



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

Instituto Nacional de Perinatología

Isidro Espinosa de los Reyes

Efecto de disminuir el límite de TSH sobre la prevalencia
de hipotiroidismo subclínico en mujeres mexicanas con
infertilidad

Tesis

Que para obtener el título de especialista en:

Biología de la Reproducción Humana

PRESENTA

Catherine Andrea González Miranda

DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

Director de Tesis



MÉXICO, D. F. 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

A mis padres por todo su amor y apoyo incondicional

A mi hijo Antonio Zárate González por toda la felicidad que me ha dado

A mi Esposo Néstor Alejandro Zárate Díaz por su amor

A mis hermanos Gelber Antonio, Carlos Andrés, Gabriel Alonso y Grace Angélica por su apoyo y
confianza

A las pacientes porque gracias a ellas pude aprender

A mis maestros por todas las enseñanzas que recibí

ÍNDICE

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN	8
MARCO TEÓRICO	10
Definición	10
Epidemiología	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	20

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS	21
HIPÓTESIS	21
MATERIALES Y MÉTODOS	21
METODOLOGÍA	22

CAPÍTULO 3

RESULTADOS	25
------------	----

CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES	32

CAPÍTULO 5

BIBLIOGRAFÍA	33
--------------	----

RESUMEN

Objetivo: Conocer la prevalencia del hipotiroidismo subclínico (HSC) en mujeres mexicanas con infertilidad utilizando el punto de corte de TSH ≥ 2.5 mU/L en comparación con el límite de TSH ≥ 4.0 mU/L

Diseño: Estudio Transversal

Participantes: Mujeres que asistieron por primera vez a la clínica de infertilidad en el Instituto Nacional de Perinatología durante el periodo de Enero a Diciembre de 2010.

Intervenciones: Comparación de la prevalencia de HSC en mujeres con infertilidad utilizando dos puntos de corte.

Mediciones: Prevalencia de HSC utilizando el punto de corte para TSH de ≥ 2.5 mu/L Vs ≥ 4.0 mu/L.

Resultados: Se incluyeron 200 mujeres, el porcentaje de mujeres con infertilidad primaria y secundaria fue 70% y 30% respectivamente. La edad promedio fue 31.3 ± 3.9 , el índice de masa corporal promedio fue 25.7 ± 3.6 . El promedio y desviación estándar del perfil tiroideo fueron; TSH: 2.49 ± 1.6 mU/L, T3 total: 126 ± 25.7 ng/dL y T4 libre 1.15 ± 0.17 ng/dL. La prevalencia de HSC utilizando el punto de corte de TSH ≥ 2.5 mU/L fue significativamente mayor Vs. TSH ≥ 4.0 mU/L (31% Vs. 15.5%) $p=0.0001$.

CONCLUSIONES: Utilizar el punto de corte de TSH ≥ 2.5 mU/L incrementa dos veces la prevalencia de HSC en mujeres mexicanas con infertilidad. Se requieren

estudios clínicos prospectivos para evaluar las implicaciones terapéuticas de utilizar dicho criterio para el diagnóstico de HSC en mujeres mexicanas con infertilidad.

Palabras clave: Hipotiroidismo subclínico, TSH, infertilidad.

ABSTRACT

Objective: To know the prevalence of subclinical hypothyroidism (SCH) among infertile Mexican women using a cutoff of TSH ≥ 2.5 mU/L in comparison with TSH limit ≥ 4.0 mU/L

Design: Cross-sectional study

Participants: Women who attended for the first time at the infertility clinic of the National Institute of Perinatology from January to December 2010.

Comparación de la prevalencia de SCH en mujeres con infertilidad utilizando dos puntos de corte.

Interventions: Comparison the prevalence of SCH for infertile Mexican women using two cutoffs.

Measurements: SCH using the cutoff of TSH ≥ 2.5 mU/L versus TSH ≥ 4.0 mU/L.

Result: 200 women were included; the percentage of women with primary and secondary infertility was 70% and 30% respectively. The characteristics of study population expressed as mean and standard deviation were: age 31.3 ± 3.9 years, body mass index 25.7 ± 3.6 Kg/m², TSH: 2.49 ± 1.6 mU/L, total T3: 126 ± 25.7 ng/dL and free T4 1.15 ± 0.17 ng /dL. Prevalence of SCH, using TSH cutoff ≥ 2.5 mU/L, was significantly higher than SCH using TSH ≥ 4.0 mU/L (31% vs. 15.5%) $p = 0.0001$.

Conclusions: Using the Cutoff of TSH ≥ 2.5 mU / L increases two times the prevalence SCH for infertile Mexican women. Therefore, prospective clinical trials

are needed to evaluate the therapeutic implications of using TSH cutoff for HSC diagnosis.

Keywords: Subclinical Hypothyroidism, TSH, Infertility

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

La función normal de la tiroides es importante para mantener la reproducción normal. Los cambios en las globulinas transportadoras de las hormonas sexuales (SHBG) y los esteroides sexuales son una constante asociada con el hipotiroidismo.¹ Existe evidencia que el hipotiroidismo produce grados variables de disfunción gonadal tanto en hombres como en mujeres.² El hipotiroidismo se ha relacionado con mayores tasas de aborto espontáneo, parto prematuro y/o bajo peso al nacer, sufrimiento fetal durante el trabajo de parto, hipertensión gestacional y desprendimiento prematuro de la placenta.¹

La asociación de hipotiroidismo subclínico (HSC) e infertilidad ha sido mostrada en algunos estudios.^{1,2,3} Sin embargo existe controversia en la definición del rango de referencia normal de hormona estimulante de tiroides (TSH por sus siglas en inglés) en el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.³ Los rangos de referencia aceptados previamente no son válidos por el desarrollo actual de técnicas de laboratorio altamente sensibles para la medición de TSH y las poblaciones de referencia que anteriormente se consideraban normales estaban alteradas por personas con diferente grado de afección en la tiroides que incrementa los niveles de TSH en dichos estudios.³ La Academia Nacional de Bioquímica Clínica de los Estados Unidos de América, Asociación Americana de Tiroides y Sociedad Americana de Endocrinología, indican que más del 95% de los individuos normales tienen niveles de TSH por debajo de 2.5mU/L.^{3,4} Los valores más altos

son los valores extremos, la mayoría de los cuales tienen una tiroiditis de Hashimoto u otras causas que elevan la TSH.³ El reconocimiento y establecimiento de un rango más preciso para la TSH tiene importantes implicaciones tanto para la detección y el tratamiento de enfermedades tiroideas en general y enfermedades tiroideas subclínicas en particular.³

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

Se denomina HSC a la TSH elevada por encima del límite superior que se ha establecido y concentraciones normales de tiroxina libre (T₄ libre).⁵ Recientemente se ha considerado al HSC como un factor de riesgo importante para el desarrollo de disfunción tiroidea y manifestaciones clínicas principalmente cardiovasculares, cognitivas y trastornos psiquiátricos.⁶ Se ha considerado que el HSC es la etiología de numerosos aspectos que dificultan la reproducción: altera la ovulación, fertilización e implantación y aborto.⁷ En mujeres embarazadas HSC sin diagnosticar afecta el neurodesarrollo.⁸ Es evidente que el diagnóstico de HSC depende fundamentalmente de la definición de la concentración sérica superior normal de TSH.

La Sociedad Americana de Tiroides, Sociedad de Endocrinología, Sociedad Americana de Endocrinología Clínica convocó un panel de expertos, en 2002 para revisar el rango de referencia de TSH para el diagnóstico de HSC.⁶ Este grupo definió los valores de referencia para considerar una TSH dentro de límites normales de 0.45 a 4.5mU/L.⁶ Las sociedades no estaban completamente de acuerdo con la conclusión de los expertos⁹ por lo cual fue tema de refutación¹⁰ y comentarios.^{11,12} La recomendación posterior a esta reunión de expertos fue realizar un estudio en una población aparentemente normal para reportar los límites de normalidad para la TSH. Wartofsky y colaboradores³ en una revisión

de la literatura, reportaron que los rangos de referencia se obtuvieron a partir de estudios transversales que se realizaron en la población sin excluir a personas con enfermedad subyacente, por lo cual la TSH ha variado desde 0.5 hasta 7.0mU/L. En efecto el primer reporte de los niveles de TSH deja el límite superior en 10mU/L. En la última década se ha reducido de 0.5-5.5 mU/L, lo que refleja la media de todas las muestras. La distribución de Gauss pone la media de dicha población en 3 mU/L. Esto es inconsistente con los datos publicados recientemente que indican una media para la población de 1.5mU/L.¹³ La discrepancia surge porque el intervalo del valor de referencia para la TSH es una curva sesgada con una cola hacia los valores más altos de TSH y no es una forma de una curva típica de una distribución de Gauss.³ Así para crear una curva de distribución normal de los valores, el intervalo de referencia para los valores de TSH se calcula mediante transformación logarítmica de los valores aritméticos de TSH.³ Las razones posibles para este sesgo, principalmente se relaciona con la inclusión de personas con factores subyacentes que alteran los resultados. Un tema relacionado con la posibilidad de iniciar levotiroxina en pacientes con valores de TSH entre 4 y 10 mU/L es la tendencia a la progresión de hipotiroidismo manifiesto.³ Se han realizado estudios longitudinales donde reportan una velocidad de progresión de HSC a hipotiroidismo manifiesto de aproximadamente 5% al año.^{25,26} Esta progresión puede ser debida al efecto citotóxico continuo que ejercen los anticuerpos contra las peroxidases (anti-TPOAb) sobre las células foliculares de la tiroides que conduce a muerte celular y fibrosis.^{14,15} Algunas de las causas de elevación de la TSH pueden ser temporal, esporádica o transitoria. La fuerte correlación entre elevaciones de TSH y la

positividad de los anti-TPOAb, es irrefutable. Wartofsky y colaboradores³ recomiendan no iniciar terapia con levotiroxina posterior a una sola medición de TSH elevada, se recomienda repetir la TSH 4-6 semanas después, junto con la medición de anti-TPOAb. Estudios longitudinales informaron que una TSH superior a 2.5mU/L es predictivo de evolución a hipotiroidismo manifiesto.¹⁶ La reversión de los niveles elevados de TSH a un nivel normal han variado en un 5%¹⁴ al parecer debido a causas no tiroideas que se enumeran el cuadro 1, y hasta un 40-50% que muestran algunos estudios europeos.^{15,17,18} Algunos autores^{19,20} consideran la normalización de TSH cuando baja a menos de 5mU/L, mientras que Wartofsky y colaboradores³ consideran los niveles entre 3 y 5mU/L aún elevados. Algunas elevaciones transitorias pueden indicar que está por desarrollarse una insuficiencia tiroidea verdadera. En una población diabética seguida longitudinalmente, Warren y colaboradores²¹ encontraron que el nivel basal de TSH fue el mejor predictor a futuro de disfunción tiroidea, más que los anticuerpos tiroideos. Ellos encontraron que la TSH mayor a 1.53mU/L predice la disfunción tiroidea, mientras que 293 personas con niveles de TSH menores a 1.53mU/L no presentaron disfunción tiroidea.²¹

Cuando los datos de las personas con anti TPOAb positivos, antecedente familiar de enfermedad tiroidea autoinmune son excluidos de una cohorte, el rango de referencia normal de la TSH es de 0.4-2.5 mU/L.^{22,13} La Sociedad Americana de Endocrinólogos Clínicos propone la referencia de TSH de 0.3-3.0 mU/L.²³

Existen diferencias étnicas que deben ser consideradas cuando se establecen los llamados valores normales. Hollowel y colaboradores,²⁴ analizaron los datos de la

encuesta nacional de salud y nutrición (NHANES), se evaluaron 13,444 personas caucásicas en donde se sesgó el extremo superior de la curva de TSH debido a que hay mayor frecuencia de enfermedad tiroidea autoinmune en los blancos (12.3%) que en la raza negra (4,3%). En efecto, el nivel medio de TSH en afroamericanos fue de 1.18mU/L, en contraste con la media en caucásicos de 1.4mU/L. La encuesta del NHANES concluyó que la edad y las diferencias étnicas no tienen un efecto significativo sobre los niveles de TSH como para requerir ajustes en los rangos de referencia propuestos.^{21,22} Sin embargo, cuando las personas con anti TPOAb positivos y con historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune son excluidos, el intervalo de referencia normal es mucho más estricto, es decir, de 0.4-2.0 mU/L, y este rango de referencia puede ser aplicable a los afroamericanos.^{22,24} La necesidad de reforzar los valores de referencia para la TSH ha llevado a la Academia Nacional de Bioquímica Clínica (NACB) a reducir el rango de referencia de TSH. Las nuevas directrices de la NACB afirman que el 95% de las personas sanas eutiroideas tienen una TSH sérica entre 0.4-2.5mU/L.¹³ Ellos afirman que una paciente ambulatoria con TSH sérica 2.5mU/L al repetirla a las 3-4 semanas y confirmarla, puede estar en las primeras etapas de insuficiencia tiroidea, especialmente si anti TPOAb es positivo.¹³

Probablemente nunca se tendrá de manera absoluta el valor de corte que diferencie TSH normal de la anormal, pero si el reconocimiento de que la media de los valores normales de TSH es entre 1.18 y 1.4mU/L ²⁴ y que más del 95% de la población tiene un nivel de TSH inferior a 2.5 mU/L.¹³ Por lo tanto, cualquier persona con un valor más alto deben ser evaluados cuidadosamente por

insuficiencia tiroidea. Por lo tanto, Wartofsky y colaboradores³ creen que un nivel de TSH entre 5 y 10 mU/L merece la confirmación, y si se confirma se debe iniciar tratamiento. Se requiere que haya datos más definitivos disponibles para el manejo de las pacientes con TSH entre 2.5 y 5.0mU/L. La evaluación podría incluir antecedentes personales y familiares, niveles de colesterol en suero, anti TPOAb y la decisión en cuanto a la posibilidad de iniciar manejo con levotiroxina se basa más en el arte de la medicina que en la ciencia en este momento.

Cuadro 1 ³ POSIBLES RAZONES POR LO CUAL SE ELEVA LA TSH
Tiroiditis de Hashimoto
Medicamentos (Esteroides, Dopamina, yodo, amiodarona)
Historia Familiar de enfermedad tiroidea
Enfermedad no tiroidea
Fase de recuperación de Tiroiditis Subaguda
Otras enfermedades autoinmunes
Síndrome de resistencia a la TSH
Mutación del Receptor de la TSH
Resistencia a la hormona tiroidea
Tumor hipotalámico productor de TSH

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de HSC en la población adulta de Estado Unidos de América es de 4 a 8.5% sin enfermedad tiroidea conocida.⁶ La prevalencia se incrementa con la edad, en las mujeres mayores de 60 años el HSC está presente hasta en un 60%.⁶ Aproximadamente un 75% de las pacientes que presentan TSH elevada tienen niveles menores de 10mU/L.²⁵ La prevalencia de HSC en la raza negra es 1/3 que en la raza blanca.²⁴ Alrededor del 20% de las personas que toman medicamento para la tiroides tienen HSC.²⁵ De las personas con HSC aproximadamente el 2-5% por año progresaran a hipotiroidismo manifiesto.¹⁴

En 1981 Bohnet y colaboradores²⁶ realizaron pruebas de Hormona liberadora de tirotropina (TRH) en 185 mujeres infértiles con un rango de edad entre 25 y 34 años. Las mujeres infértiles con una respuesta exagerada a la TRH que se reflejaba en la elevación de la TSH (>20mU/L) se diagnosticaron 20 mujeres (11%) con HSC, que fueron consideradas por el autor como un factor para la infertilidad. Cuando fueron tratadas con 50mcg de tiroxina al día, 11 de 20 mujeres normalizaron su producción de progesterona, y 2 mujeres lograron el embarazo.

Gerhard y colaboradores²⁷ reportaron una correlación positiva entre TSH basal, hormona luteinizante (LH) y concentraciones de testosterona en la fase folicular temprana. Estas mujeres con elevación de TSH posterior a la estimulación con TRH, tenían menores tasas de embarazo que las mujeres con TSH dentro de parámetros normales. Shalev y colaboradores²⁸ examinó retrospectivamente la prevalencia de HSC en 444 mujeres con infertilidad, sólo 3 de 444 mujeres (0.2%)

tenían elevación de los niveles de TSH, y las 3 presentaron disfunción ovulatoria.

28

Grassi y colaboradores²⁹ investigaron 129 mujeres con infertilidad y disfunción ovulatoria, infertilidad masculina e idiopática: 6 de las mujeres (4.6%) presentaron niveles de TSH sérica por encima de 4.5mU/L y 5 de estas tenían enfermedad tiroidea autoinmune. La media de la duración de la infertilidad fue significativamente mayor en las pacientes con anomalías tiroideas que en los controles (3.8 Vs 2.6 años; $p=0.005$). Hay que tener en cuenta, que las mujeres con factor tubario o pélvico, incluyendo endometriosis (13.4% de la cohorte original), fueron excluidas, y esto puede explicar la mayor prevalencia de HSC en comparación con otros estudios.

Otro estudio retrospectivo no controlado, llevado a cabo por Arojoki y colaboradores,³⁰ reveló un nivel elevado de TSH en suero en 12 de las 200 mujeres (4%) con infertilidad. En 3 de 12 casos HSC habían sido diagnosticados previamente, pero estaban usando una dosis de T_4 inadecuada.

Krassas y colaboradores,¹ realizaron un estudio prospectivo controlado, en 438 mujeres con diferentes causas de infertilidad, con el objetivo de evaluar la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune y alteraciones de la función tiroidea no diagnosticadas. La TSH fue significativamente mayor en las mujeres con infertilidad en comparación con los controles. Sólo 1 paciente con disfunción ovulatoria y 1 con infertilidad idiopática tenía HSC, produciendo una prevalencia global del 0.5%. Ambos casos tuvieron anticuerpos tiroideos positivos. También

hubo 2 mujeres con hipotiroidismo manifiesto y anticuerpos tiroideos positivos. En 100 mujeres del grupo control la prevalencia fue del 1% , es decir comparable con los datos presentados por Arojoki y colaboradores.³⁰

El impacto del tratamiento para el HSC solo se ha evaluado en 1 estudio prospectivo realizado en mujeres con infertilidad. Raber y colaboradores³¹ investigaron prospectivamente un grupo de 283 mujeres con infertilidad. Todas las mujeres fueron sometidas a test de TRH y el HSC se definió como una respuesta sérica de TSH por encima de 15 mU/L. Las mujeres con diagnóstico de HSC fueron tratadas con T₄ y seguidas en un periodo de 5 años. De estas mujeres un 34% tuvieron HSC, una prevalencia excepcionalmente elevada que refleja un sesgo debido al patrón de referencia específico. Entre las mujeres que quedaron embarazadas durante el seguimiento, más del 25% tenía HSC en el momento de la concepción. Por otra parte algunas de estas mujeres que no alcanzaron nunca una TSH sérica basal menor de 2.5 mU/L o un estímulo de TRH- TSH menor a 20mU/L quedaron embarazadas con menos frecuencia que aquellas que si lo hicieron.³¹ Abalovich y colaboradores³² analizaron retrospectivamente 244 mujeres que consultaron por infertilidad y 155 mujeres sanas con fertilidad. A todas la mujeres se le midieron TSH y Anticuerpos tiroideos y una prueba de TRH se realizó en 71 pacientes para diagnosticar HSC. HSC se diagnóstico en el 14% de las mujeres infértiles y 4% de los controles (p<0.002). Las pacientes con falla ovárica prematura, alteraciones en las salpinges y disfunción ovulatoria presentaron una mayor tasa de HSC que los controles (40, 18 y 15% respectivamente). No hubo una diferencia significativa en la prevalencia de la

infertilidad entre las mujeres con enfermedad tiroidea autoinmune y los controles. Con el tratamiento con T₄ las mujeres con HSC tuvieron una tasa de embarazo del 44%.

Todos los estudios realizados hasta el momento de HSC e infertilidad se resumen en la cuadro 2. Como se muestra en el cuadro 2 el diseño de los estudios difiere, así como la definición de HSC, por lo tanto la comparación directa entre los estudios se ve alterada. Los estudios que valoran la incidencia de hipotiroidismo e infertilidad son escasos.¹ Lo ideal sería evaluar de manera prospectiva la incidencia de infertilidad en mujeres con hipotiroidismo en comparación con un estudio control.

Cramer y colaboradores³³ demostraron recientemente que los niveles de TSH en suero son un importante predictor de fracaso en la fertilización de las mujeres sometidas a Fertilización In Vitro (FIV). Estos datos apoyan la importancia del papel de las hormonas tiroideas en la fisiología de los ovocitos. El tratamiento con T₄ es sencillo y ha mostrado que normaliza los niveles de prolactina, así como la respuesta normal de la LH a la hormona liberadora de gonadotropina, reduce los trastornos menstruales y finalmente aumenta las posibilidades de fertilidad espontánea.³³

Cuadro 2. PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO(HS) EN MUJERES CON INFERTILIDAD				
Autor	Prevalencia de HSC en pacientes	Prevalencia de HSC en controles	HSC fue definido como	Tipo de Estudio
Bohnet ²⁶	11%(20/185)	No controles	Basal TSH>3.0mU/L o	P

			Pico de TSH ^c >15mU/L	
Gerhard ²⁷	43% (80/185)a	No controles	Pico TSH >20mU/L	P
Shalev ²⁸	0.7% (3/444)	No controles	Basal TSH>4.5mU/L	R
Grassi ²⁹	4.6%(6/129)	No controles	Basal TSH>4.5mU/L	P
Arojok ³⁰	1.3%(4/299)	2-3% ^b	Basal TSH>5.5mU/L	R
Poppe ³⁴	0.9% (4/438)	<1%	Basal TSH>4.2mU/L	P
Raber ³¹	34%(96/283)	No controles	Basal TSH>4mU/L	P
Abalovich ³²	13.9%(34/244)	3.9% (6/155)	Basal TSH>4.22mU/L o Pico de TSH ^c >15mU/L	R

P, Prospectivo; R, Retrospectivo

a 1 en 185 pacientes tiene una TSH sérica basal >6 mU/L (0.5%)

b Prevalencia en la población de Finlandia

c Pico sérico de TSH posterior a la estimulación conTRH

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El INPer es un centro de referencia para las parejas con infertilidad. El HSC se ha asociado con disminución de tasas de embarazo en mujeres con infertilidad, así como, con resultados perinatales adversos.

Recientemente se ha propuesto el punto de corte de TSH ≥ 2.5 mU/L como criterio diagnóstico de HSC en la población general y específicamente en mujeres con infertilidad.

En mujeres mexicanas con infertilidad se desconoce la prevalencia de HSC utilizando los criterios propuestos recientemente en comparación con los criterios previos por lo que nos planteamos la siguiente pregunta: ¿Cuál es efecto de disminuir el límite de TSH sobre la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres mexicanas con infertilidad utilizando puntos de corte de TSH ≥ 2.5 vs TSH ≥ 4.0 mU/L?

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad existe controversia sobre cual debe de ser el punto de corte para el diagnóstico de HSC en parejas con infertilidad. Así mismo, algunos estudios han asociado el HSC con incremento en la morbilidad y mortalidad materna y neonatal.

El diagnóstico y tratamiento oportuno de HSC en mujeres con infertilidad, podría incrementar las tasas de embarazos a término con y sin técnicas de reproducción asistida.

CAPÍTULO 2

OBJETIVO GENERAL

Conocer la prevalencia de HSC en mujeres mexicanas con infertilidad utilizando el punto de corte de TSH ≥ 2.5 mU/L en comparación con el punto de corte de TSH ≥ 4.0 mU/L

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS DEL TRABAJO

Utilizando el punto de corte de TSH ≥ 2.5 mU/L se van a diagnosticar más mujeres con hipotiroidismo subclínico en comparación con el punto de corte de TSH ≥ 4.0 mU/L.

MATERIALES Y METODOS

DISEÑO DE ESTUDIO

Tipo de investigación: Observacional

Características del estudio: Retrospectivo, comparativo

Tipo de diseño: Transversal comparativo

METODOLOGÍA

LUGAR Y DURACIÓN

Coordinación de Infertilidad del Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, de 1 de Enero a 31 de Diciembre del 2010.

UNIVERSO

Todos los expedientes clínicos de mujeres atendidas en el INPer con diagnóstico de ingreso de infertilidad del primero de Enero a Diciembre del 2010.

MUESTREO: No probabilístico de casos consecutivos.

Tamaño de la muestra: para encontrar una diferencia mínima del 10% entre la prevalencia de HSC utilizando el punto de corte de TSH ≥ 4.0 mU/L vs TSH ≥ 2.5 mU/L. Con un alfa de 0.05% y beta de 20% se estimó el tamaño de muestra en 199 mujeres.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Mujeres con diagnóstico de ingreso de infertilidad, atendidas por primera vez en el INPer del 1 de enero al 31 de diciembre del 2010.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con expedientes con datos incompletos

VARIABLES DE ESTUDIO Y DEFINICIONES OPERATIVAS

VARIABLES DEPENDIENTES

Variable independiente:

Punto de corte de TSH:

Definición conceptual: medición por quimioluminiscencia de TSH.

Definición operacional: medición por quimioluminiscencia de TSH.

Tipo de variable: Nominal dicotómica.

Nivel de medición: Porcentaje de mujeres con. TSH > 2.5mU/L vs TSH >4.0 mU/L.

Variable dependiente:

Prevalencia de HSC:

Definición conceptual: Proporción de individuos de un grupo o población que presentan una característica o evento determinado en un período o momento determinado

Definición operacional: Se expresa en porcentaje.

Tipo de variable: categórica nominal

Nivel de medición: dicotómica

RECOLECCIÓN DE DATOS

Una vez seleccionado el tema de investigación se solicitó al departamento de estadística del INPER las listas de pacientes con diagnóstico de ingreso y/o egreso de infertilidad ordenadas por mes y año de enero a diciembre del 2010. Se seleccionaron los expedientes de acuerdo a los criterios de inclusión y se realizó una base de datos electrónica en Excel con las siguientes variables: edad, IMC, peso bajo, sobrepeso, peso normal, obesidad, infertilidad primaria, infertilidad secundaria, opsomenorrea, acné, acantosis, ovario poliquístico, hirsutismo, LH, FSH, estradiol, progesterona, prolactina, T₃T, T₄L, TSH, insulina, glucosa y HOMA.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de cada grupo de estudio utilizando medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y medidas de frecuencia y porcentaje para variables cualitativas.

CAPÍTULO 3

RESULTADOS

Se incluyeron 200 mujeres con diagnóstico de ingreso de infertilidad. Las características clínicas de las mujeres con infertilidad expresadas en media y desviación estándar se resumen en el cuadro 3. El porcentaje de mujeres con infertilidad primaria y secundaria fue 70% y 30% respectivamente. La edad promedio fue 31.3 ± 3.9 , el índice de masa corporal promedio fue 25.7 ± 3.6 .

Cuadro 3. Características Clínicas de las Mujeres mexicanas con infertilidad

Característica	N=200
Edad*	31.3 ± 3.9
Índice de masa corporal*	25.7 ± 3.6
Peso bajo (IMC <18.5)	10 (5)
Peso normal (IMC 18.5-24.9)	79 (39.5)
Sobrepeso (IMC 25-29.9)	87 (43.5)
Obesidad (IMC ≥30)	24 (12)
Infertilidad Primaria	140 (70)
Infertilidad Secundaria	60 (30)
Opsomenorrea	35 (17.5)
Acné	10 (5)

Hirsutismo	8 (4)
Acantosis	11 (5.5)
Ovarios poliquísticos	137 (68.5)

* Valores expresados en media y DE

Las características bioquímicas de las mujeres con infertilidad expresadas en media y desviación estándar se resumen en el cuadro 4. El promedio y desviación estándar del perfil tiroideo fueron; TSH: 2.48 ± 1.6 mU/L, T3 total: 126.7 ± 25.7 ng/dL y T4 libre 1.14 ± 0.17 ng/dL.

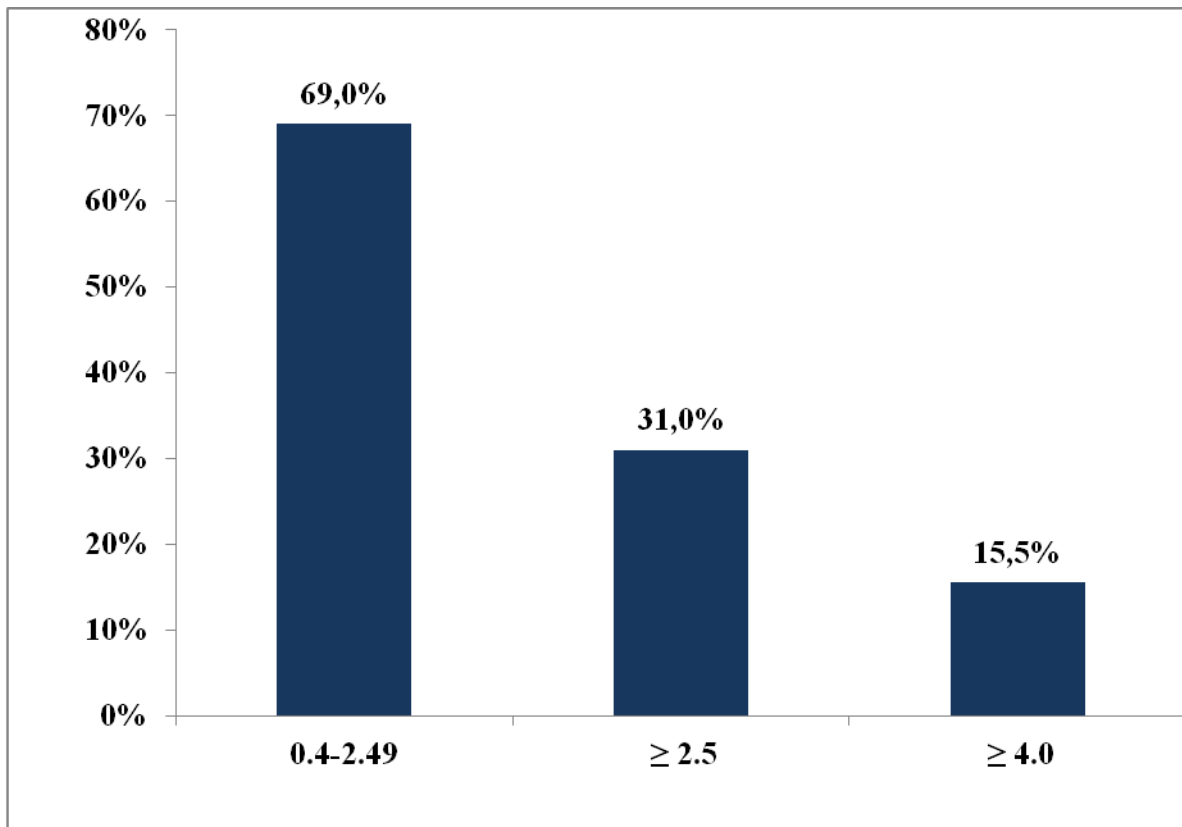
Cuadro 4. Características Bioquímicas de las mujeres mexicanas con infertilidad

Característica	Media y D.E. n= 200
LH	4.3 ± 3.0
FSH	6.2 ± 2.2
Estradiol	55.1 ± 35.5
Prolactina	16.4 ± 13.2
Progesterona	9.07 ± 7.6

T3 Total	126.7 ±25.7
T4 Libre	1.14 ± 0.17
TSH	2.48 ± 1.6
Glucosa (mg/dL)	92.8 ±12.9
Insulina	9.3 ± 7.9
HOMA-IR	2.1 ± 2.1

La prevalencia de HSC en mujeres mexicanas se muestra en la figura 1. La prevalencia de HSC utilizando el punto de corte de TSH ≥ 2.5 mU/L fue significativamente mayor Vs. TSH ≥ 4.0 mU/L (31% Vs. 15.5%) $p=0.0001$.

Figura 1. Prevalencia de HSC en mujeres mexicana utilizando el punto de corte de ≥ 2.5 mU/L Vs ≥ 4.0 mU/L



CAPÍTULO 4

DISCUSIÓN

En el presente estudio reportamos la prevalencia de HSC en mujeres mexicanas utilizando el punto de corte de TSH $\geq 2.5\text{mU/L}$ vs $\geq 4.0\text{mU/L}$.

En nuestro estudio la prevalencia de HSC tomando como punto de corte TSH basal $\geq 4.0\text{mU/L}$ fue del 15.5% similar a los estudios realizados por Bohnet y colaboradores²⁶ que tomaron como punto de corte TSH $> 3.0\text{mU/L}$ con una prevalencia del 11% y Abalovich y colaboradores³² que tomaron como punto de corte $> 4.22\text{mU/L}$ con una prevalencia del 13.9%. Sin embargo al considerar como punto de corte TSH basal $\geq 2.5\text{mU/L}$ la prevalencia se duplico, alcanzando una prevalencia similar a lo reportado por Raber y colaboradores³¹ cuya prevalencia fue del 34% (punto de corte TSH basal $> 4\text{mU/L}$) y Gerhard y colaboradores²⁷ cuya prevalencia fue del 43% (Pico TSH $> 20\text{mU/L}$).

Conocer la prevalencia de HSC en las mujeres con infertilidad con un punto de corte menor al habitual, implica la toma de decisiones en relación al manejo de dichas mujeres. Pocos estudios han evaluado el impacto de disminuir el punto de corte para el diagnostico de HSC y su repercusión en la fertilidad en función de tasas de embarazo, aborto y recién nacidos vivos. Recientemente Rev y colaboradores³⁵ compararon la tasa de embarazo en mujeres tratadas con FIV con TSH de 4.5mU/L (el sugerido por la ATA) vs TSH $> 2.5\text{mU/L}$ (el sugerido por la NACB). Todas las mujeres tenían TSH y prolactina medida con un período menor a 1 año al momento de iniciar la FIV. Incluyeron 1055 mujeres con edad

promedio de 36.7 ± 4.8 años, considerando el punto de corte de $TSH \geq 2.5$ mU/L la prevalencia de HSC fue 24% vs $TSH \geq 4.5$ mU/L con una prevalencia de 5.3%. No encontraron diferencias en las tasas de embarazo clínico (52% Vs 47%), hijo vivo (39% Vs 34%) y las tasas aborto involuntario (13% Vs 13%) al comparar mujeres con $TSH > 2.5$ mU/L vs $TSH < 2.5$ mU/L, respectivamente. Tampoco encontraron diferencias al comparar los puntos de corte de $TSH \geq 4.5$ mU/L vs ≤ 4.5 mU/L, tasas de embarazo clínico (54% Vs 48%), hijo vivo (43% Vs 34%) y las tasas aborto involuntario (9% Vs 13%). Al disminuir el límite de TSH a 2.5 mU/L se incremento casi 5 veces las mujeres con diagnóstico de HSC. Y concluyeron que hasta no tener una evidencia definitiva el debate sobre el límite preconcepcional de TSH continuará.³⁵

Baker y colaboradores³⁶ realizaron un estudio retrospectivo de cohorte donde compararon a las mujeres que iban a empezar FIV con $TSH > 2.5$ mU/L vs $TSH < 2.5$ mU/L y los resultados en el momento del parto. Incluyeron 195 mujeres que iniciaron FIV, de las cuales el 36% tenían $TSH > 2.5$ mU/L. La edad gestacional en el momento del parto fue mayor en las mujeres que iniciaron FIV con $TSH \leq 2.5$ mU/L, en comparación con las que iniciaron FIV con $TSH > 2.5$ mU/L (38.5 Vs 38 semanas de gestación (SDG) para embarazo único, 36 Vs 34.6 SDG para embarazo gemelar, con $p=.012$ para los niveles de TSH. El peso medio al nacer para las mujeres de FIV con $TSH \leq 2.5$ mU/L Vs > 2.5 mU/L fue de (7.33 Vs 6.78 libras para embarazo único, $p=.024$ y 5.36 Vs 4.83 libras para embarazo gemelar, $p=.023$). Se concluyó que los niveles preconcepcionales de $TSH > 2.5$ mU/L está

asociado con bajo peso al nacer y baja edad gestacional en mujeres sometidas a FIV.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio se encuentran: no se excluyeron a las pacientes con historia familiar o personal de enfermedad tiroidea y no se midieron anticuerpos antitiroideos lo cual podría modificar la prevalencia del HSC.

Es importante diagnosticar apropiadamente el HSC para poder dar tratamiento a estas mujeres con el fin de disminuir las tasas de aborto espontáneo, parto prematuro y/o bajo peso al nacer, sufrimiento fetal durante el trabajo de parto, hipertensión gestacional y desprendimiento prematuro de la placenta.¹

Nosotros sugerimos realizar estudios prospectivos en mujeres mexicanas con infertilidad, para poder obtener el intervalo de referencia en nuestra población y estudios clínicos aleatorizados para evaluar el impacto del tratamiento de mujeres con TSH >2.5 y >4 mU/L sobre la tasa de embarazo y aborto en mujeres con infertilidad, así como la determinación sistemática de anticuerpos antitiroideos.

CONCLUSIONES: Utilizar el punto de corte de TSH ≥ 2.5 mU/L incrementa dos veces la prevalencia de HSC en mujeres mexicanas con infertilidad. Se requieren estudios clínicos prospectivos para evaluar las implicaciones terapéuticas de utilizar dicho criterio para el diagnóstico de HSC en mujeres mexicanas con infertilidad.

CAPÍTULO 5

BIBLIOGRAFIA

1. Krassas GE, Poppe K, Glinoeer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010;31:702-755.
2. Krassas GE. Thyroid disease and female reproduction (modern trends). *Fertil Steril* 2000;74:1063–1070
3. Wartofsky L, Dickey RA. The evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5483-5488.
4. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291:228–238
5. Brabant G, Beck-Peccoz1 P, Jarzab B, Laurberg P, Orgiazzi J, Szabolcs I, Weetman AP et al. Is there a need to redefine the upper normal limit of TSH?. *Eur J Endocrinol* 2006;154: 633–637.
6. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004;291: 228–238.
7. Poppe K, Velkenier B, Glinoeer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol* 2007;66:309-21.

8. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999;341:549–55.
9. Gharib H, Tuttle RM, Baskin HJ, Fish LH, Singer PA, McDermott MT. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:581–585
10. Surks MI. Commentary: subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and The Endocrine Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:586–587
11. Ringel MD, Mazzaferri EL. Subclinical thyroid dysfunction: can there be a consensus about the consensus? *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:588–590
12. Pinchera A. Subclinical thyroid disease: to treat or not to treat? *Thyroid* 2005; 15:1–2
13. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3–126.
14. Parle JV, Franklyn JA, Cross KW, Jones SC, Sheppard MC. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*.1991;34:77-83.
15. Huber G, Staub J-J, Meier C, Mitrache C, Guglielmetti M, Huber P, Braverman LE et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical

hypothyroidism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3221–3226.

16. Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:55–68.

17. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: an analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4890–4897.

18. Diez JJ, Iglesias P, Burman KD. Normalization of thyrotropin concentrations in patients with spontaneous clinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4124–4127.

19. Kong WM, Sheikh MH, Lumb PJ, Naoumova RP, Freedman DB, Crook M, et al. A 6-month randomized trial of thyroxine treatment in women with mild subclinical hypothyroidism. *Am J Med* 2002;112:348–354.

20. Meier C, Staub J-J, Roth C-B, Gugliemetti M, Kunz M, Miserez AR. TSH-controlled l-thyroxine therapy reduces cholesterol levels and clinical symptoms in subclinical hypothyroidism: a double blind, placebo-controlled trial (Basel Thyroid Study). *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4860–4866.

21. Warren RE, Perros P, Nyirenda MJ, Frier BM. Serum thyrotropin is a better predictor of future thyroid dysfunction than thyroid autoantibody status in biochemically euthyroid patients with diabetes: implications for screening. *Thyroid* 2004;14:853–857.

22. Demers LM, Spencer CA. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:138–140.
23. Baskin HJ, Cobin RH, Duick DS, Gharib H, Guttler RB, Kaplan MM. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Endocr Pract* 2002;8:457–469.
24. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Gunter EW, Spencer CA, et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489–499
25. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med*.2000;160:526-534.
26. Bohnet HG, Fiedler K, Leidenberger FA. Subclinical hypothyroidism and infertility. *Lancet* 1981; 2:1278
27. Gerhard I, Becker T, Eggert-Kruse W, Klinga K, Runnebaum B. Thyroid and ovarian function in infertile women. *Hum Reprod* 1991;6:338–345.
28. Shalev E, Eliyahu S, Ziv M, Ben-Ami M. Routine thyroid function tests in infertile women: are they necessary?. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:1191–1192
29. Grassi G, Balsamo A, Ansaldi C, Balbo A, Massobrio M, Benedetto C. Thyroid autoimmunity and infertility. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:389–396
30. Arojoki M, Jokimaa V, Juuti A, Koskinen P, Irljala K, Anttila L. N Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:127–131

31. Raber W, Nowotny P, Vytiska-Binstorfer E, Vierhapper H. Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: 5 year follow-up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Hum Reprod* 2003;18:707–714
32. Abalovich M, Mitelberg L, Allami C, Gutierrez S, Alcaraz G, Otero P, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in women with infertility. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:279–283
33. Cramer DW, Sluss PM, Powers RD, McShane P, Ginsburgs ES, Hornstein MD, et al. Serum prolactin and TSH in an in vitro fertilization population: is there a link between fertilization and thyroid function? *J Assist Reprod Genet* 2003;20:210–215.
34. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, et al. Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women. *Thyroid* 2002;12:997–1001
35. Reh A, Grifo J, Danoff A. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level? Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2010;94:2920-2922
36. Baker VL, Rone HM, Pasta DJ, Nelson HP, Gvakharia M, Adamson GD. Correlation of thyroid stimulating hormone (TSH) level with pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194:1668-1674