



VNiVERSiDAD D SALAMANCA

E. U. de Enfermería y Fisioterapia

Grado en Enfermería

TRABAJO FIN DE GRADO

Revisión bibliográfica sistemática

**Impacto del hipotiroidismo subclínico y la
autoinmunidad tiroidea sobre la fertilidad y
cuestiones obstétricas**

Estudiante: Isabel Herrero Martín

Tutor: Ana Isabel Galán Hernández

Salamanca, 8 de Mayo de 2019

ÍNDICE:

1. Resumen	2
2. Introducción.....	3
2.1. Síntesis, secreción y transporte de las HT	3
2.2. Regulación de la función tiroidea	4
2.3. Efectos fisiológicos de las HT	5
2.4. Disfunción tiroidea. Eventos obstétricos.....	6
3. Objetivos	9
4. Estrategia de búsqueda y selección de estudios	10
5. Síntesis y análisis de los resultados.....	10
6. Discusión	15
7. Conclusión.....	17
8. Bibliografía.....	19

1. Resumen

En las últimas décadas, patologías tiroideas como el hipotiroidismo subclínico (HSC) y la autoinmunidad tiroidea (AIT) se han vinculado a la fertilidad y cuestiones obstétricas, ya sean abortos reiterados, impedimentos para concebir o anomalías en el desarrollo neurofisiológico del feto.

Presentamos, a continuación, los resultados de la búsqueda bibliográfica de artículos castellanos y anglosajones publicados en los últimos 8 años en las bases de datos certificadas de PubMed, la Biblioteca Virtual en Salud Española y Cochrane Library que abordan la temática HSC y AIT y su influjo sobre la fertilidad, abortos, nacimientos y complicaciones neonatales. Rechazando aquellos documentos que discutían tratamientos y procesos de fertilidad asistida y los que hablaban de la patología tiroidea maligna, quedó un total de siete artículos.

Se concluye con la necesidad de profundizar la investigación sobre la posible influencia negativa del HSC sobre la fertilidad y embarazo. Existen estudios que ya debaten si valores elevados de TSH en sangre no controlados afectan en la predisposición al embarazo y pérdidas recurrentes fetales. Sin embargo, muchos de ellos se contradicen debido a la dificultad para delimitar el rango óptimo de TSH en el HSC, la variable “edad” y los cambios progresivos de TSH a lo largo del embarazo. Por el contrario, apoyada en bases fisiobiológicas, la AIT sí incide sobre la reproducción pues se relaciona con el rechazo al óvulo fecundado, generando un mayor número de abortos respecto a la población eutiroidea.

Palabras clave: *tiroides, TSH, hipotiroidismo subclínico, anti-TPO, autoinmunidad tiroidea, fertilidad, aborto.*

2. Introducción

La glándula tiroidea se encuentra en la parte antero-inferior del cuello, a la altura de las vértebras C5 y T1 rodeando los anillos traqueales. Con forma de mariposa, esta glándula cuenta con dos lóbulos laterales unidos por una región más estrecha con forma piramidal denominada istmo.

Histológicamente, cuenta con varios tejidos según su implicación en los diferentes procesos biológicos que lleva a cabo. Los tirocitos (tejido epitelial) son el tejido más abundante; estas células epiteliales se organizan en unidades esféricas formando los denominados folículos, que encierran en su interior una sustancia rica en yodo llamada coloide. Aproximadamente, un 80% del yodo del organismo se encuentra unido a la glicoproteína Tiroglobulina (Tg), principal componente del coloide y sustrato para la síntesis de hormonas tiroideas (HT).¹ Rodeando a estos folículos, localizamos las células parafoliculares o células C, encargadas de la síntesis y almacenamiento de la hormona calcitonina, cuya función principal será reducir los niveles séricos de calcio.

2.1. Síntesis, secreción y transporte de las HT

Las HT llevan yodo en su estructura. La hormona tiroxina o T₄ contiene cuatro átomos de I; y la triyodotironina o T₃, incluye tres átomos de este elemento químico, como sus abreviaturas señalan.

El yodo es un oligoelemento necesario en concentraciones mínimas -pero siempre presente- e imprescindible para la formación de las HT. Gracias a la fisiología de la glándula tiroidea, en ella se almacenan altas reservas de éste en los coloides. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la ingesta diaria recomendada de yodo serían 150 µg/día, aproximadamente. En cambio, estas necesidades aumentan en el embarazo y lactancia hasta 250 µg/día y disminuyen en la etapa preescolar y primaria, con 90 y 120 µg/día, respectivamente. La USI (*Universal Salt Iodization*) fue la recomendación de la OMS en el informe de Geneva de 2004 donde sugiere la yodación de sal para ambos consumidores: humanos y ganado.²

Ya absorbido el I en el intestino delgado proximal, la captación del yoduro se realiza por parte del transportador activo NIS (*Sodium Iodine Symporter*), situado en la membrana basal de los tirocitos. Tras su entrada al colide efectuada por la

glicoproteína pendrina, próximo a la membrana del tirocito, el yoduro es oxidado por la enzima tiroxidasasa a yodonio. Posteriormente, la reacción de oxidación de la Tg con el I -en las llamadas zonas hormonogénicas de la proteína- es mediada por la tiroperoxidasa (TPO) formando, según el número de moléculas de I que se acoplen, las monoyodotirosinas (MIT) y diyodotirosinas (DIT). De esta manera, para formar las HT se unen dos de estas: la suma de 2 DIT forman la T₄ y la suma de ambas MIT y DIT forman la T₃.³ Estas hormonas formadas en los coloides aún serán inactivas hasta separarse de la Tg.

Desde el coloide al torrente sanguíneo, las tironinas tienen que atravesar la célula folicular. El primer paso es la endocitosis de pequeñas gotas de coloide. Posteriormente, las vesículas endocíticas resultantes se unen a lisosomas cargados de enzimas proteolíticas: catepsina D y tiol-proteasas. Separada la Tg de las HT, éstas últimas se liberarán a los capilares fronterizos de los folículos, fase probablemente mediada por el transportador MCT-8.⁴ Ambas hormonas no se liberan en cantidades proporcionales; aproximadamente, la T₃ se expulsa en cantidades 4 veces inferiores a la T₄.^{1,4}

Una vez en la sangre, las HT son atrapadas por diversas proteínas transportadoras. La TBG (*tiroxin binding globulin*) atraparán a la mayoría de las HT mientras que pequeños porcentajes son transportados por la albúmina y la transtiretina (Tabla 1). Existe una pequeña cantidad que circula libre por los vasos que constituye la hormona biológicamente activa.

	TBG	albúmina	transtiretina
T ₃	80%	10%	10%
T ₄	70%	20%	10%

Tabla 1. Proporción de HT transportada en sangre.⁴

2.2. Regulación de la función tiroidea

El punto de ajuste de la actividad biológica de la glándula tiroidea corre a cargo de la hormona estimulante del tiroidea TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) secretada por

la hipófisis en el contexto del eje tirotrópico o eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo (Imagen 1).

La TRH (*Thyroid Releasing Hormone*), secretada por el hipotálamo, actúa sobre la glándula hipofisaria causando la síntesis y liberación de TSH. Sin embargo, la secreción de ambas hormonas se ven definidas por otros estados fisiopatológicos: el fallo renal, el estado nutricional, la falta de sueño, el estrés, la depresión, el frío y otras hormonas como los estrógenos.^{1,3,6}

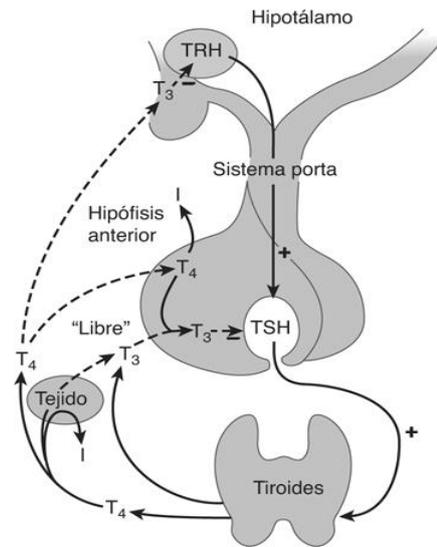


Imagen 1. Eje tirotrópico.⁵

De esta manera, ambas TRH y TSH tienen función estimulante sobre la hipófisis y el tiroides, respectivamente. Por el contrario, las hormonas tiroideas son inhibitorias de la producción de TRH y TSH, de tal manera que a mayor cantidad de tirocinas circulantes en sangre, menor será la producción de TRH y TSH por parte de sus respectivas glándulas.

La TSH es el principal factor regulador de la proliferación, diferenciación y función de las células tiroideas, estimulando los procesos implicados en la síntesis y secreción de HT. Esta hormona es liberada de forma pulsátil y con patrones circadianos. Por consiguiente, su máximo pico es alcanzado por la noche, al inicio del sueño. Además, los patrones pulsátiles disminuirán en ayunas, enfermedad y estrés físico.^{1,4}

2.3. Efectos fisiológicos de las HT

El efecto principal de las HT sobre los distintos tejidos es el acento generalizado de la actividad del organismo, provocando pérdidas de peso debido a la estimulación de la termogénesis y el apetito. De esta misma manera, pacientes con bajos niveles de HT en sangre tienden a la ganancia de peso corporal. Debido al nexo de unión de HT y TSH a través del eje tirotrópico, se demuestra que las variaciones de niveles de TSH en plasma (incluso sin escapar del rango aceptado como valores normales) provocan cambios de peso corporal en población tanto masculina como femenina.⁶

Se ha observado cómo grandes aumentos de tironinas en sangre pueden lograr hasta un aumento del 60 al 100% del índice metabólico basal (IMB) sobre los valores normales.⁴ Este aumento del IMB se debe a que el metabolismo de la glucosa se ve potenciado con una mayor absorción de glucosa a nivel intestinal y fomento de la gluconeogénesis a nivel hepático. Respecto al metabolismo lipídico, los niveles de colesterol se ven disminuidos ante valores elevados de HT y las reservas grasas merman debido a ese impulso del metabolismo.⁷

En el adulto, las tironinas mantienen la correcta actividad del intestino, el hígado (aumentando la depuración de la sangre), los huesos (promoviendo el crecimiento y desarrollo), el sistema nervioso y el corazón (con efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos, aumento de las resistencias vasculares con la consecuente ampliación del gasto cardíaco).³

Las HT son esenciales para el desarrollo normal del sistema nervioso central del feto durante la gestación y en el período neonatal, ya que el receptor de la T₃ se encuentra presente en el encéfalo durante su vida fetal.⁴ Cualquier alteración tiroidea materna puede perjudicar gravemente el estatus neuropsicológico del futuro neonato.^{3,4,7} Asimismo, correctos valores de HT en el infante son imprescindibles para el crecimiento óseo y el cierre de las epífisis ya que estimulan a los osteoclastos y osteoblastos directa e indirectamente (por su repercusión sobre la hormona del crecimiento).⁷

Relacionado con el efecto metabólico de las HT está su consecuencia sobre la fertilidad: las tironinas inhiben las señales de apoptosis y promueven las de proliferación, favoreciendo el desarrollo del ovocito. Además, la presencia de cualquier tipo de anticuerpo inmunitario, como podrían ser los anticuerpos presentes en la AIT, entorpecen la implantación del óvulo ya fecundado en el endometrio.⁸

2.4. Disfunción tiroidea. Eventos obstétricos.

Entre las enfermedades tiroideas más comunes nos encontramos el hipotiroidismo e hipertiroidismo, el cáncer de tiroides y ciertas enfermedades autoinmunes. La incidencia por géneros es visible y desigual: de los 3 millones de ciudadanos a nivel mundial que padecen del tiroides, 8 serían mujeres por cada hombre con disfunción

tiroidea. Aproximadamente, un 10% de población femenina en edad fértil padecen de patología tiroidea⁹ y 4 de cada 100 gestantes sufre un trastorno tiroideo.¹⁰

El paciente hipertiroideo presenta celeridad en la actividad metabólica. A nivel sintomatológico, suele presentar dificultades para dormir, ansiedad, pérdidas de peso e incluso aumento del gasto cardíaco.⁶ En casos extremos, puede derivar hacia bocio (agrandamiento visible de la glándula tiroidea).

El individuo con hipotiroidismo presenta escasez de HT acarreado lentitud en el metabolismo ligado a un aumento de peso, estreñimiento, pérdida de pelo, fatiga y, en mujeres, alteraciones menstruales.⁴ Al haber escasez de tironinas, se anula la retroalimentación negativa del eje tirotrófico causando altos niveles de TSH en sangre. Al hipotiroidismo clínico (HC) le precede una fase de HSC donde, a pesar de que los valores sanguíneos de tironinas son normales, ya existe un aumento de la TSH y el período es asintomático.¹¹

Diversas enfermedades autoinmunes del tiroides pueden ser la causa de ambos HC e hipertiroidismo. Entre los trastornos AIT más comunes son los evidenciados con anticuerpos contra la Tg, la TPO y la TSH. Por ejemplo, la tiroiditis de Hashimoto cursa con valores elevados de anticuerpos anti-TPO y anti-Tg y sintomatología hipotiroidea. En otros casos, la presencia de anticuerpos antitiroideos, como ocurre en la Enfermedad de Graves-Basedow, provoca hipertiroidismo.^{9,10}

A continuación se definen los valores de diagnóstico de las alteraciones tiroideas previamente mencionadas (Tabla 2).

	TSH	HT libres	Anticuerpos
Nivel normal	0.3-5 mIU/L	T ₄ 0,8 -1.33 mg/L	negativo
HC	>5 mIU/L	bajos	-
HSC	2.5-5 mIU/L	normales	-
Hipertiroidismo	<0.3 mIU/L	altas	-
AIT	-	-	positivo >35 mg/L

Tabla 2. Valores de los perfiles tiroideos normales y patológicos.¹²

Como se ha mencionado anteriormente, los efectos de la disfunción tiroidea a nivel fetal son mucho más relevantes y por eso cubrir la ingesta diaria de yodo para la configuración de HT en el tiroides es imprescindible en mujeres embarazadas; en ausencia de ellas, el tamaño y funcionamiento cerebral del feto se debilitan, pudiendo suponer un retraso mental y defectos neurológicos permanentes e irreversibles,^{4,6} además de desencadenar abortos recurrentes, pérdidas fetales o prematuridad.³ Además, es a partir de la vigésima semana de gestación cuando la glándula hipofisaria fetal entra en funcionamiento,^{13,14} por lo que en la primera mitad del embarazo es esencial el control del tiroides materno.

Durante la gestación, se elevan los niveles de HT a consecuencia del aumento de estradiol, a la intensa degradación de T₃ y T₄ a nivel de la placenta, el corion y el amnios, a la amplificación del volumen plasmático, al traspaso de pequeñas cantidades de HT al feto, al efecto estimulador de la gonadotropina coriónica humana (hCG) sobre el tiroides y al ascenso de producción de TBG (asciende entre 2 y 3 veces más que en mujeres eutiroideas fuera del embarazo), entre otros.^{11,13,14} Este aumento en los niveles de HT conduce a la disminución de la TSH.

De acuerdo a la Guía de la ATA (*American Thyroid Association*) de 2011, deberán tomarse como referencia los siguientes valores de TSH según el trimestre de embarazo en el que se encuentre la madre (Tabla 3):

	Primer trimestre	Segundo trimestre	Tercer trimestre
TSH mIU/L	[0.1-2.5]	[0.2-3.0]	[0.3-3.5]

Tabla 3. Niveles normales séricos de TSH durante el embarazo.¹⁴

Entre las alteraciones tiroideas más frecuentes y con repercusiones graves y demostradas en el proceso del embarazo está la elevación de TSH, con una prevalencia del 2.5-3.0% del total de embarazos. La tercera parte de este porcentaje corresponde HC y los dos tercios restantes al HSC.^{9,10} Sin embargo, según los valores que se tomen de referencia para determinar este HSC su prevalencia podría ascender al 18%.¹¹ Menos común, está el hipertiroidismo, con menos de un 1% de aparición en casos de gestación y con mucha menor repercusión sobre las variables obstétricas.¹⁰

Por otra parte, está la disfunción tiroidea autoinmune que incide en el 15% de las mujeres en edad fértil y se relaciona con un aumento del riesgo dos veces mayor de infertilidad que en una situación estándar. En la AIT, la presencia de anti-TPO se relaciona con la infertilidad^{8,9} y una mayor tendencia de abortos,^{11,13,14} tendencia que se acentúa en presencia de HSC.¹⁰

En relación con el HSC no suele diagnosticarse *a priori* de la gestación debido a su peculiaridad asintomática y no se trata. La falta de tratamiento en el HSC puede acarrear riesgos de abortos, pérdidas fetales, desprendimiento de la placenta y bajo peso del neonato al nacimiento,^{9,11} por lo que se recomiendan valores de TSH <2.5 mIU/L en la mujer gestante.¹¹ Sin embargo, existe controversia respecto a la evidencia de secuelas obstétricas debido al continuo debate a la hora de fijar los límites de TSH en el HSC.¹¹ Además son numerosos los factores implicados que impiden extraer resultados concluyentes: edad de la madre, tiempo de diagnóstico del HSC y la asociación con anticuerpos tiroideos,¹¹ etc. A pesar de que el HC sí se correlaciona con defectos neurológicos y alteraciones del desarrollo y crecimiento del neonato,⁴ en el HSC no parece exista esta asociación.¹¹

A continuación, en este trabajo de fin de grado se expone una revisión y análisis del HSC y la presencia de AIT en relación a cuestiones obstétricas como son los abortos, la prematuridad, la dificultad para concebir y otros inconvenientes en publicaciones científicas de los últimos ocho años. Hago especial mención a la patología hipotiroidea subclínica dado que, por su asintomatología y ausencia de tratamiento, parece ser un tema actual de debate.

3. Objetivos

El objetivo general de esta revisión bibliográfica es identificar si existe relación entre dos entidades patológicas del tiroides, el HSC y la AIT, y diferentes eventos obstétricos o infertilidad.

4. Estrategia de búsqueda y selección de estudios

Se ha realizado una revisión bibliográfica sistemática referente a la patología tiroidea y su influjo en la fertilidad y diversas anomalías obstétricas, recogiendo cualquier muestra de literatura científica.

Se desarrolló una búsqueda sistemática en las siguientes tres bases de datos: PubMed, la Biblioteca Virtual en Salud y Cochrane Library. En ellas consulté todo tipo de documentos: artículos, estudios clínicos, guías, libros y revisiones bibliográficas; anglosajones y castellanos publicados entre enero de 2011 hasta febrero de 2019. Las ecuaciones de búsqueda usadas fueron: [fertility] (AND) [thyroid] (AND) [abortion] limitando los resultados a documentos que trataran únicamente del género femenino humano.

Tras la búsqueda inicial, donde se recogieron 49 documentos en la Biblioteca Virtual en Salud, 24 en PubMed y 11 de Cochrane Library, se descartaron aquellos con tema principal de cáncer (benigno y maligno) tiroideo, valoración a partir de tratamientos de fertilidad y tratamientos farmacológicos del tiroides. Además, se prescindió de todos los documentos que requerían de pago para su descarga. Con los últimos sondeos y prescindiendo de aquellos escritos ya repetidos en las diversas bases de datos, la busca se redujo a 7 documentos: 3 estudios y 4 revisiones bibliográficas.

5. Síntesis y análisis de los resultados

Tras la lectura deliberativa de los artículos seleccionados,¹⁵⁻²¹ se expone a continuación una síntesis descriptiva de cada uno de ellos.

El foco de la investigación de Van Dijk et al.¹⁵ se dirige a aclarar la evidencia (o ausencia de ella) del nexo entre complicaciones obstétricas y el HSC. Recogen una muestra de 848 mujeres en edad fértil (de 18 a 40 años) sin patología tiroidea diagnosticada ni tratada que acudieron a la *Clínica Médica de Abortos* de Liverpool entre los años 2004 a 2011 por su situación inexplicable de abortos recurrentes (AR). Con la medición de niveles de TSH y HT, se realizaron dos grupos: el grupo control con eutiroidismo (TSH entre los percentiles 2.5 y 97.5) y el grupo de estudio con

HSC (TSH mayor que el 97.5 percentil y valores normales de HT). La variable principal a analizar fue la tasa de nacimientos; variables secundarias fueron la tasa de embarazo definido como gestación de más de 12 semanas, y la tasa de abortos, definida como pérdida gestacional de menos de 20 semanas. Los grupos y variables fueron analizados estadísticamente con el test de *Mann-Whitney-U*: grupo de HSC frente a mujeres eutiroideas con 45 vs 52; 65 vs 69; y 35 vs 28; en éxitos de nacimientos, embarazos y abortos, respectivamente. A pesar de la diferencia numérica entre los resultados, el equipo de investigación negó la relación entre HSC y las variables obstétricas definidas ya que al corregir el estudio estadístico ajustando la muestra por la edad de las gestantes, las diferencias no eran significativas.

Plowden et al.¹⁶ publicaron un estudio clínico donde examinaban el vínculo de los niveles de TSH gestacionales y la AIT con el tiempo a concebir (TaC), los abortos y los nacimientos. Juntaron una muestra de 1193 mujeres sanas de entre 24 y 40 años con historial de AR y con fertilidad demostrada, procedentes de 4 centros diversos de Estados Unidos. Se evaluaron datos pregestacionales de TSH, HT y anticuerpos anti-TPO y anti-Tg para dividir la muestra en dos pares de grupos paralelos y simultáneos: cuando $TSH \geq 2.5$ mIU/L (HSC) o $TSH < 2.5$ mIU/L, 25.4% y 74.1%, respectivamente; y cuando los anticuerpos antitiroideos son positivos, 14.6%, o negativos, 85.3%. Ajustando el estudio estadístico con aspectos socioeconómicos y culturales de edad, raza, nivel de educación y económico, consumo de alcohol y tabaco, entre otros, Plowden et al. no observaron diferencias entre las tres variables (TaC, abortos, nacimientos) y su incidencia en aquellas mujeres con HSC y normotiroideas con historia de AR. Asimismo, no evidenciaron incremento de abortos en presencia de anticuerpos tiroideos. Sin embargo, mencionan la debilidad de fiabilidad de los grupos (eutiroideas y HSC) ya que al calcular el valor antes de la gestación no se consideró el cambio sustancial de TSH a lo largo de los tres trimestres de embarazo.

La ASRM (*American Society for Reproductive Medicine*)¹⁷ realizó una guía de los riesgos y beneficios de tratar el HSC de las pacientes con un historial clínico de infertilidad y AR, al igual que sus complicaciones obstétricas y neonatales. Tras una búsqueda a través de MEDLINE se recopilaron documentos de entre 1966 y 2014 de sujeto humano que trataran la consecuencia de aborto, fecundación y embarazo. En la guía se refleja la diversidad de la definición de HSC y su correspondiente nivel de

TSH en plasma. Declaran la evidencia de que el HSC durante la gestación definido como $TSH \geq 4.0$ mIU/L se asocia un mayor número de abortos y daño fetal en comparación con las mujeres eutiroides; mientras que el grupo de HSC con valores entre 2.5 y 4.0 mIU/L, no verifican su relación con el ratio de abortos. En cuanto a la fertilidad, la AIT sí aumenta el ratio de abortos y casos de infertilidad aunque hay insuficiente información para confirmar la relación de estas variables con el HSC. Concretan con la oposición al screening universal del primer trimestre de la función tiroidea (excepto en casos de ovulación anómala y alto riesgo de patología tiroidea) y con la afirmación a tratar el $HSC \geq 4.0$ mIU/L en la gestación con el fin de evitar abortos.

Feldthusen et al.¹⁸ llevaron a cabo un estudio retrospectivo de una muestra de 11254 mujeres del GESUS (en danés: *Estudio de la Población Suburbana Danesa*) de entre 20 y 29 años. El objetivo principal fue estimar la significancia de los niveles de TSH, anti-TPO y HSC en el número de nacimientos, embarazos y abortos. Tras mediciones biomédicas de la muestra se obtuvo un 8% con HSC y 0.5% con anticuerpo anti-TPO, de las cuales un 60% estaban dentro del grupo de HSC. Se fijaron los valores para HSC de $TSH > 3.7$ mIU/L y para el grupo control 0.4-3.7 mIU/L. Para ajustar los parámetros estadísticos se midió el IMB de cada paciente y se realizó un cuestionario sociopersonal (educación recibida, fumadora, diabetes, trabajadora o en paro, número de embarazos y abortos espontáneos, contracepción, etc.). Concluyeron que a mayor TSH menor número de hijos y embarazos. También apreciaron que la media de edad en el momento de concebir en HSC era mayor que en el grupo control. De la misma manera, anti-TPO positivos presentes reducían el número de hijos. La concurrencia de HSC y anti-TPO no se vincula con el número de nacimientos ni de abortos, pero sí en dificultar la fecundación. Sin embargo, al ser un estudio retrospectivo, no tuvieron suficientes datos para completar una conclusión con respecto a los abortos.

La revisión bibliográfica sistemática de Colicchia et al.¹⁹ recoge 250 artículos de PubMed y GoogleScholar emergidos desde 1960 relacionados con las HT y TSH en el embarazo, el período de implantación y el trofoblasto. Indican el papel esencial de las HT en la implantación del óvulo ya fecundado, la respuesta del trofoblasto y la temprana maduración del embrión y niveles incorrectos de TSH y HT aquejan la fertilidad materna. Además, en la predisposición del óvulo a ser fecundado, las HT

también participan ya que potencian la acción de la FSH (*follicle-stimulating hormone*) sobre las células de la granulosa en el ovario. Los sucesos de AR en la AIT se explican por su definición de patología autoinmune: impulsan la actividad de las *natural killers* dificultando la implantación del óvulo y angiogénesis placentaria.

El objetivo de Artini et al.²⁰ en 2012 fue revisar toda la literatura clínica existente hasta entonces sobre la AIT, la infertilidad y los AR aunque no especifican la metodología de búsqueda. La incidencia de AIT en mujeres embarazadas con historial diagnosticado de AR es del 20-25%. Además, al recoger los valores de anticuerpos anti-TPO en mujeres infértiles (18%) y eutiroides (8%) infieren la mayor prevalencia de riesgo de abortos entre aquellas mujeres con AIT que entre aquellas sin disfunción tiroidea alguna. Sin embargo, no está confirmada el AIT y su relación con la problemática de éxito en fecundación. Concluyen la negación al screening de AIT únicamente de los grupos de riesgo (recomendación de la Sociedad de Endocrinología) ya que el 30-50% de mujeres fuera de ese sesgo presentaría aun así AIT.

Seungdamron²¹ llevó a cabo una revisión sistemática del 2002 en adelante sobre el HSC y la AIT en el período fértil y el embarazo. La metodología de la recogida de artículos no se desarrolla ni describe. Clarifica que la disfunción tiroidea afecta de manera directa en estados pregestacionales y gestacionales. El autor recalca la variabilidad de la relación HSC y embarazo debido a la diversidad de rangos de TSH, ya no sólo dentro de los trimestres gestacionales, sino también en las zonas de carencia de I. Además, la AIT sí está asociada con parto a pretérmino y AR, no obstante, en su vinculación con HSC no se obtienen estos mismos resultados. El artículo concluye con la necesidad de seguir evaluando la temática y poder ofrecer mayor seguridad en el tratamiento de HSC para vencer al AR, la infertilidad y las complicaciones obstétricas.

En el siguiente esquema sintetizo la información más relevante de las publicaciones a estudio (Tabla 4).

Autor(es), año	Tipo de estudio y muestra	VARIABLES ANALIZADAS	Resultados
Van Dijk et al., 2016	Estudio de cohortes. N=848 (2.4% HSC, 96% función tiroidea sin incidencias, 1.2% HC).	Nº de nacimientos, embarazos y abortos.	Diferencias no encontradas de las variables analizadas entre mujeres eutiroides y con HSC definido como TSH \geq 97.5 percentil, ambas con AR.
Plowden et al., 2016	Estudio de cohortes. N=1193, dividida en dos pares de grupos simultáneos: 25.4% HSC y 74.1% eutiroidismo, y cuando los anti-TPO son positivos 14.1% o negativos 85.3%.	Nº de nacimientos y abortos. TaC y aspectos socioeconómicos y culturales.	No se observan diferencias de TaC, abortos o nacimientos comparando aquellas mujeres con HSC con aquellas con normo-niveles de TSH, todas ellas con AR. Además, en la AIT no se evidencia un incremento del riesgo de abortos.
ASRM, 2015	Revisión bibliográfica a través de MEDLINE de documentos publicados entre 1966 y 2014 que tratasen función tiroidea ligada al aborto, fecundación y embarazo.	TSH en HSC, infertilidad, abortos y complicaciones obstétricas y neonatales.	Insuficiente información para confirmar la relación de HSC con la infertilidad pero sí para afirmar el aumento de la incidencia de abortos en AIT. Además, el tratamiento de HSC sí es eficaz en fertilidad y prevención de abortos, pero no en el daño fetal.
Feldthusen et al., 2015	Estudio retrospectivo transversal. N=11254 mujeres del GESUS de entre 20 y 29 años; 6.7% con HSC.	TSH, anti-TPO, nacimientos y abortos y cuestiones sociopersonales.	HSC y AIT no se vieron directamente relacionadas con el número de nacimientos ni abortos; pero sí se dificultaba la fecundación y aumentaban el riesgo de nacimientos y abortos.
Colicchia et al., 2014	Revisión bibliográfica de 250 artículos recogidos de GoogleScholar y PubMed sobre HT, TSH fecundación y embarazo.	Fisiología tiroidea y reproducción.	Evidencian la relativa posibilidad de que niveles defectuosos de TSH, T ₃ y T ₄ afecten sobre la fertilidad.
Artini et al., 2012	Revisión sistemática sin información del número de artículos seleccionados ni la metodología.	Screening y abordaje de AIT en infertilidad, embarazo y AR.	Existe mayor riesgo de abortos en AIT que en eutiroides. Concluyen con la necesidad de más estudios respecto al tratamiento de AIT para mejorar la fertilidad.
Seundgdarong, 2016	Revisión sistemática con artículos del 2002 en adelante sin describir la metodología que llevó a cabo.	HSC y AIT en fertilidad y embarazo.	Resultados inconcluyentes: el efecto del HSC y AIT en la reproducción debe continuar siendo estudiado.

Tabla 4. Síntesis de los 7 artículos seleccionados mediante la búsqueda sistemática. ¹⁵⁻²¹

6. Discusión

Quise enfocar la búsqueda hacia artículos que desarrollasen una relación de la patología tiroidea con la dificultad de concebir y los AR que muchas mujeres con esta disfunción presentaban. A pesar de que las ecuaciones de búsqueda fueron generales de «fertilidad, tiroides y aborto», las publicaciones encontradas versaban sobre HSC y AIT. De acuerdo a estos resultados, mi trabajo de análisis lo reenfoqué a estas dos patologías.

Este suceso puede razonarse ya que patologías clínicas como el HC son tratadas en el momento del diagnóstico, evitando cualquier tipo de secuela fértil u obstétrica. Por el contrario, el tratamiento en HSC no está actualmente protocolizado –salvo que presenten sintomatología de bocio u otros- y es por esto que existe el debate de la afectación del HSC sobre los problemas de fertilidad y ginecología. De la misma manera, presencia de anticuerpos antitiroideos no se trata hasta que provoca hipertiroidismo o HC secundario.¹⁰

El HSC está presente entre el 4 y 8.5% de la población total^{15,18,21} y en un 1.5-4% de las gestantes.^{15,21} Además, la incidencia de AR en el conjunto de todas las gestaciones es de un 15%¹⁵ y, de aquellas mujeres en edad fértil con historial de AR, el HSC se encuentra en el 25.4% de ellas.¹⁶ A pesar de que autores como Van Dijk et al.¹⁵ y el grupo de investigación ASRM¹⁷ hayan verificado la incidencia mayor de abortos en aquellas mujeres con HSC frente a mujeres eutiroideas, existen otros autores que niegan tal relación. Sin embargo, los autores que rechazan tal hipótesis han reajustado sus poblaciones muestrales de acuerdo a parámetros sociales, económicos y patológicos como son la edad, trabajo o paro, educación previa, tabaco, alcohol, métodos anticonceptivos, diabetes, cáncer y medicación; de tal manera que era después de este reajuste cuando las hipótesis a favor de la relación de HSC con los abortos daban respuestas negativas.^{16,18}

Haciendo un sondeo de los valores de referencia que tomaron los diversos artículos para definir el HSC había disconformidad: TSH ≥ 4.6 mIU/L¹⁵, TSH ≥ 2.5 mIU/L¹⁶, TSH > 4.0 mIU/L¹⁷, TSH > 3.7 mIU/L¹⁸. Por ello, las opiniones respecto al vínculo de HSC y abortos u otras complicaciones obstétricas son de difícil manejo a la hora de la comparación.

A niveles generales, la patología autoinmune tiroidea no es muy común: 0,5% de la población femenina,¹⁸ aunque en el contexto de la maternidad sí: un 20% de gestantes eutiroideas presentan AIT.¹⁰ Por otra parte, la relación de AIT y HSC es bastante manifiesta: dentro de poblaciones de género femenino con HSC diagnosticado, un 44-60% de ellas da positivo en pruebas de anti-TPO en sangre.^{10,18} Además, un porcentaje de 14.6 a 25% de mujeres con historial de AR presentan pruebas positivas de anticuerpos antitiroideos^{16,20} y entre el 15 y el 20% de embarazadas se encuentra una presencia positiva de anti-TPO.²⁰

En este contexto, la fiabilidad de los resultados favorables ante la mayor incidencia de abortos en aquellas mujeres con presencia de anticuerpos antitiroideos en su plasma^{17,18,20,21} se apoyan en bases fisiobiológicas. Éstas dicen cómo la propia inmunidad del individuo con AIT rechaza la implantación del óvulo fecundado y la angiogénesis placentaria al reconocerlos como “cuerpos extraños o ajenos”.¹⁹ En el estudio de Feldthusen et al.¹⁸ se verifican estos datos con una incidencia de abortos del 53% en mujeres con AIT frente a un 23% entre mujeres sin AIT. Por otra parte, existe controversia debido a la negación de Plowden et al.¹⁶ que rechaza la diferencia de tasa de abortos entre los grupos con anticuerpos antitiroideos positivos y el grupo de anticuerpos negativos.

Pero no sólo son las pérdidas fetales lo que se lleva a estudio en este tipo de complicaciones obstétricas: Seungdamron²¹ añade el mayor número de partos a pretérmino si la mujer padecía AIT que las gestantes sin disfunción tiroidea. Otro ejemplo sería el déficit de desarrollo neurofisiológico fetal en presencia de HSC, como observa la ASRM¹⁷ en su proyecto donde recogió mayor número de complicaciones del desarrollo fetal cuando la TSH superaba los 4.0 mIU/L.

Asimismo, el tiroides interviene en otras cuestiones ginecológicas relacionadas con la fertilidad poblacional. Por ejemplo, el número de nacimientos y embarazos se ha visto relacionado con HSC: valores de TSH por encima de 3.7 mIU/L¹⁸ o por encima del 97.5 percentil¹⁵ infieren un menor número de embarazos y nacimientos; además, la AIT acarrea con un menor número de hijos.¹⁸ Sin embargo, existe controversia entre los artículos seleccionados y la exacta y fiable relación de HSC y AIT sobre la reproducción y fertilidad, pues Plowden et al.¹⁶ niegan, desde la definición de HSC como TSH ≥ 2.5 mIU/L, la relación de HSC con la disminución de gestaciones y

nacimientos, y niegan también la hipótesis de que la presencia de anticuerpos anti-TPO influye negativamente en el número de embarazos: 74% de embarazos en mujeres con AIT frente al 72% de mujeres sin dicha patología.

De estudios cohortes, retrospectivos y revisiones sistemáticas salieron inferencias antagónicas sobre el tema del lapso de tiempo que separaba al intento de que la mujer quisiera quedarse embarazada, hasta que realmente se quedara embarazada. Este tiempo, TaC, no varía entre el grupo control eutiroideo y los grupos con HSC o AIT en Plowden et al.¹⁶ mientras que Feldthusen et al.¹⁸ sí evidencian la dificultad que existe a la hora de la fecundación cuando ambos HSC y AIT están presentes al unísono, anotación apoyada en la disminución del ratio de embarazos cuando anticuerpos antitiroideos están presentes en la futura madre.²¹

Los razonamientos estadísticos de las variables “tasa de embarazos” y “tasa de nacimientos” se ven distorsionados debido al progreso de los valores de TSH en los distintos trimestres gestacionales [ver tabla 3] y es que no todos los estudios tuvieron en cuenta los distintos intervalos en condiciones normales. Muchos de los artículos miden la TSH pregestacional y con estos datos infieren resultados de su relación con los embarazos¹⁶, dando lugar a error. Otros recogen los datos fuera del contexto de querer concebir como es el caso de Feldthusen et al.¹⁸ ya que es un estudio retrospectivo. Finalmente, no todas las revisiones sistemáticas tuvieron en cuenta los rangos de TSH trimestrales¹⁷ a excepción del autor Seungdamrong²¹ que sí prestó atención a los diferentes ciclos.

Hasta ahora, había analizado aspectos obstétricos dentro de agrupaciones femeninas fértiles pero también algunos refieren datos sobre la prevalencia de patologías tiroideas dentro de la población estéril: HSC incide en un intervalo de 0.7 a 10.2%¹⁷ y la AIT en un 18% frente al 8% de mujeres fértiles con AIT.¹⁸

7. Conclusión

En la actualidad son muchos los problemas obstétricos y de fertilidad que preocupan a la población femenina. Abortos recurrentes son objeto a estudio en muchas organizaciones médico-ginecológicas y la prevalencia de HSC y AIT en estas

pacientes está demostrada, sugiriendo un vínculo entre las patologías descritas y los abortos.

Sin embargo, no existe suficiente evidencia científica que permita relacionar el HSC con aspectos de fertilidad y ginecología. Por otra parte, la AIT eleva la posibilidad de que los anticuerpos anti-TPO rechacen al nuevo óvulo, constatando las elevadas tasas de abortos entre mujeres con AIT.

Se concluye con la necesidad de ampliar la investigación sobre la posible influencia del HSC sobre la fertilidad y la gestación, estableciendo claramente los niveles de TSH que puedan incidir negativamente antes y durante el embarazo y estandarizando los cambios trimestrales de TSH y los factores que puedan perjudicar tanto a la fertilidad como a cuestiones de obstetricia.

8. Bibliografía

1. Brandan NC, Llanos IC, Horak FA, Tannuri HO, Rodríguez AN. Hormonas tiroideas. UNNE, Facultad de Medicina, Cátedra de Bioquímica; 2014. Disponible en: [https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hormona%20tiroidea%202014\(1\).pdf](https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/hormona%20tiroidea%202014(1).pdf)
2. De Benoist B, Andersson M, Egli I, Takkouche B, Allen H. Iodine status worldwide: WHO Global database on iodine deficiency. Department of Nutrition for Health and Development. Geneva: WHO, 2004. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43010/9241592001.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
3. Martín-Almendra MA. Estructura y función de la glándula tiroides. ORL. 2016;7 Suppl 2:7-16.
4. Brandan NC, Llanos IC, Rodríguez AN, Ruiz Díaz DA. Hormonas tiroideas. UNNE, Facultad de Medicina, Cátedra de Bioquímica; 2010. Disponible en: <https://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/Carrera-Medicina/BIOQUIMICA/tiroideas.pdf>
5. Hammer GD, McPhee SJ. Fisiopatología de la enfermedad. 7ª ed. McGraw-Hill Education; 2015.
6. Mullur R, Liu Y-Y, Brent GA. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev.* 2014;94:355-382.
7. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001;81:1097-1142.
8. Zhang S, Lin H, Wang S, Wang H, Armant DR. Physiological and molecular determinants of embryo implantation. *Mol Aspects Med* 2013;34:939-980.
9. Córdoba N, García HD, Builes CA. Cambios fisiológicos de la función tiroidea en el embarazo: bases para la interpretación de las pruebas tiroideas. *Iatreia.* 2013;26:185-196.
10. Ibáñez L, Marcos MV. Actualización en patología tiroidea. En: AEPap, editores. Curso de Actualización Pediatría. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 161-74.
11. Delitala AP, Capobianco G, Cherchi PL, Dessole S, Delitala G. Thyroid function and thyroid disorders during pregnancy: a review and care pathway. *Arch Ginecol Obstet.* 2019;299:327-338.

12. Olmedo P, Santiago P, García E, Ureña T, Gutiérrez C, Sanchez A, et al. Definición de los rangos de referencia de T4 libre, TSH y tiroglobulina en sujetos del Distrito de Jaén. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64:417-423
13. Leung AM. Thyroid function in pregnancy. *J Trace Elem Med Biol.* 2012;26:137-140.
14. McNeil AR, Standford PE. Reporting thyroid function test in pregnancy. *Clin Biochem Rev.* 2015;36:109-126.
15. Van Dijk MM, Vissenberg R, Bisschop PH, Dawood F, Van Wely M, Goddijn M, et al. Is subclinical hypothyroidism associated with lower live birth rates in women who have experienced unexplained recurrent miscarriage? *Reprod Biomed Online.* 2016;33:745-751.
16. Plowden TC, Schisterman EF, Sjaarda LA, Zarek SM, Perkins NJ, Silver R, et al. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity are not associated with fecundity, pregnancy loss, or live birth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2358-2365.
17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril.* 2015;104:545-553.
18. Feldthusen AD, Pedersen PL, Larsen J, Kristensen TT, Ellervik C, Kvetny J. Impaired fertility associated with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: the Danish general suburban population study. *J Pregnancy.* 2015;2015:132718.
19. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update.* 2014; 20:884-904.
20. Artini PG, Uccelli A, Papini F, Simi G, Di Bernardino OM, Ruggiero M et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. *Gynecological Endocrinology* 2012; 29:36-41.
21. Seungdamrong, MD. The impact and management of subclinical hypothyroidism for improving reproductive outcomes such as fertility and miscarriage. *Semin Reprod Med* 2016;34:331-336.

