



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

Caracterización de los cambios en las pruebas de función tiroidea provocada por la hiperestimulación ovárica controlada.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
PRESENTA

DRA. ISABEL YUNUÉN GONZÁLEZ CARRILLO

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 Y ASESOR METODOLÓGICO

MÉXICO D.F. 2016





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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

“Caracterización de los cambios en las pruebas de función tiroidea provocada por la hiperestimulación ovárica controlada”



DR. ENRIQUE ALFONSO GÓMEZ SÁNCHEZ

Director de Educación en Ciencias de la Salud

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ

Profesor Titular del Curso en Especialización en Biología de la Reproducción

Humana

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”



DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ

Director de Tesis

Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes”

AGRADECIMIENTOS

A mis padres y hermanos

A los doctores

A las pacientes

ÍNDICE

Agradecimientos.....3

Resumen.....5

Abstract.....6

Introducción.....8

Material y métodos.....11

Resultados.....16

Discusión.....22

Conclusiones.....25

Referencias.....26

Anexo 1.....29

Caracterización de los cambios en las pruebas de función tiroidea provocada por la hiperestimulación ovárica controlada

RESUMEN

Objetivo. Caracterizar los cambios en la concentración de TSH, T3T, T4L provocados por la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) en un grupo de mujeres mexicanas durante un ciclo de FIV.

Material y Métodos. Estudio de cohorte. Se incluyeron mujeres con infertilidad que iniciaron un ciclo de HOC para FIV. Las variables que se consideraron fueron: dosis total de gonadotropinas utilizadas, concentración de estrógenos el día del disparo. Se comparó la concentración media de TSH, T4L y T3T en día 2, día del disparo y día 14 postransferencia embrionaria y la proporción de mujeres con TSH ≥ 2.5 mUI/mL.

Resultados. Las características basales al ingreso al estudio expresadas como media y desviación estándar fueron: Edad 33.8 ± 3.7 años, peso 62.08 ± 7 kg, Talla: 1.58 ± 0.15 m y años de infertilidad 6.7 ± 3.7 años. La dosis total de gonadotropinas utilizadas fue de 2291 ± 681.36 UI/día, concentración de estrógenos el día del disparo fue de 1520.7 ± 909.7 pg/mL. La concentración de TSH, T4L y T3T en el día 2, día del disparo y 14 días postransferencia fueron TSH 1.56 ± 0.93 , 1.17 ± 0.63 y 2.24 ± 1.11 μ UI/mL; T4L 1.31 ± 0.19 , 1.34 ± 0.24 y 1.30 ± 0.16 ng/dL; T3T 148.36 ± 32.71 , 130.44 ± 26.16 y 122.70 ± 26.81 ng/dL, respectivamente. El día 14 postransferencia hubo un aumento significativo de TSH ($p = 0.01$). Los niveles de T3T disminuyeron significativamente el día del disparo y el día 14 postransferencia ($p = 0.01$).

Conclusiones. La HOC produce un aumento en los valores de TSH en el día 14 postransferencia. En las mujeres que alcanzaron un nivel de TSH mayor de 2.5 μ UI/mL en el día 14 postransferencia y con prueba de embarazo positiva, se debe valorar suplementación con levotiroxina por sus implicaciones clínicas.

Palabras Clave: Hiperestimulación ovárica controlada, FIV, TSH

Characterization of changes in the thyroid function tests caused by the controlled ovarian hyperstimulation

ABSTRACT

Objective. Characterize the changes in the concentration of TSH, T3T T4L caused by the COH in a group of Mexican women during an IVF cycle.

Material and Methods. Cohort Study, longitudinal, prospective. It included women with infertility who initiated a cycle of IVF from September 2014 to February 2015. The variables that were considered were: total dose of gonadotropins used, estrogen concentration at hCG administration. We compared the mean concentration of TSH, T4L and T3T on day 2, day of hGC administration and 14 days after embryo transfer and the proportion of women with TSH \geq 2.5 mUI/mL.

Results. Baseline characteristics of study entry expressed as mean and standard deviation were: age 33.8 \pm 3.7 years, weight 62.08 \pm 7 kg , height: 1.58 m \pm 0.15, years of infertility 6.7 \pm 3.7 years. The total dose of gonadotropin used was 2291 \pm 681.36 IU / day, estrogen concentration on the hGC administration was of 1520.7 \pm 909.7 pg/mL.

The concentration of TSH , FT4 and TT3 on day 2, hGC administration and 14 days post transfer were: TSH 1.56 ± 0.93 , 1.17 ± 0.63 and 2.24 ± 1.11 $\mu\text{UI/mL}$; FT4 1.31 ± 0.19 , 1.34 ± 0.24 and 1.30 ± 0.16 ng/dL ; and T3T 148.36 ± 32.71 , 130.44 ± 26.16 and 122.70 ± 26.81 ng/dL , respectively. On day 14 post transfer there was a significant increase in TSH ($p = 0.01$). TT3 levels decreased significantly on the shot on 14 post transfer ($p = 0.01$).

Conclusions. COH increase TSH values on day 14 post transfer. Women who reached TSH level greater than $2.5 \mu\text{UI / ml}$ on day 14 post transfer and positive pregnancy test, should evaluate supplementation with levothyroxine for its clinical implications.

Keywords: controlled ovarian hyperstimulation, IVF, TSH

INTRODUCCIÓN

La infertilidad es un problema común que afecta a una de cada 6 parejas, afecta al 15-20% de las parejas en edad reproductiva. (1) La hiperestimulación ovárica controlada (HOC) ovárica como parte de las técnicas de reproducción asistida puede afectar la función tiroidea. Se ha propuesto que existe una rápida inducción de los niveles séricos de estradiol, resultando en un exceso de producción de tiroglobulina (TBG, "Thyroxine-binding globulin"). Este incremento de TBG aumenta los sitios de unión circulantes de tiroxina y tiende a reducir las concentraciones de tiroxina libre (T4L), por lo cual induce la producción de TSH por la hipófisis. Además, la TSH y la gonadotropina coriónica humana (hCG) comparten similitudes estructurales, así como en sus receptores, por lo tanto, la hCG tiene efectos tirotrópicos. Las altas concentraciones de hCG durante la HOC se puede asociar con estimulación tiroidea, funcionalmente con concentraciones séricas bajas de TSH y anatómicamente con aumento del volumen tiroideo. (2) La evidencia sugiere que la estimulación ovárica durante la fertilización in vitro aumenta las concentraciones séricas de TSH, pero la asociación con los niveles de tiroxina libre es controversial (3,4,5,6).

En estudios previos, se ha encontrado un aumento de TSH, así como T4 libre y TGB durante la hiperestimulación ovárica controlada, siendo evidente en pacientes con hipotiroidismo preexistente. (3,4,6). En otro estudio, encontraron disminución los niveles de T4 libre, concluyendo que es necesaria mayor investigación para determinar si estos cambios producen alteraciones en los niños con madres que se someten a HOC (5).

El hipotiroidismo subclínico tiene una prevalencia de 4 a 8.5% en la población general y significativamente mayor en pacientes con infertilidad. (7) La relevancia de determinar

alteraciones en el perfil tiroideo durante la fertilización in vitro es importante por la asociación de hipotiroidismo con resultados adversos del embarazo, incluyendo aborto, parto pretérmino, grados de desarrollo disminuidos, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino, anemia, hipertensión gestacional, desprendimiento de placenta y hemorragia postparto. (3,8,9,10)

Algunos autores sugieren iniciar la terapia con levotiroxina al tener una concentración sérica de TSH mayor de 2.5 mUI/L previo al embarazo, además se ha documentado que los requerimientos de levotiroxina se incrementan durante el embarazo, siendo necesario aumentar de 30 a 50% la dosis de levotiroxina, y el valor sérico de TSH debe ser menor a 2.5 mUI/L en el primer trimestre, y menor a 3.0 mUI/L durante el segundo y tercer trimestre (10,11,12, 13). Aunque el momento de inicio o ajuste de levotiroxina durante el ciclo de FIV no ha sido aclarado.

El hipotiroidismo y los anticuerpos antitiroideos pueden estar asociados con cambios en la función tiroidea durante la fertilización in vitro. Además de que los anticuerpos antitiroideos están asociados con mayor riesgo de aborto, se han sugerido 2 posibles explicaciones: un entorno autoinmune desfavorable o reserva funcional reducida.(10,11, 14,15, 16, 17). Algunos estudios han reportando un aumento en el riesgo para aborto con anticuerpos positivos, así como aumento en los niveles de TSH y T4 libre. Estos estudios proveen evidencia para proponer evaluación sistemática de mujeres infértiles para TSH, T4 libre y anticuerpos antitiroideos antes de una técnica de reproducción asistida, así como recomiendan vigilar la función tiroidea durante el embarazo en pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos. (9,18)

Debido a la escasa información en torno a la respuesta tiroidea a un hiperestrogenismo temprano causado por la HOC, limitaciones en el tamaño de muestra de los pocos estudios existentes y la ausencia de estos datos en población latina. Se requieren estudios prospectivos con un tamaño de muestra apropiado que evalúen la función tiroidea durante la HOC para la FIV, para emitir recomendaciones o plantear conclusiones definitivas en nuestra población.

El objetivo principal de este estudio fue caracterizar el efecto de la HOC sobre las concentraciones de TSH, T3T y T4L en el día 2 del ciclo, día del disparo con HGC y día 14 postransferencia, en un grupo de mujeres mexicanas durante un ciclo de FIV. El objetivo secundario fue describir la prevalencia de mujeres con $TSH \geq 2.5$ mUI/mL en el día 2 del ciclo, día del disparo con HGC y día 14 postransferencia del ciclo de FIV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte, longitudinal, prospectivo. Los criterios de inclusión fueron: mujeres con infertilidad que ingresaron a un ciclo de FIV de Septiembre de 2014 a Febrero de 2015, con TSH menor a 2.5 mUI/mL con o sin tratamiento con levotiroxina. Los criterios de exclusión fueron: mujeres con TSH > 2.5 mUI/mL previo al inicio del ciclo de FIV, mujeres con hipertiroidismo. Los criterios de eliminación fueron: mujeres que no asistan a alguna toma de muestra programada y mujeres en quienes se cancele el ciclo de FIV.

Variables de estudio

A) Independiente

1. Hiperestimulación Ovárica Controlada (HOC)

Definición operacional: Administración de gonadotropinas en dosis 225 a 450 UI/día, vía subcutánea del día 2 del ciclo al día del disparo (10 a 12 del ciclo)

Tipo de variable: Nominal

Nivel de Medición: Presente

B) Dependiente

1. Concentración de TSH. *

Definición operacional: Determinación de la concentración de TSH en plasma por quimioluminiscencia (equipo Immulite 2000) en días 2, día del disparo y día 14 postransferencia embrionaria.

Nivel de medición: $\mu\text{UI/mL}$.

Tipo de variable: dicotómica 1) $\text{TSH} \geq 2.5 \mu\text{UI/mL}$, 2) $\text{TSH} < 2.5 \mu\text{UI/mL}$.

2. Concentración de T4L. *

Definición operacional: Determinación de la concentración de TSH en plasma por quimioluminiscencia (equipo Immulite 2000) en días 2, día del disparo y día 14 postransferencia embrionaria.

Nivel de medición: ng/dL .

Tipo de variable: cualitativa continúa.

3. Concentración de T3T. *

Definición operacional: Determinación de la concentración de T3T en suero por quimioluminiscencia (equipo Immulite 2000) en días 2, día del disparo y día 14 postransferencia embrionaria.

Nivel de medición: ng/dL .

Tipo de variable: cualitativa continúa.

C) Confusoras a controlar.

1. Tratamiento con levotiroxina sódica

Definición operacional: Mujeres que al momento de la FIV estén recibiendo tratamiento con levotiroxina sódica en dosis de 25 a 225 mcg/ día, se documentará el dato del expediente y de la hoja de datos de FIV.

Tipo de variable: nominal dicotómica

Nivel de medición: 1. Presente 0. Ausente

Protocolo clínico

Una vez que las parejas terminan su protocolo de estudio de infertilidad, las parejas candidatas a FIV, se citan a una plática informativa 2 semanas previas a iniciar el ciclo de FIV, al final de la plática informativa se les comentará sobre el presente estudio y se solicitara su consentimiento informado. Posteriormente se citan en el día 2 del ciclo para ultrasonido e inicio de HOC, posteriormente se citan a ultrasonido de seguimiento folicular en día 5 de estimulación y a partir de ahí cada 24 a 48 horas de acuerdo a la respuesta de la HOC, hasta el día del disparo que consiste en la administración de Ovidrel 250mcg subcutánea, cuando los folículos miden entre 16 y 20 mm en promedio, 34 a 36 horas posterior al disparo se realiza la captura ovular y 3 días después de la captura ovular se realizar la transferencia embrionaria, 14 días posterior a la transferencia se citan para prueba de embarazo, las pacientes con prueba positiva de embarazo se citan 28 días postransferencia para ultrasonido y corroborar la presencia de saco gestacional.

En cada cita y como parte de la vigilancia habitual de la HOC se realiza determinación de Estradiol, LH, FHS y progesterona, la muestra se toma en el área

de toma de muestras del laboratorio de reproducción asistida (3er piso de hospitalización) y se envían al laboratorio de Endocrinología en el 5to piso donde son procesadas para la determinaciones hormonales antes mencionadas, el sobrante se desecha de acuerdo a las normas institucionales y de acuerdo a la NOM de manejo de residuos biológico infecciosos. Durante el protocolo se almacenara el sobrante de suero y se guardarán en el ultracongelador del laboratorio de endocrinología a -70 grados para la determinación de hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos cada 2 meses al final de cada ciclo de FIV, con el equipo IMMULITE 2000 con técnica de quimioluminiscencia, utilizando los kits específicos para cada hormona. Los datos demográficos y clínicos se tomaran del expediente. Por lo tanto no se tomaran muestras adicionales exclusivas para el protocolo.

Todas las muestras serán manipuladas en áreas destinadas para ello con el debido cuidado por el personal capacitado, tomando en cuenta todas las medidas de seguridad necesarias por el personal participante en el proyecto. Este protocolo se apegará a la Norma Oficial Mexicana NOM-052-SEMARNAT-2005 que establece las características, procedimientos de identificación, clasificación y los listados de los residuos peligrosos; y a la Norma Oficial Mexicana NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002 de protección ambiental, salud ambiental, residuos peligrosos biológicos, clasificación y especificaciones de manejo.

Tipo de muestreo: No aleatorio, de casos consecutivos

Tamaño de la muestra: Se calculó para encontrar una diferencia de medias en la concentración de TSH entre el día 2 y el día 14 postransferencia, considerando una media de 1.5 vs 2.2 con una desviación estándar de 0.94, un poder de 90% y un nivel de confianza del 99%, se requieren 30 mujeres con determinaciones en los días 2 y 14 postransferencia.

Aspectos éticos

De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la participación de los pacientes en este estudio conlleva un tipo de riesgo: Mínimo. Fue aprobado por los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad del Instituto y se solicitó el consentimiento informado a todas las participantes (anexo I).

Análisis estadístico

Se utilizó análisis descriptivo con media y desviación estándar de las concentraciones séricas de TSH, T4L y T3T en el día 2 del ciclo, día del disparo con HGC, día 14 y día 28 postransferencia. Comparación entre los diferentes tiempos con ANOVA de medidas repetidas. Además se calculará la prevalencia de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$p = \frac{\text{número de mujeres con TSH} > 2.5\text{mUI/mL}}{\text{número total de mujeres con TSH en día del disparo}}$$

RESULTADOS

Se incluyeron 47 mujeres que cumplieron los criterios de inclusión. Las características basales al ingreso al estudio expresadas como media y desviación estándar fueron: Edad 33.8 ± 3.7 años, peso 62.08 ± 7 kg, Talla: 1.58 ± 0.15 m y años de infertilidad 6.7 ± 3.7 .

En la tabla 1, se observan las características del ciclo de FIV.

Tabla 1. Características del ciclo de FIV en 47 participantes del estudio

FACTOR	MEDIA +/- DE
FSH basal	10.01 +/- 7.30
LH basal	7.56 +/- 14.00
Estradiol basal	58.37 +/- 56.72
Estradiol del disparo	1520.7 +/- 909.7
Progesterona del disparo	1.26 +/- 0.84
Folículos totales	11.76 +/- 5.89
Folículos mayores de 18mm	4.38 +/- 2.98
ECO endometrial	10.55 +/- 1.50
Ovocitos capturados	6.87 +/- 4.26
Ovocitos fertilizados	5.00 +/- 3.59
Dosis de gonadotropinas	2291.3 +/- 681.37
Día del disparo	11.85 +/- 1.04
Días de estimulación	9.25 +/- 1.15

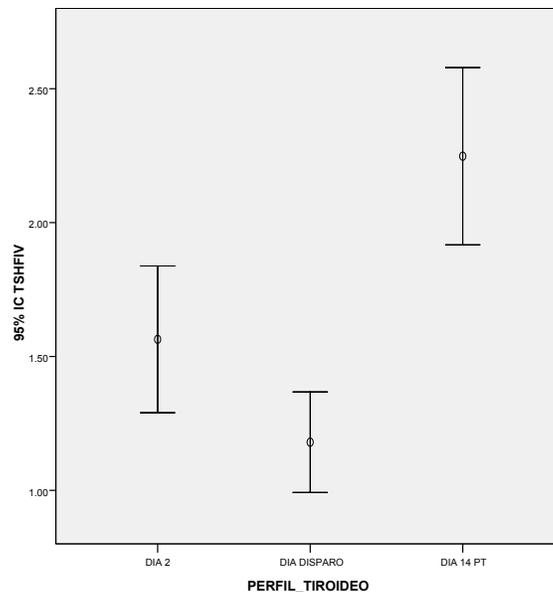
En la tabla 2, se observan los niveles del perfil tiroideo encontrados en el día 2 del ciclo, día del disparo y día 14 postransferencia y la comparación entre los diferentes tiempos con significancia estadística.

Tabla 2. Caracterización del perfil tiroideo durante el ciclo de FIV.

Hormona	Día 2	Día del disparo GCH	P	Día 14 post-transferencia	P
TSH	1.56 +/- 0.93	1.17 +/- 0.63	0.13	2.24 +/- 1.11	0.01
T4L	1.31 +/- 0.19	1.34 +/- 0.24	0.98	1.30 +/- 0.16	0.98
T3T	148.36 +/- 32.71	130.44 +/- 26.16	0.01	122.70 +/- 26.81	0.01

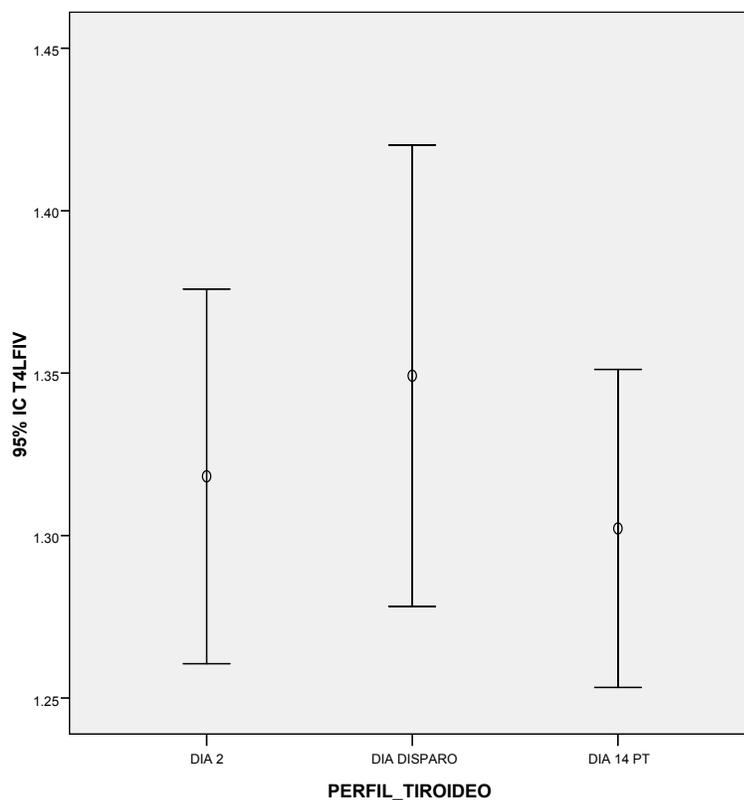
En el gráfico número 1, se observa la media y 2 desviaciones estándar de los valores de TSH en el día 2, día del disparo y día 14 postransferencia, donde se observa que en el día del disparo disminuyen los valores de TSH sin diferencia significativa ($p=0.13$) y aumentan en el día 14 postransferencia significativamente ($p = 0.01$).

Gráfico 1. Valores de TSH durante el ciclo de FIV.



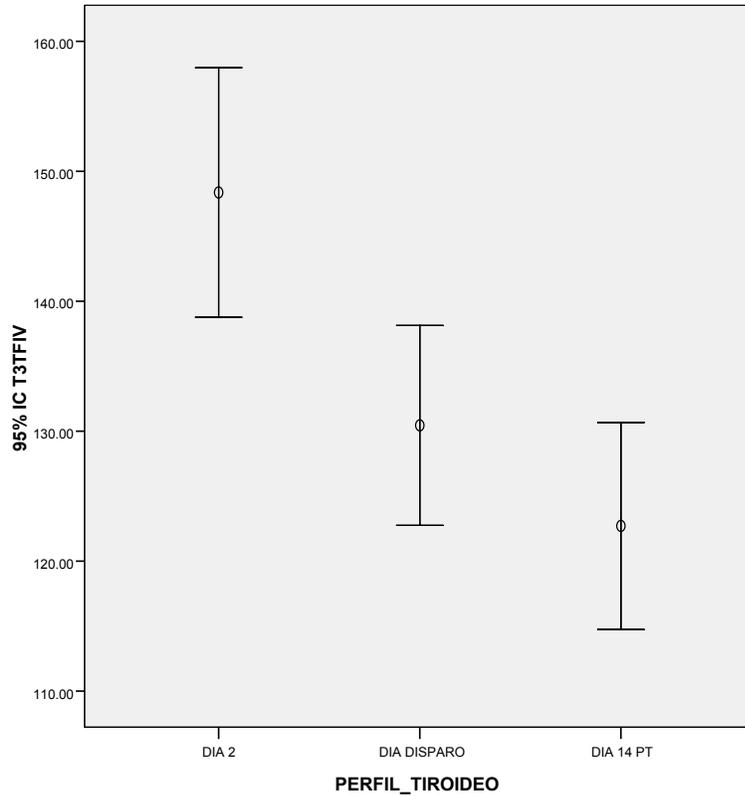
En el gráfico número 2, se observa la media y 2 desviaciones estándar de los valores de T4L en el día 2, día del disparo y día 14 postransferencia, donde se observa que en el día del disparo aumentan los valores de T4L y disminuyen en el día 14 postransferencia, ambas sin diferencia significativa ($p = 0.98$).

Gráfico 2. Valores de T4L durante el ciclo de FIV.



En el gráfico número 3, se observa la media y 2 desviaciones estándar de los valores de T3T en el día 2, día del disparo y día 14 postransferencia, donde se observa que en el día del disparo y en el día 14 postransferencia disminuyen con diferencia significativa ($p = 0.01$).

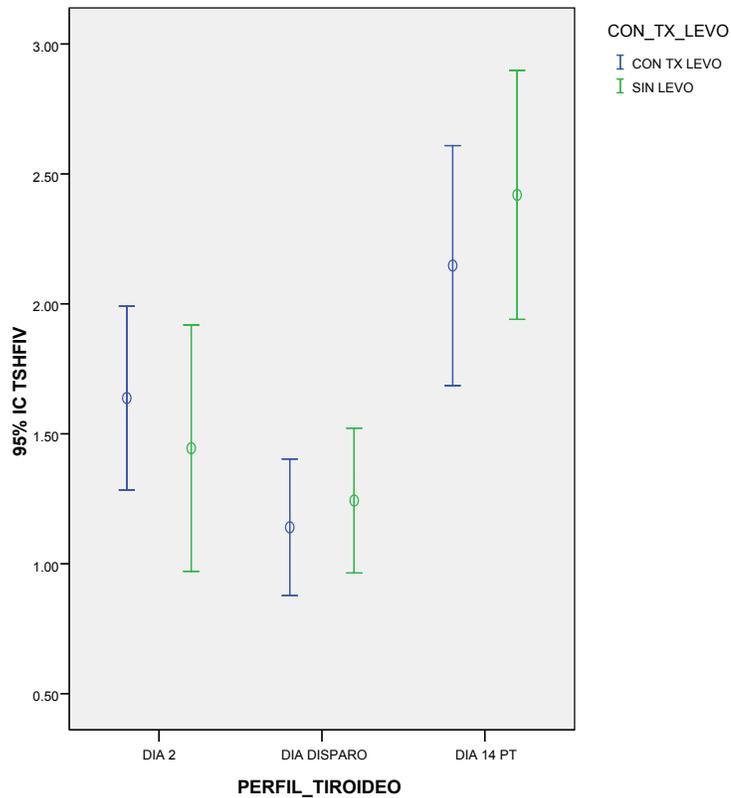
Gráfico 3. Valores de T3T durante el ciclo de FIV.



Se analizaron las mujeres con diagnóstico de hipotiroidismo previo al ciclo de FIV con TSH mayor de 2.5 U/l y tratamiento con levotiroxina, las cuales fueron 29 de 47 (61.7%).

En el gráfico 4, se observan la media y 2 desviaciones estándar de los valores de TSH en pacientes con y sin hipotiroidismo en el día 2, día del disparo y día 14 postransferencia sin diferencia significativa ($p= 0.497, 0.597$ y 0.431 respectivamente).

Gráfico número 4. Valores de TSH durante el ciclo de FIV en pacientes con y sin hipotiroidismo.



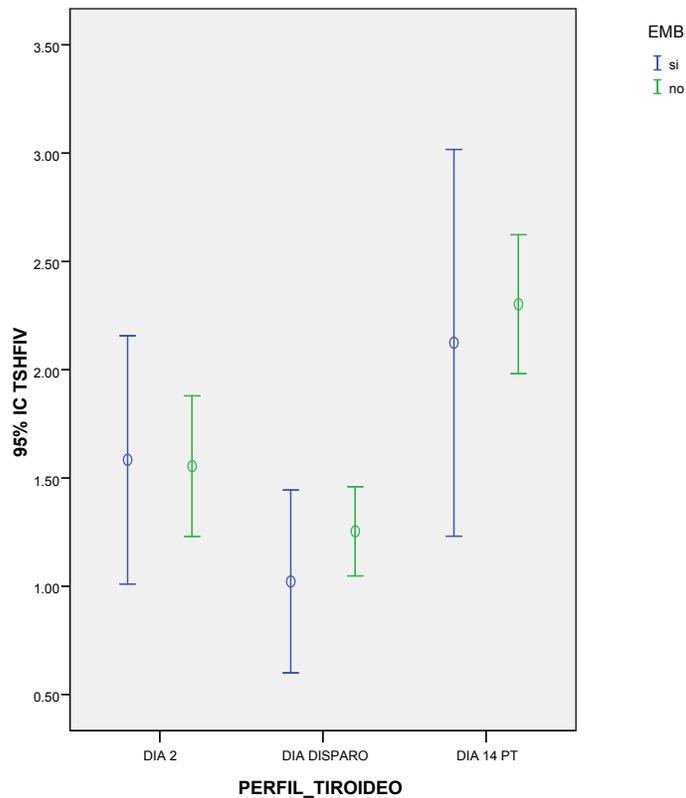
De las 29 mujeres con hipotiroidismo preexistente, 11 presentaron aumento en los niveles de TSH mayor de 2.5 μ UI/mL en el día 14 postransferencia que corresponde al 37.9%, a diferencia de las 17 mujeres sin hipotiroidismo, de las cuales 9 presentaron el aumento que corresponden al 52.9%, sin significancia estadística ($p = 0.36$).

De las 47 mujeres, 15 lograron embarazo (31.9%), de las cuales 2 fueron embarazos bioquímicos que corresponde al 13.3% (2/15), 1 embarazo anembriónico y 3 huevos muertos retenidos que corresponden al 26.6% (4/15), 1 embarazo ectópico que corresponde al 6.6% (1/15), y 8 embarazos normales que corresponden al 53.3% (8/15). De los 8 embarazos normales, 1 mujer ha tenido un parto de término y 7 mujeres

tienen embarazos en curso, de los cuales 3 son embarazos generales que corresponden al 37.5% (3/8).

En el gráfico 5, se observan la media y 2 desviaciones estándar de los valores de TSH en mujeres con y sin embarazo en el día 2, día del disparo y día 14 postransferencia sin diferencia significativa ($p= 0.922, 0.251$ y 0.624 respectivamente), observamos también en el gráfico como el rango de los niveles de TSH es mayor en pacientes con embarazo.

Gráfico número 4. Valores de TSH durante el ciclo de FIV en pacientes con y sin embarazo.



DISCUSIÓN

El objetivo de nuestro estudio fue caracterizar el efecto de la HOC sobre la función tiroidea (concentraciones de TSH, T3T y T4L) en un grupo de mujeres mexicanas candidatas a FIV.

Se ha descrito en la literatura, que el aumento en la secreción de estradiol previo a la ovulación y la captura folicular, provoca un aumento transitorio de TSH y cambios de T4L de grado variable. Es importante caracterizar estos cambios en la función tiroidea porque el hipotiroidismo puede llevar a resultados adversos del embarazo y afectar el desarrollo del feto.

Nosotros encontramos una disminución de los niveles de TSH en el día del disparo y un posterior aumento a los 14 días postransferencia, no hubo cambios significativos en los niveles de T4L y se encontró una disminución significativa de los valores de T3T en el día del disparo así como a los 14 días postransferencia.

En particular Gracia y colaboradores demostraron un aumento significativo tanto de TSH como de T4 libre y de la TBG a 10 días del término de la hiperestimulación ovárica controlada que fue particularmente evidente entre las mujeres con hipotiroidismo preexistente (3). A diferencia de nosotros, que no encontramos diferencia significativa en los valores de TSH en mujeres con hipotiroidismo preexistente.

Por otra parte Poppe et al, después de evaluar 77 mujeres sin enfermedad tiroidea candidatas a técnicas de reproducción asistida, encontró que TSH y T4L aumentaron significativamente sólo 2 semanas después de la transferencia embrionaria sin poder relacionarse con más prevalencia de abortos (4,6).

Reh et al, en contraposición a otros autores, no pudo demostrar una baja reserva tiroidea como resultado del hiperestrogenismo inducido farmacológicamente (2000-3000 pg/ml) el día de la inducción de la ovulación entre el grupo de mujeres con anticuerpos anti tiroideos positivos. Muller et al, por otra parte concluyo que durante un ciclo de HOC las concentraciones séricas de T4L y anticuerpos anti tiroideos disminuyen temporalmente mientras que las de TSH, T4 total, TGB y T3 total aumentan. Tales resultados son de especial interés porque las concentraciones bajas de T4L y altas de TSH en el embarazo se han vinculado a alteraciones del desarrollo cognitivo en los descendientes. Habiendo hasta ahora falta de más investigación para determinar si estos cambios en la TSH y T4L pregestacional producen algún desenlace adverso en los niños de madres tratadas con FIV. (5)

No obstante la falta de un consenso para la búsqueda de patología tiroidea y autoinmunidad en todas las candidatas a tratamiento con técnicas de alta complejidad, la relevancia de determinar alteraciones preexistentes es importante por la asociación entre un hipotiroidismo manifiesto ó subclínico con aborto, parto pretérmino, grados de desarrollo disminuidos, bajo peso al nacer, restricción del crecimiento intrauterino, anemia, hipertensión gestacional, desprendimiento de placenta y hemorragia postparto (3,8,9,10).

A pesar que varias asociaciones internacionales y consensos aconsejan iniciar tratamiento sustitutivo a toda mujer que programe su embarazo y tenga concentraciones de TSH > 2.5 mUI/L; el tiempo exacto de inicio de sustitución o ajuste del tratamiento con levotiroxina durante un ciclo de FIV no ha sido del todo aclarado y caracterizado para poder emitir recomendaciones específicas. También en un

tratamiento FIV, un hipotiroidismo primario preexistente en presencia de anticuerpos anti tiroideos pueden adicionalmente cambiar la reserva tiroidea por un entorno autoinmune desfavorable o por un déficit de yodo reserva concomitante (10,11, 14,15, 16, 17).

En este punto cabe destacar el trabajo de Poppe et al, quien después de evaluar 234 pacientes con autoinmunidad positiva eutiroideas tratadas con HOC encontró riesgo relativo de aborto de 3.77; un aumento más pronunciado de TSH y un aumento menos acentuado de T4L. Este estudio provee la evidencia para discutir si debe evaluarse sistemáticamente la función tiroidea en todas las mujeres infértiles antes de participar en los programas de técnicas de reproducción asistida y de iniciar sustitución antes de demostrarse un embarazo clínico, de la transferencia embrionaria o de la captura folicular. (9,18)

Dentro de las limitaciones del estudio, debemos determinar el efecto verdadero de la HOC en la función tiroidea, comparando mujeres en un ciclo de FIV con mujeres sin terapia de reproducción asistida.

CONCLUSIONES

La hiperestimulación ovárica controlada produce un aumento en los valores de TSH en el día 14 postransferencia. No hay diferencia en los valores de TSH en mujeres con hipotiroidismo preexistente. En las mujeres que alcanzaron un nivel mayor de 2.5 $\mu\text{UI/mL}$ en el día 14 postransferencia y con prueba de embarazo positiva, se debe considera la suplementación con levotiroxina.

REFERENCIAS

- 1.- Bruno Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definición y causas de infertilidad. Rev Colomb Obstet Ginecol. 2003; 54: 227-248.
- 2.- Mintziori G, Goulis D, Toulis KA, Venetis CA, Kolibianakis EM, Tarlatzis BC. Thyroid function during ovarian stimulation: a systematic review. Fertil Steril. 2011; 96(3): 780-785.
- 3.- Gracia CR, Morse CB, Chan G, Schilling S, Prewitt M, Sammel MD, et al. Thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation as part of in vitro fertilization. Fertil Steril. 2012; 97 (3): 585- 591.
- 4.- Poppe K, Glinoeer D, Tournaye H, Schiettecatte J, Haentjens P, Velkeniers B. Thyroid function after assisted reproductive technology in women free of thyroid disease. Fertil Steril. 2005; 83(6): 1753- 1757.
- 5.- Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, De Jong FH, Berghout A. Decrease of free thyroxine levels after controlled ovarian hyperstimulation. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(2): 545-548.
- 6.- Poppe K, Unuane D, D'Haeseleer M, Tournaye H, Schiettecatte J, Haentjens P, et al. Thyroid function after controlled ovarian hyperstimulation in women with and without the hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 2011; 96(1): 241-245.
- 7.- Chung-Hoon K, Jun-Woo A, Sunjung PK, Sung-Hoon K, Hee-Dong C, Brung-Moon K. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in

infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2011; 95(5): 1650- 1654.

8.- American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG practice bulletin. Thyroid disease in pregnancy. *Int J Obstet Gynaecol.* 2002; 79(2): 171-180.

9.- Poppe K, Glonier D, Tournaye H, Devroey P, Van Steirteghem A, Kaufman L, Velkeniers B. Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination?. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003. Vol 88(9). Págs. 4149- 4152.

10.- 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(6): 2543-2565.

11.- Negro R, Mestman JH. Thyroid disease in pregnancy. *Best Practice & Research Clin Endocrinol Metabol.* 2011. Vol 25. Págs. 927-943.

12.- Verga U, Bergamaschi S, Cortelazzi D, Ronzoni S, Marconi AM, Beck-Peccoz B. Adjustment of L-T4 substitutive therapy in pregnant women with subclinical, overt or postablative hypothyroidism. *Clinic Endocrinol.* 2009; 70(5): 798-802.

13.- Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A. Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(9): E44-E48.

14.- Stagnaro-Green A, Glinoeer D. Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage. *Best Practice & Research Endocrinol Metabol.* 2004; 18(2): 167-181.

15.- 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(7): 2587-91.

16.- Muller AF, Verhoeff A, Mantel MJ, Berghout A. Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1999; 71(1): 30-34.

17.- Mintziori G, Goulis DG, Gialamas E, Dosopoulos K, Zouzoulas D, Gitas G, et al. Association of TSH concentrations and thyroid autoimmunity with IVF outcome in women with TSH concentrations within normal adult range. *Gynecol Obstet Invest.* 2014; 77: 84-88.

18.- Poppe K, Glinoeer 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 84(8): 3808-3812.

Anexo 1.

Consentimiento Informado Apartado A

Título del proyecto: Caracterización de los cambios en las pruebas de función tiroidea provocada por la hiperestimulación ovárica controlada.

Investigador Responsable:

Dr. Enrique Reyes Muñoz

Instituto Nacional de Perinatología

Teléfono: 5520-9900 ext.307 ó 299.

Se le está invitando a formar parte de un estudio de investigación sobre el efecto de la hiperestimulación ovárica controlada (inyecciones para hacer crecer los óvulos) que se administran habitualmente durante el ciclo de fertilización in vitro, sobre la cantidad de hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos (sustancias en la sangre). Antes de que decida participar es importante que entienda por qué se está realizando la investigación y lo que involucra. Tómese el tiempo necesario para decidir si desea o no participar y discuta su participación con su familia y su médico, si así lo desea.

Este documento le proporciona información sobre el estudio. Lea esta carta de consentimiento informado con cuidado y haga cualquier pregunta que tenga, de manera de que usted pueda tomar una decisión informada acerca de su participación.

No está obligada a tomar parte de este estudio, y si decide no hacerlo la atención médica que se le proporcionará no se verá afectada de alguna manera. Por otra parte, usted puede retirar su consentimiento de participar en el estudio en cualquier momento, sin que tampoco esto repercuta en la calidad de su atención.

Si después de leer este documento decide participar se le pedirá que firme este consentimiento informado y se le entregará una copia de este formulario.

1.- Información del estudio de investigación.

Este estudio tiene el objetivo de buscar si cambia la cantidad de hormonas tiroideas y anticuerpos antitiroideos en su sangre durante el ciclo de fertilización in vitro y si hay cambios, conocer si estos cambios aumentan o disminuyen la probabilidad de embarazo.

2.- ¿En qué consistirá su participación en el estudio?

Como parte de la vigilancia de la estimulación ovárica, cada que acude a ultrasonido de seguimiento folicular le toman una muestra de sangre (una cucharada sopera) para medición de estradiol, FSH, LH y progesterona. 14 días posteriores a la transferencia de embriones, se toma una muestra de sangre (una cucharada sopera) para realizar prueba de embarazo. Al aceptar participar en este estudio usted autoriza que se utilice el sobrante de 3 muestras, las tomadas en día 2 del ciclo, día del disparo y 14 días postransferencia que se toman como parte del seguimiento folicular y no depende de este estudio. En caso de embarazo, su participación consiste en autorizar la toma de una muestra de 5 ml de sangre (una cucharada sopera) por punción de una vena del brazo en el día 28 posterior a la transferencia que es la fecha en que se confirma el embarazo por ultrasonido, esta sería la única muestra que se toma exclusivamente para el protocolo.

3.- ¿Por qué se me pidió participar en este estudio?

En el presente estudio se está invitando a participar a todas las pacientes que participarán en un ciclo de fertilización in vitro.

4.- ¿Cuántas personas estarán participando en este estudio?

316 participantes.

5.- ¿Quiénes no participarán en el estudio?

Las mujeres con hipertiroidismo, y aquellas mujeres con hipotroidismo mal controlado.

6.- ¿Cuál es mi responsabilidad en el estudio?

Acudir al seguimiento folicular como le serán indicadas y autorizar el uso del sobrante de muestra de sangre que normalmente le toman durante el ciclo de fertilización in vitro. En caso de lograr el embarazo autorizar la toma de una muestra de sangre de 5ml de punción venosa del brazo, cuando acuda al ultrasonido a las dos semanas de la prueba de embarazo positiva en sangre.

7.- ¿Cuánto tiempo durará mi participación en el estudio?

Su participación en el estudio durará desde el momento en que acepte participar en el estudio hasta el término del ciclo de fertilización in vitro, en aquellas que logren el embarazo se terminará cuando lo confirmen el embarazo por ultrasonido.

8.- ¿Qué sucederá cuando el estudio de investigación finalice?

Las muestras de sangre y la encuesta realizada, sólo se utilizarán para fines de investigación de este estudio, o bien para obtener mayor información de problemas relacionados al mismo, pero no se compartirán con otros investigadores ni se utilizarán con otros fines de investigación.

En caso de contarse con el material biológico descrito, la duración máxima de almacenamiento será de 5 años y posteriormente se desechará.

9.- ¿Cuáles son los riesgos generales por participar en este estudio de investigación?

Al ser un estudio en el que no se realizarán intervenciones solo para el protocolo, no existen riesgos específicos por participar, debido a que se trabajara con el sobrante de la muestra que normalmente le toman durante el ciclo de fertilización in vitro.

10.- ¿Cuáles son los riesgos asociados con los procedimientos realizados en este estudio de investigación?

La **punción de una vena de su brazo** para la obtención de las muestras de sangre puede ocasionar dolor, o la formación de un hematoma (morete) en el sitio de punción. Sin embargo es un riesgo derivado del procedimiento de fertilización in vitro, para el estudio solo se tomara el sobrante de la muestra.

11.- ¿Cuáles son los beneficios esperados en esta investigación?

El beneficio general que se pretende obtener del estudio es incrementar el conocimiento sobre las hormonas tiroideas en una mujer con infertilidad que se somete a un ciclo de fertilización in vitro. En dado caso de identificarse alguna alteración en su perfil tiroideo, se canalizará con su médico tratante y al servicio de Endocrinología para iniciar el tratamiento adecuado.

12.- ¿Cuáles será mi beneficio al participar en este estudio?

Usted no obtendrá un beneficio especial por participar en el estudio. Usted se podría beneficiar del estudio en caso de identificarse con alguna alteración de las hormonas tiroideas porque será canalizada para su tratamiento adecuado.

13.- ¿Cuánto me costará este estudio?

Todos los estudios que se lleven a cabo **directamente dirigidos para la investigación**, no tendrán costo para usted. Aunque se le debe aclarar que el Hospital cobrará la atención de su ciclo de fertilización in vitro, parto, días de hospitalización y días de hospitalización de su hijo, de manera semejante a los estándares establecidos de acuerdo a su nivel socioeconómico establecido.

14.- ¿Cómo se mantendrá la confidencialidad de mi identidad?

Las muestras de sangre, serán etiquetadas con un código especial, que no permitirá que terceros las identifiquen como suyas; de esta manera se mantendrá la confidencialidad de la información y de su identidad. Los datos que se tomaran del expediente serán protegidos de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. Capítulo I De los Principios de Protección de Datos Personales, Artículo 6, 7,8 y 9: Y aviso de privacidad institucional

Si tiene cualquier duda sobre el proceso de consentimiento informado o sus derechos como un sujeto en investigación deberá ponerse en contacto con el Dr. Enrique Reyes Muñoz responsable del proyecto al teléfono 5520-9900 ext. 307 ó 299, o con **el Dr. Alejandro Martínez Juárez** Presidente del comité de Ética en investigación del Instituto Nacional de Perinatología, al teléfono 5520-9900 ext. 316

Al firmar este documento usted confirma que

- a) Todas sus preocupaciones y preguntas acerca de este estudio de investigación han sido resueltas a su satisfacción.
- b) Se han discutido con usted las características de su participación en el estudio, así como de los riesgos y beneficios que entraña su participación.
- c) Está de acuerdo en ser parte de este estudio
- d) Está de acuerdo en que se usen sus datos médicos obtenidos
- e) Usted entiende que su participación en este estudio es voluntaria y que está en libertad de retirarse en cualquier momento, sin dar alguna razón y sin que su atención médica o derechos legales se vean afectados
- f) Ha recibido una copia de este documento

Consentimiento informado

Apartado B

Título del proyecto: Caracterización de los cambios en las pruebas de función provocada por la hiperestimulación ovárica controlada.

TEXTO DECLARATORIO

YO _____

(Nombre del participante o de su representante legal)

Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar (en que participe mi representado cuyo nombre aparece abajo) en esta investigación cuyo objetivo, procedimientos, beneficios, y riesgos se especifican en el Apartado A de este documento.

Es de mi conocimiento que los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que, al momento de firmar la presente, no hubiese expresado o que surja durante el desarrollo de la investigación.

Se me ha manifestado que puedo retirar mi consentimiento de participar en cualquier momento sin que ello signifique que la atención médica que se me proporcione, se vea afectada por este hecho.

En el caso que yo decida retirarlo, deberán seguir las siguientes indicaciones:

Se me ha informado que el participar en este estudio no repercutirá en el costo de la atención médica que se me deba brindar y que toda la información que se otorgue sobre mi (su) identidad y participación será confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Para los fines que se estime conveniente, firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos, conservando una copia de a) Consentimiento informado y b) Información proporcionada para obtener mi autorización.

México, D.F. .a _____ de _____ de _____.

NOMBRE

FIRMA

PARTICIPANTE: _____

REPRESENTANTE: _____

INVESTIGADOR: _____

TESTIGO (1): _____

Dirección: _____

Relación que guarda con el participante: _____

TESTIGO (2): _____

Dirección: _____

Relación que guarda con el participante: _____