



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**EVALUACION DE LAS HORMONAS TIROTROPINA, PROLACTINA Y ANTIMULLERIANA EN MUJERES INFERTILES  
HIPOTIROIDEAS TRATADAS CON LEVOTIROXINA SOMETIDAS A FERTILIZACION IN VITRO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**P R E S E N T A**

**Dr. DORIAN YASMANE ELIZONDO GONZALEZ**

**TUTOR: DR. HECTOR SALVADOR GODOY MORALES**

**HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL  
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**

**MEXICO D. F. AGOSTO 2014**



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.

## **INDICE**

<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>1</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>2</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>3</b>
<b>MARCO TEORICO.....</b>	<b>4</b>
<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>6</b>
MEDICIONES HORMONALES.....	6
DEFINICION DE HIPOTIROIDISMO.....	7
DEFINICION DE HIPERPROLACTINEMIA.....	7
ESTADISTICA.....	7
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>8</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>12</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>20</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>21</b>



## JUSTIFICACION

El porcentaje de mujeres sometidas a fertilización In Vitro (FIV) con valores séricos de TSH elevados , se piensa que es más alto que en la población general , aunque los datos reales son desconocidos debido a las diferencias en el diseño de los estudios , la selección de pacientes y las variaciones demográficas .

Se ha encontrado que las mujeres con hipotiroidismo subclínico sin tratamiento , sometidas a Fertilización In Vitro tienen tasas de implantación y de nacidos vivos menores y elevadas tasas de abortos comparadas con mujeres de las mismas características pero con tratamiento con levotiroxina.

El hipotiroidismo también se ha asociado con infertilidad , efectos negativos en el embarazo,complicaciones obstétricas, elevada tasa de aborto , disfuncion ovulatoria , aunque los mecanismos que conducen a esta alteración permanecen poco claros.

La disfunción tiroidea puede afectar la fertilidad en diferentes formas, dando como resultado ciclos anovulatorios , defectos de la fase lútea ,niveles de prolactina (PRL) elevados y desequilibrios en las hormonas sexuales.

La mayoría de los casos de hipotiroidismo tienen una causa inmunitaria y en algunos estudios la prevalencia de autoinmunidad tiroidea en mujeres infértiles se ha visto mayor que en mujeres fértiles del mismo grupo de edad.

Mujeres con anticuerpos antitiroideos pueden tener un riesgo elevado de aborto y complicaciones obstétricas , incluso en pacientes con hipotiroidismo subclínico y pacientes eutiroides .

La causa mas común de hipotiroidismo es la tiroiditis crónica autoinmune , por lo que no se puede excluir que la presencia de anticuerpos antitiroideos pueda estar relacionado con disminución de la reserva ovárica medida por la concentración sérica de AMH en mujeres infértiles con hipotiroidismo.

Las mujeres infértiles con hipotiroidismo deben ser tratadas con dosis adecuadas de levotiroxina (LT4), especialmente antes del tratamiento de fertilidad. Sin embargo en mujeres infértiles con hipotiroidismo subclínico el efecto del tratamiento con levotiroxina , incluyendo pacientes sometidas a Fertilización In Vitro permanece poco claro.<sup>4,5,6</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

LA DISFUNCIÓN TIROIDEA PUEDE AFECTAR LA FERTILIDAD DE DIFERENTES FORMAS Y PRODUCE ALTERACIONES EN EL AMBIENTE HORMONAL.

LA PREVALENCIA HIPOTIROIDISMO EN MUJERES INFÉRTILES ES DIFÍCIL DE ESTABLECER , LOS DATOS REALES SON DESCONOCIDOS DEBIDO A LAS DIFERENCIAS EN EL DISEÑO DE LOS ESTUDIOS , LA SELECCIÓN DE PACIENTES Y LAS VARIACIONES DEMOGRÁFICAS ASÍ COMO LA ESCASA CANTIDAD DE LOS MISMOS.

NO EXISTEN ESTUDIOS EN NUESTRO MEDIO EN MUJERES HIPOTIROIDEAS INFÉRTILES TRATADAS CON LEVOTIROXINA SOMETIDAS A PROCEDIMIENTOS DE ALTA COMPLEJIDAD ( FERTILIZACION IN VITRO ) EN RELACIÓN A TASAS DE EMBARAZO.

AUN NO SE SABE A CIENCIA CIERTA SI LA INMUNIDAD TIROIDEA PUEDE ESTAR RELACIONADA CON DISMINUCIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA EVIDENCIADO CON NIVELES HORMONALES DE HORMONA ANTIMULLERIANA.

## OBJETIVOS

1. CONOCER LA PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN MUJERES INFERTILES SOMETIDAS A TRATAMIENTO DE FERTILIZACION IN VITRO (FIV) EN LA CLINICA ART REPRODUCCION DEL HOSPITAL ANGELES PEDREGAL DE ENERO 2008 A EL MES DE ABRIL 2014
2. CONOCER SI LAS TASA DE EMBARAZO DE MUJERES HIPOTIROIDEAS INFERTILES TRATADAS CON LEVOTIROXINA Y SOMETIDAS A PROCEDIMIENTOS DE FERTILIZACION IN VITRO DIFIERE CON PACIENTES QUE NO SON HIPOTIROIDEAS.
3. ANALIZAR LOS VALORES HORMONALES DE HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH) , PROLACTINA (PRL) Y HORMONA ANTIMULLERIANA EN EL GRUPO DE MUJERES HIPOTIROIDEAS INFERTILES TRATADAS CON LEVOTIROXINA Y SOMETIDAS A FERTILIZACION IN VITRO

## MARCO TEORICO

La enfermedad tiroidea es uno de los trastornos endocrinos más comunes en mujeres en edad reproductiva. La enfermedad tiroidea no diagnosticada ni tratada puede ser una causa de infertilidad y subfertilidad . Ambas condiciones tienen importantes consecuencias médicas , económicas y psicológicas en nuestra sociedad.<sup>1</sup>

El hipotiroidismo es visto en 0.3% - 0.7% de mujeres en edad reproductiva , con un 2% a 7% adicional de mujeres que se presentan con hipotiroidismo subclínico , definido como un valor sérico de tirotrópina ( TSH ) elevado con un valor normal de tiroxina libre ( fT4) y sin síntomas francos de hipotiroidismo.<sup>2,3</sup>

Una TSH elevada, usualmente arriba de 10 Miu/L , en combinación con un valor de tiroxina libre por debajo de lo normal caracterizan el hipotiroidismo. El *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANESIII)* en Estados Unidos , estudió un grupo de población al azar por arriba de los 12 años de edad entre 1988 y 1994 , usando un valor de TSH de 4.5 Mui/L como el límite normal. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico fue 4.3% y 0.3% de hipotiroidismo.

El estudio para la prevalencia de enfermedad tiroidea de Colorado usó como un valor límite normal un valor de TSH de 5.0 Mui/L y reportó una prevalencia de hipotiroidismo de 8.5% y de 0.4% para hipotiroidismo subclínico en personas sin tratamiento con levotiroxina. En el estudio de Framingham , 5.9% de mujeres y 2.3% de hombres mayores de 60 años tenían valores de TSH arriba de 10mui/L y 39% de estos tenían niveles de tiroxina por debajo de lo normal.

En el estudio British Whickham <sup>4,5,6,7,8</sup> 9.3% de las mujeres y 1.2% de los hombres tenían valores de TSH por arriba de 10Mui/L

El porcentaje de mujeres sometidas a fertilización In Vitro (FIV) con valores séricos de TSH elevados , se piensa que es más alto que en la población general , aunque los datos reales son desconocidos debido a las diferencias en el diseño de los estudios , la selección de pacientes y las variaciones demográficas .Se ha encontrado que las mujeres con hipotiroidismo subclínico sometidas a FIV tienen tasas de implantación y de nacidos vivos menores y elevada tasa de abortos comparadas con mujeres de las mismas características pero con tratamiento con levotiroxina. El hipotiroidismo también se ha asociado con efectos negativos en el embarazo y disfunción ovulatoria , aunque los mecanismos que conducen a esta alteración permanecen poco claros.<sup>4,5</sup>

La disfunción tiroidea puede afectar la fertilidad en diferentes formas, dando como resultado ciclos anovulatorios , defectos de la fase lútea ,niveles de prolactina (PRL) elevados y desequilibrios en las hormonas sexuales. El hipotiroidismo es asociado con producción elevada de Hormona Liberadora de Tirotrópina ( TRH ) la cual estimula a la pituitaria para secretar TSH y prolactina . La hiperprolactinemia afecta negativamente el potencial de fertilidad por alteración en la secreción de pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) afectando por lo tanto la función ovárica.<sup>6</sup>



Mientras que la prevalencia de hiperprolactinemia en hipotiroidismo ha sido reportado tan alto como 40% , su prevalencia y significado clinico en hipotiroidismo subclinico es poco claro debido a la poca cantidad de estudios realizados. Algunos estudios no han encontrado relación entre el grado de hipotiroidismo y los niveles de prolactina<sup>7,8</sup> Los niveles normales de prolactina varían entre 5 y 25ng/ml en mujeres , aunque puede haber variaciones diurnas y fisiológicas.<sup>9</sup>

Debido a que la hormona antimulleriana(AMH) es relacionada con la reserva ovárica follicular , las mediciones séricas brindan información valiosa en mujeres con disfunción ovárica.<sup>10</sup>

La causa mas común de hipotiroidismo es la tiroiditis crónica autoinmune , por lo que no se puede excluir que la presencia de anticuerpos antitiroideos pueda estar relacionado con disminución de la reserva ovárica medida por la concentración sérica de AMH en mujeres infértiles con hipotiroidismo.

El tratamiento del hipotiroidismo con levotiroxina usualmente restaura el patron menstrual normal, las alteraciones hormonales y mejora la fertilidad.<sup>7,8,10</sup> Sin embargo , algunas mujeres con hipotiroidismo aún permanecen infértiles y no responden al tratamiento con levotiroxina, incluyendo mujeres sometidas a hiperestimulación ovárica controlada(HOC) y FIV.<sup>12</sup>

## MATERIAL Y METODOS

1557 expedientes fueron revisados de Enero 2008 a Abril 2014 en la Clínica ART REPRODUCCION del Hospital Ángeles Pedregal en la ciudad de México D.F. en este estudio descriptivo y retrospectivo. 78 pacientes fueron diagnosticadas con hipotiroidismo. 74 pacientes eran mujeres infértiles y 4 pacientes no tenían diagnóstico de infertilidad. 7 pacientes con hipotiroidismo tenían un diagnóstico incierto,

En este estudio se incluyeron solo 257 expedientes de mujeres infértiles sometidas a Fertilización In Vitro (FIV-ICSI y transferencia embrionaria). Todos estos fueron expedientes completos y legibles, que contaban con perfil hormonal y tiroideo así como determinación de AMH.

Los expedientes fueron elegibles para el estudio si contaban con las siguientes condiciones:

- 1) Diagnóstico de hipotiroidismo o de hipotiroidismo subclínico por endocrinólogo así como tratamiento con levotiroxina por lo menos durante 3 meses o más, con dosis ajustadas para mantener un nivel de TSH de 0.49 – 4.67mu/L (Rango Normal usado en el laboratorio de este hospital).
- 2) Perfil tiroideo realizado el mes previo al ciclo de Fertilización In Vitro
- 3) Determinación de Hormona Antimülleriana y Prolactina realizadas en el día 3 del ciclo previo al ciclo de tratamiento.

Ninguna de las pacientes incluidas en este estudio se diagnosticó como hipertiroides basado en el nivel de TSH.

Algunas pacientes tenían varios ciclos de FIV, sin embargo, solo se incluyó el ciclo con todos los requerimientos.

## MEDICION DE HORMONAS

Los niveles séricos de AMH y TSH se determinaron con un inmunoensayo de quimioluminiscencia (Beckman Coulter, Fullerton, CA).

Para AMH el rango superior de referencia fue 6.90ng/mL; Coeficientes de variación intraensayo e interensayo con controles de suero fueron de aproximadamente 5% -9% y 7% -12%, respectivamente.

Valores de AMH en suero por debajo del nivel clínico de detección reportado (0,1 ng / ml) fueron tratados como un valor cero para el análisis.

Para TSH del intervalo de referencia fue de 0,49 - 4.67mu / L; coeficiente de variación intraensayo (CV), 3.1%; valor interensayo, 3,86%)

Los niveles séricos de PRL se determinaron con un inmunoensayo de quimioluminiscencia (System Architect de Abbott).

Para PRL del intervalo de referencia fue 1,20 a 29,93 ng / mL; coeficiente de variación intraensayo (CV) fue 3,8%

## Definición de hipotiroidismo

El hipotiroidismo puede ser subclínico o manifiesto. El hipotiroidismo subclínico se caracteriza por una TSH sérica por encima del límite superior de referencia en combinación con un nivel normal de tiroxina libre (T4). Esta designación sólo es aplicable cuando la función tiroidea se ha mantenido estable durante semanas o más, el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides es normal, y no hay una enfermedad grave reciente o en curso. Una TSH elevada, generalmente por encima de 10 m UI / L, en combinación con una T4 libre subnormal caracteriza hipotiroidismo manifiesto.<sup>11</sup>

## Definición de hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia es el trastorno endocrino más frecuente en el eje hipotálamo-hipófisis. Hiperprolactinemia patológica se aplica generalmente a la situación en la que aumenta el nivel de prolactina debido a razones distintas a causas fisiológicas.<sup>13</sup>

Para establecer el diagnóstico de la hiperprolactinemia, una sola medición de prolactina en suero; con un nivel por encima del límite superior de la normalidad confirma el diagnóstico.

La determinación inicial de la prolactina sérica debe evitar estrés excesivo y la punción puede ser realizada en cualquier momento del día. Una sola determinación suele ser suficiente para establecer el diagnóstico, pero en caso de duda, la muestra se puede repetir en un día distinto y a intervalos de 15 a 20 minutos para evitar variaciones debido a la pulsatilidad de la prolactina.

## Estadística

Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. El paquete estadístico para Ciencias Sociales (SPSSv18) se utilizó para el análisis estadístico.

## RESULTADOS

Mil quinientos cincuenta y siete expedientes fueron revisados . 78 pacientes fueron diagnosticadas con hipotiroidismo. 74 fueron mujeres infértiles y 4 pacientes no eran infértiles.

La prevalencia de hipotiroidismo fue del 5% en las mujeres en edad reproductiva.

De 257 expedientes de mujeres infértiles sometidas a tratamiento de FIV, 67 mujeres infértiles fueron hipotiroideas y 3 mujeres infértiles fueron hipertiroideas. Las mujeres infértiles hipertiroideas fueron excluidas del estudio. Todas las mujeres infértiles con hipotiroidismo sometidas a FIV fueron tratadas con levotiroxina al menos 3 meses antes del tratamiento de reproducción asistida.

La prevalencia de hipotiroidismo en mujeres infértiles sometidas a un tratamiento de FIV fue del 26% (n = 67). De estas pacientes 62 (92,53%) fueron diagnosticadas con hipotiroidismo manifiesto y 5 (7,46%) pacientes fueron diagnosticadas con hipotiroidismo subclínico. FIG. 1

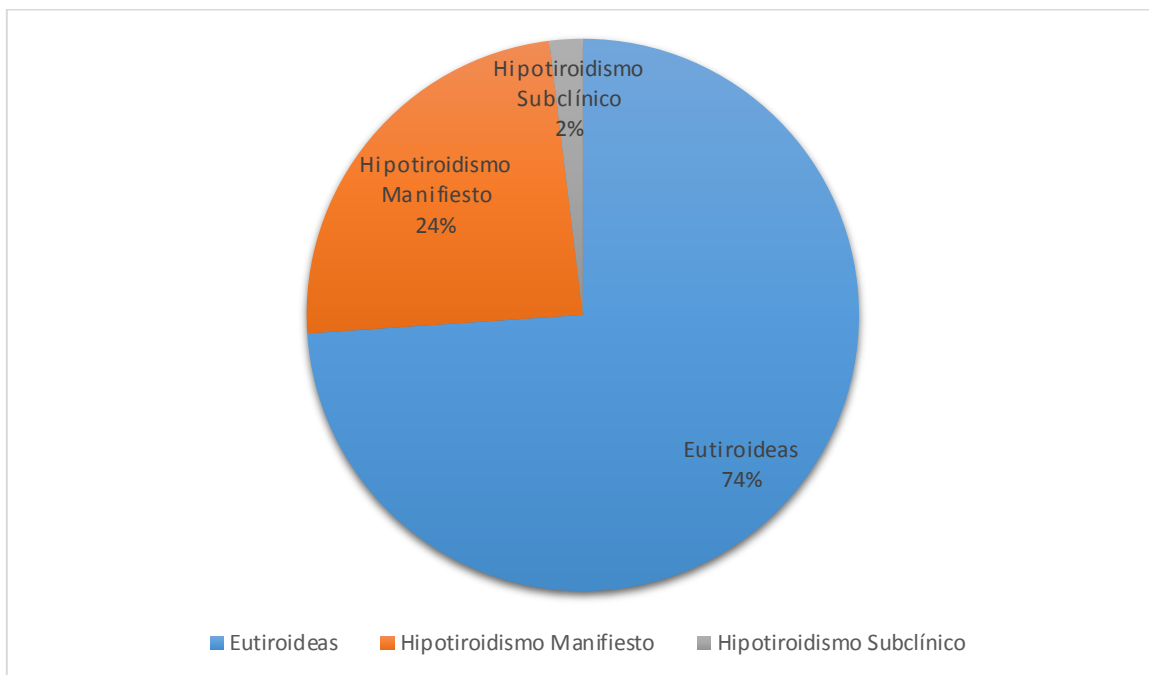


FIGURA 1 . Prevalencia de hipotiroidismo en mujeres infértiles hipotiroideas con tratamiento con levotiroxina sometidas a tratamientos de Fertilización In Vitro en la Clínica ART Reproducción del Hospital Ángeles Pedregal periodo Enero 2008-Abril 2014.

La edad media de las pacientes fue de 37,5 años (37,51 media  $\pm$  3,85, rango 21) (Fig. 2)

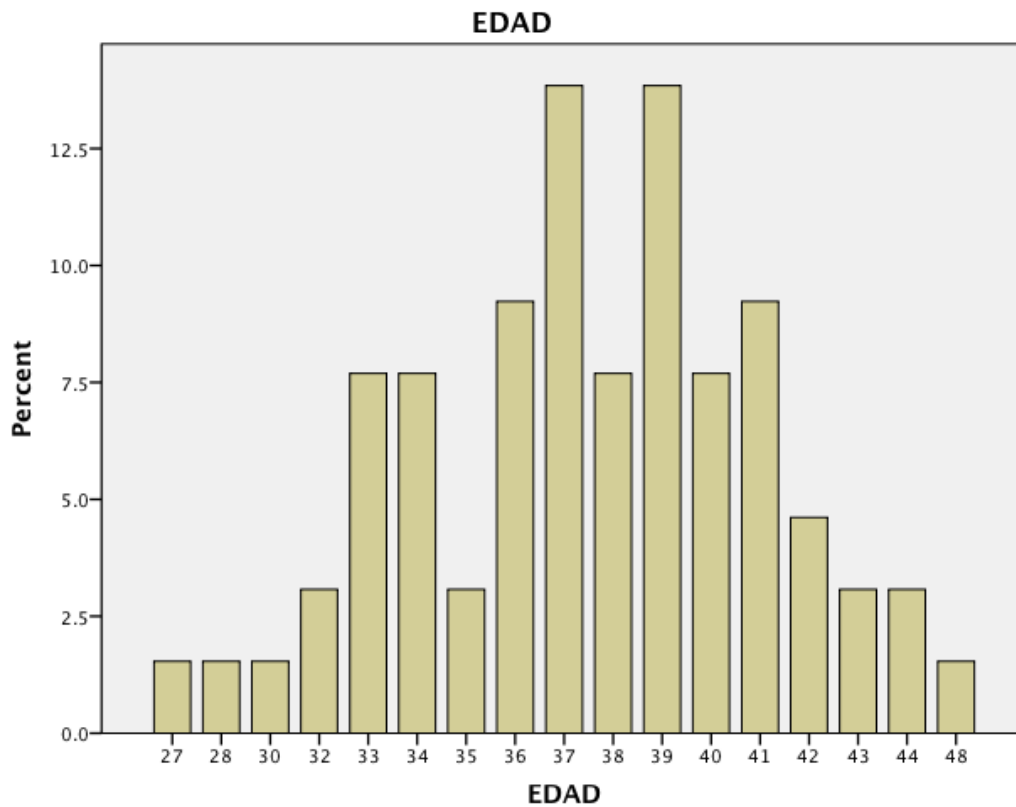


FIGURA 2. Promedio de edad de doscientos cincuenta y siete pacientes infértiles de enero 2008 – abril 2014 sometidas a IVF-ICSI en la clínica ART Reproducción Hospital Ángeles Pedregal, México, DF

De 67 mujeres infértiles con hipotiroidismo tratadas con levotiroxina sometidas a técnicas de reproducción asistida, 52 pacientes (77,61%) lograron el embarazo y 15 pacientes (22,38%) no pudieron lograr el embarazo.

Los valores hormonales promedio para ambos grupos se muestran en la siguiente tabla. (Tabla 1).

El Intervalo de confianza de prueba de muestra independiente se muestra en la Tabla 2.

EMBARAZO	N	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	ERROR DESVIACION ESTANDAR
TSH NO EMBARAZO	52	2.8005	1.79476	0.24889
EMBARAZO	15	2.2822	2.01468	0.52019
PRL NO EMBARAZO	52	19,7502	9,08879	1,26039
EMBARAZO	15	18,0727	5,10320	1,31764
AMH NO EMBARAZO	52	1.4090	1.51886	0.21063
EMBARAZO	15	2.3573	1.55173	0.40066

TABLA 1. Valores medios hormonales de TSH, PRL y AMH hormonal en mujeres hipotiroideas infértiles tratadas con Levotiroxina sometidas a técnicas de reproducción asistida. (FIV-ICSI ) (Se muestra la media y la desviación estándar en mujeres con hipotiroidismo que lograron el embarazo y las mujeres con hipotiroidismo que no pudieron lograr el embarazo)

Std.. Diferencia de error	T-test para la igualdad de medias 95% Intervalo de confianza de la diferencia		
		Inferior	Superior
TSH Asumiendo varianzas iguales	.54055	-,56126	1.59783
Varianzas iguales no asumidas,	.57666	-0,68151	1.71807
PRL Asumiendo varianzas iguales	2.45951	-3.23445	6.58950
Varianzas iguales no asumidas	1.82339	-2.00289	5.35794
AMH Asumiendo varianzas iguales	0.44724	-1,84150	-,05509
Varianzas iguales no asumidas	0.45265	-1,88620	-0,01039

TABLA 2. Intervalo de confianza de prueba de mediciones hormonales independientes (TSH, PRL y AMH) en mujeres infértiles con hipotiroidismo tratadas con levotiroxina sometida a técnicas de reproducción asistida.

De 257 mujeres infértiles sometidas a tratamiento de Fertilización In Vitro , 67 mujeres infértiles fueron hipotiroideas (26,07%) y 190 mujeres infértiles fueron eutiroideas (73,92%).

En el grupo de las mujeres infértiles eutiroideas , 74 pacientes lograron el embarazo. La tasa de embarazo fue 38,94%.

En el grupo de mujeres infértiles hipotiroideas tratadas con levotiroxina (67 pacientes), 15 (22,38%) pacientes lograron el embarazo y 52 (77,6%) pacientes no lograron el embarazo. La tasa de embarazo fue 22,3%

En este grupo, los pacientes que lograron el embarazo tuvieron TSH 2,82 mU / L PRL 18.07ng/mL y AMH 2.35 ng / mL valores promedio . Los pacientes que no lograron el embarazo tenían TSH / L 2,28mu/L PRL 19,75 ng / mL y AMH 1.4 ng / mL valores promedio, respectivamente.

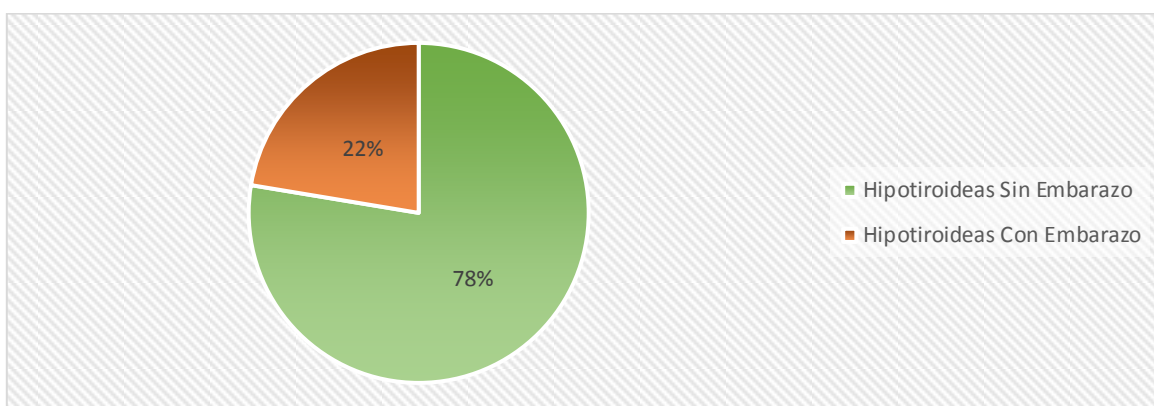


FIGURA 3. Tasa de embarazo en mujeres hipotiroideas infértiles tratadas con levotiroxina sometidas a procedimientos de Fertilización In Vitro en la Clínica ART Reproducción .

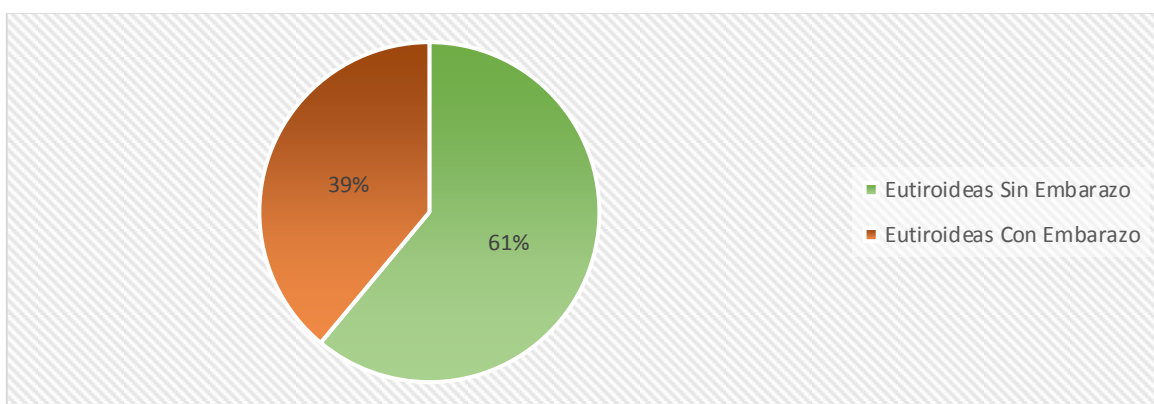


FIGURA 4. Tasa de embarazo de mujeres eutiroideas sometidas a procedimiento de Fertilización In Vitro en la Clínica ART Reproducción y que cumplieron los criterios de Inclusión de este estudio.

## DISCUSIÓN

El porcentaje de mujeres visto en fertilización in vitro (FIV) con aumento de los niveles de TSH se piensa que es más alta que en la población general, aunque la proporción exacta aún no está clara debido a diferencias en el diseño de los estudios, la selección de las pacientes y las variaciones demográficas <sup>4,5</sup>

La prevalencia de hipotiroidismo en mujeres infértiles sometidas a tratamiento de FIV en nuestro estudio fue de alta el 26% (n = 67) en comparación con otros estudios (Scocia et al. 2012, 8,8%).

De estas pacientes , 62 (92,53%) fueron diagnosticadas con hipotiroidismo manifiesto y 5 (7,46%) pacientes fueron diagnosticadas con hipotiroidismo subclínico. Se observó una mayor cantidad de mujeres infértiles con hipotiroidismo manifiesto, en contraste con los reportados en la literatura. Esto puede ser debido a la falta de acuerdo entre los endocrinólogos para diagnosticar hipotiroidismo (manifiesto y subclínico) y la confusión de los niveles normales de TSH. Esta alta prevalencia también puede reflejar el alto número de pacientes infértiles con hipotiroidismo que se refieren a nuestra clínica de infertilidad, el sesgo de selección inherente en un estudio retrospectivo, o la posibilidad de que a pesar del tratamiento con levotiroxina, estas mujeres aún tienen un mayor riesgo de infertilidad. Además, se espera que con el aumento de la edad, aumente también la prevalencia de hipotiroidismo subclínico

La mayoría de los estudios sobre la prevalencia de hipotiroidismo en mujeres infértiles se centran en el hipotiroidismo subclínico: Bohnet et al. (1981), Gerhard et al. (1991), Shalev et al. (1994), Grassi et al. (2001), Arojoki et al. (2000), Poppe et al. (2002), Raber et al. (2003).

En general, los estudios que investigaron la asociación entre el hipotiroidismo subclínico (SCH) y la infertilidad fueron mal controlados. Teniendo en cuenta los casos más grandes publicados, la prevalencia de SCH en mujeres infértiles varió de 1% a 4% y la mayoría de los casos con SCH se asociaron con disfunción ovulatoria.<sup>6</sup>

A pesar de las limitaciones de nuestro estudio, es importante determinar la prevalencia de hipotiroidismo en mujeres infértiles sometidas a FIV, debido al impacto de la enfermedad sobre la fertilidad y también porque hay muy pocos estudios en la literatura.



La edad media de todas las pacientes fue de 37,5 años. Se espera que con el aumento de la edad, la prevalencia de hipotiroidismo subclínico también incremente. En relación con los niveles de TSH y la edad, recientemente el NHANES III en Estados Unidos determinó los rangos normales basados en la edad. Los resultados arrojaron un percentil 97.5 de TSH tan bajo correspondiente a 3,24 mUI/L para los afroamericanos entre las edades de 30 y 30 años y de hasta 7,84mUI/L para los mexicano-americanos > 80 años de edad. Por cada 10 años de aumento de la edad después de 30 a 39 años, el percentil 97,5 de TSH sérica aumenta por 0.3 mUI / L. El peso corporal, estado de los anticuerpos anti-tiroideos y yodo en la orina no tuvieron un impacto significativo en estos rangos.

Por otro lado, algunos autores han propuesto restringir el límite superior de normalidad de TSH en suero al 2.5 mU / l. Hoy, sin embargo, no hay acuerdo entre los endocrinólogos sobre el límite superior de la normalidad más apropiado para la TSH sérica. En este estudio, todas las mujeres con hipotiroidismo y la infertilidad (67 pacientes) recibieron tratamiento con levotiroxina al menos 3 meses antes del tratamiento de reproducción asistida, 15 (22,38%) pacientes lograron el embarazo y 52 (77,6%) pacientes no lograron el embarazo. Observamos un valor de TSH (2,8 mU / L ± DE 1,79) en el grupo de mujeres que no logran el embarazo y un valor de TSH (2,28 mU / L ± DE 2,014) en el grupo de mujeres que lograron el embarazo.

Los niveles de TSH antes y durante los ciclos de FIV en mujeres infértiles tratadas con levotiroxina se han estudiado de forma limitada. Stuckey et al. reportó el desarrollo de hipotiroidismo manifiesto durante el tratamiento de FIV en dos pacientes que tomaban levotiroxina<sup>15</sup> Los niveles de TSH preconcepción de > 2,5 UI / ml se han asociado con una menor edad gestacional al momento del parto y bajo peso al nacer en mujeres sometidas a fertilización in vitro<sup>16</sup>. De hecho, un nivel máximo de TSH de 2,5 UI / ml antes del embarazo en mujeres infértiles tratadas con levotiroxina se ha recomendado recientemente por la Sociedad de Endocrinología en una Guía de Práctica Clínica<sup>17</sup>. Cramer et al. mostró que el nivel de TSH en suero fue un predictor significativo de fallo de fertilización in vitro en mujeres con infertilidad: las concentraciones de TSH aumentaron significativamente entre las mujeres que produjeron ovocitos que no pudieron lograr la fertilización.

En un estudio anterior utilizando valores de corte hormona estimulante de la tiroides (TSH) de 2.5mIU / L o 4.5mIU / L, no hubo diferencias en las tasas de embarazo clínico, de recién nacido vivo o aborto<sup>18</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio ninguna paciente hipotiroidea e infértil tratada con levotiroxina hipotiroidismo con TSH > 2,5 mUI/L quedó embarazada, por lo que apoyamos las recomendaciones de tomar un nivel de corte de TSH más bajo e iniciar tratamiento temprano

La levotiroxina debe administrarse debido a que el eutiroidismo normaliza PRL y la hormona luteinizante (LH), revierte las alteraciones menstruales y la fertilidad espontánea aumenta. Teniendo en cuenta las posibles consecuencias del hipotiroidismo sobre la función ovulatoria, la detección de insuficiencia tiroidea está indicado en mujeres con disfunción ovulatoria <sup>6</sup>

En relación con la concentración sérica de PRL los resultados fueron similares, se observó que en el grupo de mujeres infértiles tratadas con levotiroxina (que lograron el embarazo) la media de PRL fue de 18,07 ng / ml  $\pm$  SD 5.103 y en el grupo de mujeres que no lo lograron el embarazo la media de PRL fue 19,75 ng / ml  $\pm$  SD 9.08.

Encontramos 16 pacientes con hiperprolactinemia (concentración de prolactina sérica por encima de 25 ng / mL) en el grupo de las mujeres infértiles tratadas con levotiroxina (67 pacientes). La prevalencia de la hiperprolactinemia fue 23.88%, datos similares a los reportados en la literatura.

La incidencia estimada de la hiperprolactinemia en el hipotiroidismo se ha informado de 0% a 40%. Su prevalencia en mujeres con hipotiroidismo manifiesto se ha reportado de 39 a 57%. Las investigaciones en el hipotiroidismo subclínico son pocas y tienen diferentes resultados. En el estudio de Zeliha et al. Se reportó que la prevalencia de hiperprolactinemia en hipotiroidismo manifiesto y subclínico fue del 23,3% y fue similar a los resultados de nuestro estudio. Sin embargo, estos estudios no se realizaron en mujeres infértiles hipotiroideas tratadas con levotiroxina y sometidas a un tratamiento de FIV, por lo que esta prevalencia es elevada y la verdadera prevalencia de hiperprolactinemia en este tipo de pacientes es difícil de determinar.

Esta alta prevalencia de hiperprolactinemia a pesar del tratamiento con levotiroxina puede explicarse por los siguientes puntos:

- 1) No se sabe si las pacientes fueron sometidas a un exceso de estrés durante la venopunción el día de la obtención de la muestra
- 2) Una única determinación suele ser suficiente para establecer el diagnóstico, pero en caso de duda, la prueba puede repetirse en un día distinto a intervalos de 15 a 20 minutos para dar cuenta de posibles variaciones por la pulsatilidad en la secreción de prolactina y en este estudio sólo tuvimos una muestra de un mes previo al ciclo de FIV.
- 3) No sabemos si la elevación de la prolactina se debió a hipotiroidismo o consecuencia de otra causa de la hiperprolactinemia que no fueron diagnosticados o reportados en el expediente.
- 4) Los niveles de prolactina no estaban muy altos y no sabemos si era consecuencia de hiperprolactinemia fisiológica o patológica.

En los pacientes de hipotiroidismo, TRH es el factor responsable de la elevación del nivel de prolactina.

La hiperprolactinemia patológica se entiende generalmente como la situación en la que aumenta el nivel de prolactina debido a razones distintas a causas fisiológicas. La secreción de prolactina es controlada por el factor inhibidor de la prolactina que es secretada por el hipotálamo, otros factores como el péptido vasoactivo inhibitorio (VIP) y hormona liberadora de hormona tiroidea (TRH) causan aumento de la secreción de prolactina. De hecho, la TRH, además de aumentar la TSH, hace que aumente el nivel de prolactina. En los pacientes con hipotiroidismo primario, aumento de los niveles de TRH puede causar que aumenten los niveles de prolactina y estos pacientes pueden tener galactorrea<sup>19</sup>

La prolactina inhibe dos hormonas que son necesarias para la ovulación: la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona liberadora de Gonadotropinas (GnRH). Cuando hay altos niveles de prolactina en la sangre que resulta en la anovulación y esto dará lugar a la infertilidad. Esto también puede causar anovulación y ciclos menstruales irregulares. La hiperprolactinemia es causa de infertilidad debido a que prolactina inhibe la secreción de GnRH. Cuando la secreción de GnRH es baja, las secreciones de FSH y de LH también son bajas, por lo que no estimulan la producción de gametos y la síntesis de esteroides gonadales<sup>20</sup>

Además, la eliminación de prolactina de la circulación sistémica se reduce, lo que contribuye a un aumento de las concentraciones de prolactina. Otras razones para el aumento de los niveles de prolactina en el hipotiroidismo incluyen una disminución de la sensibilidad para el efecto supresor de la dopamina sobre la síntesis de prolactina y aumento de la síntesis de prolactina mediante el aumento de los niveles de ARN mensajero en presencia de niveles de hormonas tiroideas bajas

Si las pruebas de la tiroides son normales en un paciente con altos niveles de PRL, más pruebas (por lo general más caras) se deben hacer para determinar la etiología de la hiperprolactinemia. Si se diagnostica hipotiroidismo, los niveles de PRL deberían volver a la normalidad con el tratamiento con Levotiroxina apropiado.<sup>21</sup>

En varias series de casos, se observó la normalización de los niveles séricos de PRL tras el tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo manifiesto. Sin embargo, los estudios que muestran la normalización de los niveles de PRL tras el tratamiento con levotiroxina en pacientes con hipotiroidismo subclínico son pocos.

En nuestro estudio también, los niveles de PRL estaban en el rango normal en casi todos los pacientes después de un tratamiento con levotiroxina de al menos 3 meses antes del ciclo de FIV.

Por lo anterior estamos de acuerdo con la evidencia acerca de la normalización de los niveles de prolactina después de un tratamiento adecuado con levotiroxina.

En relación con la concentración sérica de AMH observamos niveles más bajos de esta hormona en el grupo de las mujeres infértiles que no lograron el embarazo en comparación con el grupo de las mujeres infértiles que lograron el embarazo. (1,4 ng / ml media  $\pm$  SD 1,51 vs 2,35 ng / mL  $\pm$  SD 1,55).

En el ovario, la hormona antimülleriana (AMH) es producida por las células de la granulosa de folículos en desarrollo de etapas tempranas e inhibe la transición de folículo primordial a la fase folículo primario. Los niveles de AMH se pueden medir en el suero y han demostrado ser proporcional al número de pequeños folículos antrales. En las mujeres los niveles de AMH en suero disminuyen con la edad y son indetectables en el período post-menopáusico. En los pacientes con (POF) falla ovárica prematura AMH es indetectable o reducido en gran medida en función del número de folículos antrales en los ovarios. En contraste, se ha demostrado que los niveles de AMH pueden ser aumentados en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Los niveles de AMH parecen representar la cantidad de folículos ovárico en reserva y puede llegar a ser un marcador útil de la reserva ovárica. La medición de AMH también podría ser útil en la predicción de los extremos de la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropina para la fertilización in vitro, es decir, pobre-e hiper-respuesta. La ventaja de AMH en relación con las hormonas esteroideas ováricas, es que los niveles de suero no fluctúan de manera significativa durante el ciclo menstrual. Además, la AMH circulante se correlaciona fuertemente con recuento de folículos antrales (AFC), visualizado por ultrasonido en la fase folicular del ciclo.<sup>10</sup>

El análisis de la hormona antimülleriana se está convirtiendo de reconocida importancia en la medicina reproductiva, pero los ensayos no están estandarizados. A nivel mundial, dos kits de ELISA han estado disponibles en el mercado para la determinación de AMH, fabricados por *Diagnostic Systems Laboratories, Inc. (DSL)* y *Immunotech (IOT)*, ambos bajo la tutela de Beckman Coulter, Inc. Recientemente, un nuevo kit de ELISA, llamada "AMH Gen II ELISA", ha sido comercializado por Beckman Coulter para reemplazar a los dos kits ya mencionados. De acuerdo a la información del fabricante, el kit de AMH Gen II ELISA utiliza el mismo anticuerpo que el kit DSL, pero con las normas del kit de ensayo de IOT.

Las concentraciones de AMH utilizando el kit Gen II son ligeramente superiores a los de los kits de IOT y DSL. Se requiere equiparar urgentemente los resultados del ensayo en todo el mundo pero este nuevo análisis facilita la interpretación de los valores obtenidos históricamente con los otros kits y permitirá en estudios futuros utilizar cualquiera de los 3 ensayos disponibles. Mientras tanto no se recomienda adaptar los valores de corte de estudios previos con el nuevo kit<sup>22</sup>

La infertilidad y alteraciones reproductivas pueden estar relacionados con alteraciones en el sistema endocrino o inmunológico, o ambos. En este estudio observamos niveles más altos de TSH y niveles de AMH más bajos en mujeres infértiles con hipotiroidismo tratadas con levotiroxina que no pudieron lograr el embarazo, por lo que, no podemos excluir que la inmunidad de la tiroides puede estar relacionada con la disminución de la reserva ovárica medida por la concentración de AMH

Podemos apoyar esta hipótesis con observaciones en algunos estudios:

1) El riesgo de progresión a hipotiroidismo aumenta si en la primera medición del nivel de TSH es superior a 2,5 mUI / L y si los títulos de anticuerpos anti peroxidasa tiroideos se elevan (> 2000 U / ml en algunos estudios).

2) autoinmunidad tiroidea (TAI) es la causa más frecuente de hipotiroidismo en las mujeres en edad reproductiva.<sup>1</sup>

3) Los niveles de AMH en suero se correlacionan con el tamaño de la reserva folicular primordial y se pueden utilizar en la evaluación temprana de una disminución de la reserva ovárica, lo que la mayoría de los pacientes puede ser consecuencia de insuficiencia ovárica prematura (POI).

4) La autoinmunidad de ovario se ha sugerido que desempeñar un papel muy importante en la etiología de la POI espontánea. Hasta un 30% de los casos podrían tener un origen autoinmune, aunque el porcentaje exacto no está claro, ya que se consideran que los ensayos de anticuerpos ováricos tienen poca especificidad.

5) Sólo en los pacientes con insuficiencia adrenal autoinmune se observa una Ooforitis autoinmune y 10-20% de las mujeres con la enfermedad de Addison autoinmune desarrollan POI.

6) En las mujeres con POI autoinmune, los niveles de AMH fueron significativamente más altos que los de las mujeres con POI idiopática pero todavía significativamente menor en comparación con las mujeres normo-ovulatorias.<sup>23</sup>

7) La evidencia más convincente proviene de la asociación comúnmente observada de POI con otros trastornos autoinmunes son la demostración de anticuerpos anti-ováricos (AOA) y los hallazgos histológicos de tejido ovárico de las mujeres afectadas. Aproximadamente, un tercio de los pacientes con POI tiene AOA y / o anticuerpos antitiroideos en su suero.<sup>24</sup>

Se necesitan más estudios para confirmar la relación entre los anticuerpos de la tiroides y la reserva ovárica disminuida. Sin embargo, los nuevos resultados nos motivan a investigar más y cada nuevo estudio es una parte importante del rompecabezas de este importante tema.

En relación con el éxito en lograr el embarazo, se concluye que el hipotiroidismo tratado se asocia con disminución significativa las tasas de embarazo en comparación con las mujeres eutiroideas. (38,9% vs 22,3% respectivamente), y estamos de acuerdo con otros estudios en este punto. De hecho, los datos de este estudio apoyan la necesidad de tener mediciones de TSH antes, durante, y después de COH para el tratamiento de FIV y durante el embarazo temprano en mujeres infértiles tratadas con levotiroxina en un esfuerzo por minimizar el impacto negativo aparente de una TSH alterada y las hormonas tiroideas en la maduración de folículos y ovocitos y su posterior capacidad de fecundar y soportar la viabilidad del embrión

Estas diferencias pueden estar relacionadas con los cambios en los niveles de hormonas tiroideas durante la HOC que pueden ejercer una influencia perjudicial en el ovocito y / o del endometrio. Se necesita Un estudio prospectivo más amplio para validar y confirmar estos hallazgos <sup>12</sup>

Algunas limitaciones del estudio se muestran a continuación:

1. El tamaño de la muestra es relativamente pequeña para permitir la deducción de conclusiones seguras.
2. No especificamos la causa y el tipo de infertilidad en ambos grupos de pacientes
3. Nosotros no evaluamos los niveles de AMH, TSH y prolactina en el grupo control de pacientes sin hipotiroidismo debido a que muchos estudios se realizaron en laboratorios diferentes que tenían distintos valores o rangos de normalidad de las hormonas así como diferentes métodos de análisis.
- 4 El hipotiroidismo en las pacientes fue diagnosticado y tratado antes de que las pacientes se presentaran en nuestra clínica y información con respecto a los anticuerpos tiroideos no se obtuvo.
4. No tenemos niveles de hormonas durante y después del ciclo de fertilización in vitro .
5. En este estudio retrospectivo, no fue posible incluir un grupo control de mujeres sin hipotiroidismo y que no estuvieran recibiendo tratamiento con Levotiroxina.
6. Finalmente, en ambos grupos de estudio, la función tiroidea no fue monitoreada durante la hiperestimulación ovárica.

Esto puede ser una limitación dado que la TSH en suero se ha demostrado que aumenta durante los ciclos de FIV. Se puede especular que, al menos entre los casos, un control estricto de la TSH sérica durante la hiperestimulación habría permitido adaptar rápidamente la dosis de levotiroxina y optimizar así los beneficios de este tratamiento

Los puntos fuertes de nuestro estudio son:  
Enfatizar la relevancia de hipotiroidismo como un factor que afecta a la fertilidad  
Enfatizar la relación y la importancia de estas hormonas en la infertilidad  
Hay pocos estudios sobre el hipotiroidismo y la fecundación in vitro  
Motivar a nuevos estudios sobre la posible relación de la inmunidad de la tiroides y la reserva ovárica disminuida, así como la unificación de criterios para el tratamiento de pacientes.

## CONCLUSIONES

Llegamos a la conclusión de que las hormonas tiroideas tienen efectos profundos sobre la reproducción y el embarazo.

La prevalencia de hipotiroidismo en mujeres infértiles sometidas a procedimientos fue alto en comparación con otros estudios.

Las tasas de embarazo de fertilización in vitro fueron mayores en las mujeres infértiles sin hipotiroidismo que las mujeres infértiles hipotiroideas tratadas con levotiroxina.

En el grupo de mujeres infértiles hipotiroideas tratadas con levotiroxina, las pequeñas variaciones en los niveles de TSH influyen en el éxito del embarazo.

Nuestros datos indican que el nivel de TSH óptimo para lograr el embarazo está por debajo de 2,5 mU / L.

Ante la presencia de TSH elevada junto con los niveles de PRL elevados, el tratamiento debe ser dirigido primero para corregir el hipotiroidismo antes de evaluar otras causas de hiperprolactinemia.

La Hormona Antimulleriana ( AMH) se puede considerar como un marcador para la evaluación de la reserva ovárica, ya que es independiente del ciclo en comparación con las otras hormonas.

No se puede excluir que la inmunidad de la tiroides que puede estar relacionado con la disminución de la reserva ovárica medido por la concentración de AMH.

Se necesitan más estudios para confirmar la relación entre los anticuerpos de la tiroides y la reserva ovárica disminuida.



## BIBLIOGRAFIA

1. Poppe K, Velkeniers B, Glinde D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:394-405.
2. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, Sandnes L, Brochmann H 2000 Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 143:639–647.
3. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC 2000 The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 160:526–534.
4. Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM 2011 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* 95:1650–1654.
5. Karabinas CD, Tolis GJ 1998 Thyroid disorders and pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 18:509–515.
6. Poppe K, Velkenier B, Glinde D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol* 2007;66:309-21.
7. Raber W, Gessl A, Nowotny P, Vierhapper H (2003) Hyperprolactinaemia in hypothyroidism : clinical significance and impact of THS normalization. *Clin Endocrinol ( Oxf )* 58 (2): 185-191
8. Olive KE , Hennessey JV ( 1988) Marked hyperprolactinaemia in subclinical hypothyroidism. *Arch Inter Med* 148: 2278-2279.
9. Majumdar A, Mangal NS. Hyperprolactinemia. *J Hum Reprod Sci.* 2013 Jul;6(3):168-175.
10. A. La Marca, F.J. Broekmans, A. Volpe<sup>1</sup>, B.C. Fauser , and N.S. Macklon on behalf of the ESHRE Special Interest Group for Reproductive Endocrinology – Anti-Mullerian hormone (AMH): what do we still need to know? *Human Reproduction*, Vol.24, No.9 pp. 2264–2275, 2009.

11. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract.* 2012 Nov-Dec;18(6):988-1028.
12. Bert Scoccia, Habibe Demir, Yuna Kang, Michelle A. Fierro, and Nicola J. Winston In Vitro Fertilization Pregnancy Rates in Levothyroxine-Treated Women With Hypothyroidism Compared to Women Without Thyroid Dysfunction Disorders *THYROID* Volume 22, Number 6, 2012 DOI: 10.1089/thy.2011.0343
13. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, *et al.* Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 14: 291: 228-38.
14. Melmed *et al.* Practice Guidelines for Hyperprolactinemia *J Clin Endocrinol Metab*, February 2011, 96(2):273–288
15. Stuckey BG, Yeap D, Turner SR 2010 Thyroxine replacement during super-ovulation for in vitro fertilization: a potential gap in management? *Fertil Steril* 93:2414.e1–2414.e3.
16. Baker VL, Rone HM, Pasta DJ, Nelson HP, Gvakharia M, Adamson GD 2006 Correlation of thyroid stimulating hormone (TSH) level in pregnancy outcome in women undergoing in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol* 194:1668–1674.
17. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A 2007 Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92:S1–S47.
18. Reh, A. Danoff, J. Grifo. What is a normal thyroid-stimulating hormone (TSH) level ? *Effects of stricter TSH thresholds on pregnancy outcomes after IVF.* *Fertil Steril.* 2010 Dec;94(7):2920-2
19. Bahar A, Akha O, Kashi Z, Vesgari Z Hyperprolactinemia in association with subclinical hypothyroidism. *Caspian J Intern Med.* 2011 Spring;2(2):229-33.
20. Turankar S, Sonone K, Turankar A. Hyperprolactinaemia and its comparison with hypothyroidism in primary infertile women. *J Clin Diagn Res.* 2013 May;7(5):794-6

21. Hekimsoy Z, Kafesçiler S, Güçlü F, Ozmen B. The prevalence of hyperprolactinaemia in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr J*. 2010;57(12):1011-
22. Li HW<sup>1</sup>, Ng EH, Wong BP, Anderson RA, Ho PC, Yeung WS. Correlation between three assay systems for anti-Müllerian hormone (AMH) determination. *J Assist Reprod Genet*. 2012 Dec;29(12):1443-6
23. Visser JA, Schipper I, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Jan 10;8(6):331-41.
24. . Renata Košir Pogačnik, Helena Meden Vrtovec, Alenka Vizjak, Alenka Uršula Levičnik, Nina Slabe, Alojz Ihan  
Possible Role of Autoimmunity in Patients with Premature Ovarian Insufficiency *Int J Fertil Steril*. 2014 Jan-Mar; 7(4): 281–290

