización similar a las pacientes del grupo b. (73.9 ± 25 contra 89.1 ± 23) (figura 2)

En las pacientes embarazadas de ambos grupos se observó una relación inversamente proporcional entre los niveles de TSH y la tasa de Fertilización (figura 3)

El número promedio de ovocitos maduros logrados fue de 8 ± 3 en el grupo a y de 11 ± 6 en el grupo b (figura 4)

El promedio de embriones con dos pronúcleos fue de 6 ± 4 en el grupo a y de 10 ± 6 en el grupo b (figura 5)

CONCLUSIONES

Nuestros resultados indican una probable afectación del ovocito prefertilización y del embrión postransferencia secundarios a los niveles de TSH elevados y/o a una insipiente disminución de la actividad de las hormonas tiroideas T3 y T4. Sugiriendo que el nivel ideal de esta hormona en las pacientes embarazadas y con infertilidad sometidas a FIV-TE deberá ser menor a 2.5mU/L.

A pesar de no encontrar diferencias significativas entre ambos grupos los valores promedio de ovocitos capturados, ovocitos maduros, embriones con dos pronúcleos y tasa de fertilización siempre indicaron una mejor respuesta en el grupo b.

Por la tendencia observada en la gráfica de tasa de fertilización y niveles de TSH en pacientes embarazadas, (figura 3) se sugiere que ha menor nivel de TSH la tasa de fertilización se incrementa. Sin embargo por el número limitado de pacientes en el grupo a no es posible valorar alguna diferencia significativa. Estos hallazgos son similares a los encontrados por otros autores, (17) en los que se señalan que entre las mujeres que tuvieron al menos un ovocito inseminado, la probabilidad de que tuvieran menos del 50% de sus huevos fertilizados fue significativamente relacionado con niveles mas altos de TSH en un modelo multivariado.

Las hormonas tiroideas promueven el crecimiento y desarrollo normales, además de que regulan varias funciones hemostáticas que incluyen producción de energía y calor.

Este estudio servirá como base para futuros ensayos clínicos controlados en los que con un mayor número de pacientes se pueda demostrar estadísticamente el valor de la TSH en pacientes sometidas a FIV-TE.

Tabla 1. Edad de las 69 pacientes incluidas en el estudio.

	PROMEDIO \pm DS	
	GRUPO A	GRUPO B
Pacientes (#)	11	57
Edad (años)	32 \pm 3.4	31.4 \pm 3.3
Peso (Kg)	62.4 \pm 11.2	61.6 \pm 8.1
Talla (metros)	1.56 \pm 0.07	1.56 \pm 0.05
IMC (Kg/m ²)	25.7 \pm 3.9	25.1 \pm 2.6

Tabla 2. Niveles hormonales basales de las pacientes en ambos grupos.

	PROMEDIO \pm DS	
	GRUPO A	GRUPO B
LH (mUI/mL)	2.5 \pm 1.0	3.1 \pm 2.7
FSH (mUI/mL)	4.6 \pm 2.0	4.8 \pm 2.1
Estradiol (pg/mL)	34.7 \pm 16.5	34.6 \pm 23.5
TSH (mU/L)	2.9 \pm 0.3	1.2 \pm 0.5
T3t (ng/dL)	110 \pm 46.8	132 \pm 39.8
T4L (ng/dL)	1.3 \pm 0.2	1.4 \pm 0.3

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Tabla 3. Comparación de la calidad de los ovocitos y embriones utilizados.

	PROMEDIO \pm DS	
	GRUPO A	GRUPO B
Ovocitos capturados	11.4 \pm 5.2	13.6 \pm 7.2
Ovocitos maduros	8.1 \pm 2.8	11.0 \pm 6.2
Embriones con 2 pronúcleos	6.2 \pm 3.8	10.2 \pm 6.1
Embriones transferidos	3.3 \pm 1.6	3.9 \pm 1.1

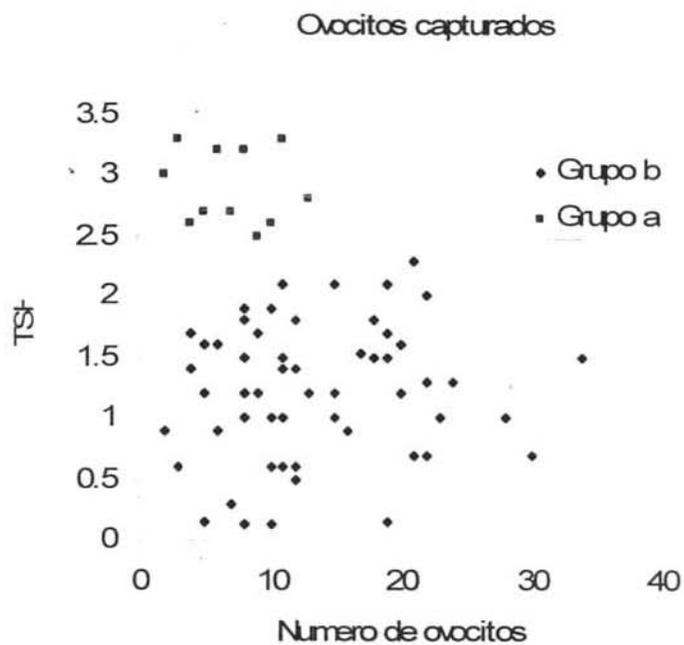


Figura 1. Relación de los ovocitos capturados y los niveles de TSH.

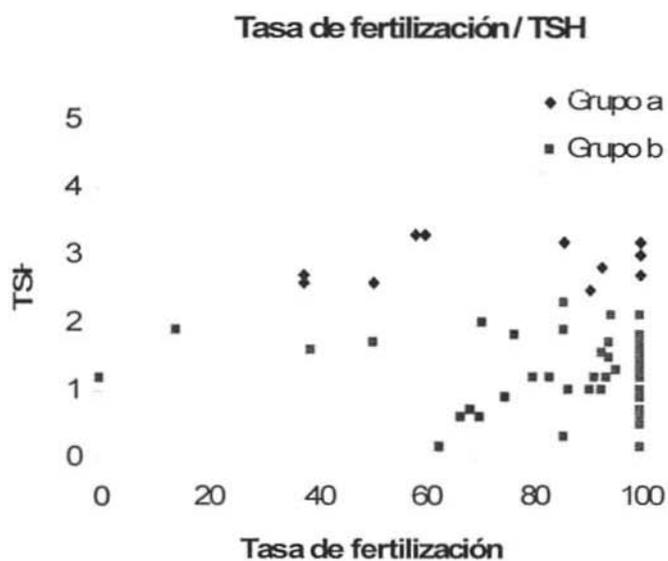


Figura 2. Relación entre los niveles de TSH y la tasa de fertilización.

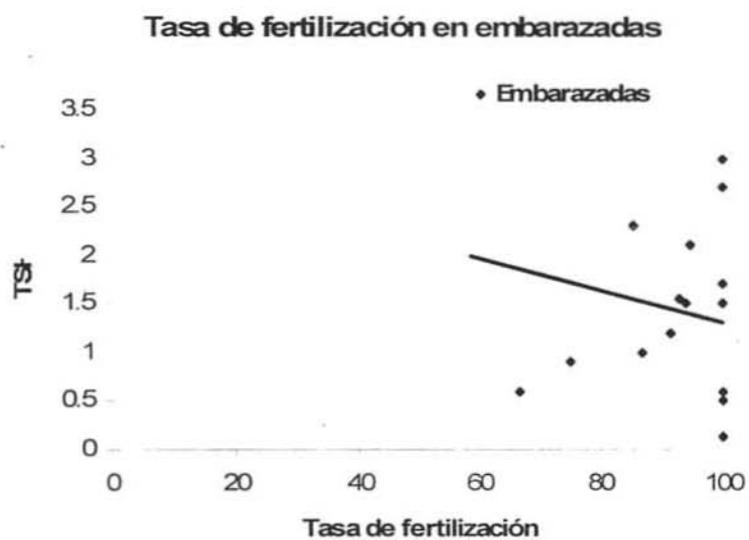


Figura 3. Relación entre niveles de TSH y tasa de fertilización en pacientes embarazadas de ambos grupos.



Figura 5. Relación entre los niveles de TSH y el número de embriones con dos pronúcleos.

REFERENCIAS

1. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA, Gorman C, Cooper RS, Weissman NJ. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228-38.
2. Singh A, Dantas ZN, Stone SC, Asch RH, Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: Biochemical versus clinical pregnancies. *Fertil Steril* 1995;63:277.
3. Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;7:481-93.
4. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor GM, Ridgway EC, The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Int Med* 2000;160:526-34.
5. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. Serum TSH, T₄ and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National health and nutrition examination survey (NHANESIII). *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:489-99.
6. Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod* 1991;6:338-45.
7. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: A summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Int Med* 2004;140:128-41.

8. Col NF, Surk MI, Daniels GH. Subclinical thyroid disease. Clinical applications. JAMA 2004;291:239-43.
9. Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A, Koskinen P, Irjala K, Anttila L. Hypothyroidism among infertile women in Finland. Gynecol Endocrinol 2000;14:127-31.
10. Smit BJ, Kok JH, Vulsma T, Briet JM, Wiersinga WM. Neurologic development of the newborn and young child in relation to maternal thyroid function. Acta Paediatr 2000;89:291-5.
11. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVolsi VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR. Guidelines committee national academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003;13:3-126.
12. Stephens PA. Current Issues in thyroid disease management: Leading experts discuss new JAMA and JCE&M reports during endocrine society audioconference. Endocrine News 2004;april:17-20.
13. Cooper DS. Subclinical thyroid disease: consensus or conundrum? Clin Endocrinol 2004;60:410-12.
14. McDermontt MY, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is a mild thyroid failure and should be treated. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:4584-90.

15. Ross DS, Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:245-64.
16. Glinoeer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997;18:404-33.
17. Cramer DW, Sluss PM, Powers RD, McShane P, Ginsburg ES, Horstein MD, Vitonis AF, Barbieri RL. Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: Is there a link between fertilization and thyroid function? *J Assist Reprod Genet* 2003;20:210-5.