



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

Determinación del hipotiroidismo subclínico como causa de infertilidad. Una
revisión bibliográfica.

Trabajo de Titulación para optar al título de médico general

Autores:

Acosta Bastidas Dayana Carolina

Murillo Álvarez Cristian Roberto

Tutor:

Dra. Mónica Patricia Inca Rea

Riobamba, Ecuador. 2023

DERECHOS DE AUTORÍA

Nosotros, Dayana Carolina Acosta Bastidas y Cristian Roberto Murillo Alvarez, con cédula de ciudadanía 1761459385; 0604319533, autores del trabajo de investigación titulado: **Determinación del hipotiroidismo subclínico como causa de infertilidad**, certificamos que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mi exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedemos a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 7 de agosto de 2023.



Dayana Carolina Acosta Bastidas
C.I: 1761459385



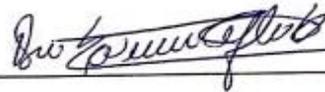
Cristian Roberto Murillo Alvarez
C.I: 0604319533

DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado del trabajo de investigación **Determinación del hipotiroidismo subclínico como causa de infertilidad**, por Dayana Carolina Acosta Bastidas y Cristian Roberto Murillo Alvarez, con cédula de identidad número 1761459385; 0604319533, emitimos el DICTAMEN FAVORABLE, conducente a la APROBACIÓN de la titulación. Certificamos haber revisado y evaluado el trabajo de investigación y cumplida la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba el día 7 de agosto de 2023.

Dra. Patricia Chafra
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. Rebeca Silvestre
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dra. María Belén Espíndola
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Mónica Patricia Inca Rea
TUTORA



CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Determinación del hipotiroidismo subclínico como causa de infertilidad**, por Dayana Carolina Acosta Bastidas y Cristian Roberto Murillo Alvarez, con cédulas de identidad número 1761459385; 0604319533, bajo la tutoría de Dra. Mónica Patricia Inca Rea; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba el día 7 de agosto de 2023.

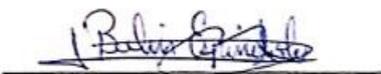
Presidente del Tribunal de Grado
Dra. Patricia Chafla



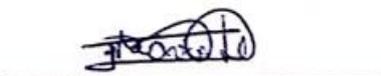
Miembro del Tribunal de Grado
Dr. Rebeca Silvestre



Miembro del Tribunal de Grado
Dra. María Belén Espíndola



Tutora
Dra. Mónica Patricia Inca Rea



CERTIFICADO ANTIPLAGIO



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 31 de julio del 2023
Oficio N° 94-2023-1S-URKUND-CID-2023

Dr. Patricio Vásconez
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por la Dra. Mónica Patricia Inca Rea, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N° 0383-D-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos del estudiante	% URKUND verificado	Validación	
					Si	No
1	0123-D-FCS-22-02-2023	Determinación del hipotiroidismo subclínico como causa de infertilidad	Cristian Roberto Murillo Álvarez Dayana Carolina Acosta Bastidas	11	x	

Atentamente,



PhD. ALEXANDRA PILCO GUADALUPE

PhD. Alexandra Pilco Guadalupe
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Gonzalo E. Bonilla Pulgar – Decano FCS

DEDICATORIA

A mis padres, mi fuente de aliento, quienes me han dado la fuerza para enfrentar cualquier desafío. A mi hermana, mi conexión única y especial. A mi novia, mi amada y leal compañera de alegrías y tristezas. A la memoria de mi tía Celia.

Cristian Murillo Álvarez

A mis padres Hugo Acosta y Gloria Bastidas quienes han sido mis guías y mis modelos a seguir. A mis hermanos Eliana, Vanesa, Hugo, Yomar y Anderson por ser un regalo inigualable que ha enriquecido mi existencia de maneras inimaginables. A mi novio, mejor amigo y confidente, Cristian.

Dayana Acosta Bastidas

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Nacional de Chimborazo por proporcionarnos un entorno enriquecedor para el desarrollo de nuestras habilidades académicas y personales, ofreciéndonos recursos y oportunidades que han potenciado nuestro crecimiento como estudiantes y como individuos.

A nuestro equipo de tutoras, quienes nos guiaron con paciencia y sabiduría, ya que sin su apoyo y dedicación este proyecto no hubiera sido posible.

A todos nuestros profesores, compañeros y pacientes, quienes tanto nos han enseñado acerca de la Medicina.

Cristian Murillo, Dayana Acosta

ÍNDICE GENERAL

DERECHOS DE AUTORÍA.....	2
DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL.....	3
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL.....	4
CERTIFICADO ANTIPLAGIO	5
DEDICATORIA.....	6
AGRADECIMIENTO.....	7
ÍNDICE GENERAL.....	8
TABLAS	11
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	12
RESUMEN.....	13
ABSTRACT	14
1.CAPÍTULO I.....	15
1.1 Introducción	15
1.2 Planteamiento del problema.....	16
1.3 Justificación	16
1.4 OBJETIVOS	17
1.4.1 General	17
1.4.2 Específicos.....	17
2.CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	18
2.1 ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDEA	18
2.2 FISIOLÓGÍA HORMONAL	19
2.2.1 Funciones fisiológicas de las hormonas tiroideas	20
2.2.2 Hormona tiroidea y reproducción femenina	23
2.2.3 Hormona tiroidea y reproducción masculina.....	24
2.3 HIPOTIROIDISMO.....	24
2.3.1 Epidemiología.....	24
2.3.2 Etiología	25
2.3.3 Clasificación del hipotiroidismo	26

2.3.4	Fisiopatología	27
2.3.5	Manifestaciones clínicas	27
2.3.6	Diagnostico.....	29
2.3.7	Tratamiento.....	31
2.4	HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO	32
2.4.1	Definición	32
2.4.2	Diagnóstico.....	32
2.4.3	Etiología	33
2.4.4	Factores de riesgo:	34
2.4.5	Manifestaciones clínicas	35
2.4.6	Complicaciones	36
2.4.7	Abordaje terapéutico.....	37
2.4.8	Manejo terapéutico en grupos especiales.....	38
2.4.9	Pronóstico y seguimiento a largo plazo	39
2.5	INFERTILIDAD	39
2.5.1	Epidemiologia.....	40
2.5.2	Infertilidad femenina	40
2.5.3	Infertilidad masculina	42
2.6	HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO E INFERTILIDAD	43
2.6.1	Prevalencia del hipotiroidismo subclínico en poblaciones infértiles:	43
2.6.2	Impacto del hipotiroidismo subclínico en la fertilidad femenina.....	43
2.6.3	Impacto del hipotiroidismo subclínico en la fertilidad masculina	46
2.6.4	Tratamiento del hipotiroidismo subclínico en pacientes infértiles	49
2.6.5	Efectos del Tratamiento del Hipotiroidismo Subclínico en la Fertilidad Femenina	49
2.6.6	Efectos del Tratamiento del Hipotiroidismo Subclínico en la Fertilidad Masculina	50
2.6.7	Consideraciones en el Tratamiento:.....	51
2.6.8	Seguridad del Tratamiento:.....	52
3.	CAPÍTULO III	53
3.1	METODOLOGÍA	53
3.1.1	Tipo de investigación.....	53
3.1.2	Técnicas de recolección de Datos	53

3.1.3	Criterios de Inclusión.....	53
3.1.4	Criterios de Exclusión	53
3.1.5	Población de estudio.....	54
3.1.6	Muestra.....	54
3.1.7	Métodos de estudio.....	54
3.1.8	Técnicas y procedimientos	54
4.	CAPÍTULO IV.....	56
4.1	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	56
5.	CAPÍTULO V.....	57
5.1	CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES.....	57
5.1.1	Conclusiones.....	57
5.1.2	Recomendaciones	58
6.	Bibliografía.....	59

INDICE DE TABLAS.

Tabla 1: Clasificación del hipotiroidismo 26

Tabla 2: Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo 28

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1: Activación de las células efectoras por la hormona tiroidea.	20
Ilustración 2: Algoritmo del diagnóstico del hipotiroidismo	31
Ilustración 3: Diagnóstico de HSC.....	33

RESUMEN

El Hipotiroidismo Subclínico se define por el aumento de los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), mientras que los niveles de tiroxina libre (T4L) se mantienen dentro de los límites normales. La infertilidad se refiere a la imposibilidad de lograr un embarazo después de al menos 12 meses de tener relaciones sexuales sin utilizar métodos anticonceptivos.

El hipotiroidismo subclínico afecta la fertilidad en mujeres y hombres. Puede ocasionar problemas en el eje hormonal, ciclo menstrual irregular, reducción de la calidad del semen y baja tasa de éxito en tratamientos de fertilidad. En Ecuador, el hipotiroidismo subclínico es una condición médica común en la población adulta, con una prevalencia del 8.6%. El tratamiento con levotiroxina sódica puede mejorar la función tiroidea y potencialmente beneficiar la fertilidad en ambos sexos. **Objetivo:** el objetivo de la investigación es determinar al hipotiroidismo subclínico como causa de infertilidad. **Métodos:** Se realizó una investigación de nivel descriptivo, de diseño no experimental, de secuencia transversal y de cronología retrospectiva, mediante plataformas científicas como Pubmed, UpToDate, Scopus, Google Scholar, Cochrane, Scielo, Redalyc y Medline en un periodo de tiempo del 2018 al 2023; orientadas al estudio de hipotiroidismo subclínico como causa de infertilidad, características clínicas y epidemiológicas, los elementos que permiten el diagnóstico de la enfermedad y los esquemas terapéuticos utilizan en su tratamiento, así como los mecanismos por los cuales el hipotiroidismo subclínico puede llegar a ser considerado como una causa de infertilidad. **Resultados:** Se logró obtener mediante las revisiones bibliográficas de estudios realizados la relación que existe entre el hipotiroidismo subclínico y los problemas de infertilidad. **Conclusión:** La revisión bibliográfica evidencia una conexión entre el Hipotiroidismo subclínico y la infertilidad. Los estudios revelan que hay una mayor prevalencia de esta condición en mujeres que en hombres. Por lo tanto, es recomendable realizar pruebas tiroideas para detectar o diagnosticar a tiempo este problema y prevenir complicaciones que puedan afectar la calidad reproductiva de los pacientes.

Palabras claves: Hipotiroidismo subclínico, infertilidad, tiroides, tirotrópina

ABSTRACT

Subclinical Hypothyroidism is defined by increased thyroid-stimulating hormone (TSH) levels, while free thyroxine (FT4) levels remain within normal limits. Infertility refers to the inability to achieve a pregnancy after at least 12 months of sexual intercourse without using contraception. Subclinical hypothyroidism affects fertility in women and men. It can cause problems in the hormonal axis, irregular menstrual cycle, reduced semen quality and a low success rate in fertility treatments. In Ecuador, subclinical hypothyroidism is a common medical condition in the adult population, with a prevalence of 8.6%. Treatment with levothyroxine sodium may improve thyroid function and potentially benefit fertility in both sexes.

Objective: the objective of the research is to determine subclinical hypothyroidism as a cause of infertility.

Methods: A descriptive level investigation, non-experimental design, cross-sectional sequence and retrospective chronology was carried out through scientific platforms such as Pubmed, UpToDate, Scopus, Google Scholar, Cochrane, Scielo, Redalyc and Medline in a period of 2018. to 2023; aimed at the study of subclinical hypothyroidism as a cause of infertility, clinical and epidemiological characteristics, the elements that allow the diagnosis of the disease and the therapeutic schemes used in its treatment, as well as the mechanisms by which subclinical hypothyroidism can be considered as a cause of infertility.

Results: The relationship between subclinical hypothyroidism and infertility problems was obtained through bibliographical reviews of studies carried out.

Conclusion: The bibliographic review shows a connection between subclinical hypothyroidism and infertility. Studies reveal that there is a higher prevalence of this condition in women than in men. Therefore, it is advisable to perform thyroid tests to detect or diagnose this problem in time and prevent complications that may affect the reproductive quality of patients.

Keywords: Subclinical hypothyroidism, infertility, thyroid, thyrotropin.



Reviewed by:

Msc. Jhon Inca Guerrero.

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 0604136572

CAPÍTULO I.

1.1 Introducción

La fertilidad y la fecundidad son conceptos importantes en la vida de todos los seres humanos. Cualquier alteración de la fecundidad o la fertilidad no solo condiciona trastornos orgánicos, sino también psicológicos. La infertilidad es un problema de salud latente que se presenta a nivel global. En muchas ocasiones existen causas identificadas que se describen como responsables de la aparición de la infertilidad; en otros casos es imposible detectar la causa que la genera y las personas, simplemente, se sienten derrotadas en este sentido, privándoseles de la posibilidad fisiológica de la maternidad y paternidad (1,2)

Dentro de las causas de infertilidad se citan varias enfermedades crónicas no transmisibles; sobre todo aquellas que tienen componentes inmunológico e inflamatorio dentro de sus mecanismos etiopatogénicos. Los elementos comunes que tienen estas afecciones se relacionan directamente con un trastorno orgánico o funcional del sistema reproductor que genera la imposibilidad para la producción, maduración o funcionamiento de los gametos sexuales. Entre estas enfermedades se incluyen las enfermedades reumáticas y las endocrino-metabólicas (3,2)

Dentro de las enfermedades endocrino-metabólicas se ha señalado al hipotiroidismo como una enfermedad que afecta la función reproductiva, llegando a ocasionar infertilidad entre el 6 y el 21% de las personas con diagnóstico confirmado de esta enfermedad. En Ecuador, el hipotiroidismo subclínico es una condición médica común en la población adulta, con una prevalencia del 8.6% (4). Se describe que unas de las principales afectaciones del hipotiroidismo se manifiestan en la esfera sexual y reproductiva; donde no solo afecta la libido sexual; sino que también condicionan disfunción hormonal que pudiera ser la responsable de la infertilidad en estos pacientes (2).

Sin embargo, los reportes de infertilidad en el hipotiroidismo subclínico, a pesar de estar presentes, no exponen de manera clara los mecanismos etiopatogénicos por los cuales esta enfermedad es considerada como una causa de infertilidad, es por ello, que se decide realizar esta investigación mediante una revisión bibliográfica con el objetivo de obtener información actualizada que permita determinar al hipotiroidismo subclínico como causa de infertilidad.

1.2 Planteamiento del problema

La infertilidad es causa de preocupación, principalmente en mujeres en edad fértil que ven afectado su deseo de maternidad. Los profesionales de la salud que se dedican a la atención de salud de estos pacientes tienen como función primordial identificar la causa que genera infertilidad y tratar de solucionarla para revertir el proceso y lograr la fecundidad.

El hipotiroidismo, en todas sus formas clínicas de presentación, es una enfermedad con incidencia y prevalencia elevada en Ecuador (5,2). En la práctica médica diaria se observa pacientes femeninas que acuden a consulta de infertilidad, mujeres jóvenes, en edad fértil y cuyo único antecedente de salud es presentar un hipotiroidismo subclínico, sin poder lograrse identificar la presencia de otras causas conocidas o factores de riesgo de infertilidad.

La combinación de infertilidad e hipotiroidismo subclínico hacen suponer que existe una posible relación entre estas dos afecciones, es por esto, que se debe tener en cuenta la elevada frecuencia con que se presenta el hipotiroidismo, y especialmente el hipotiroidismo subclínico en la población ecuatoriana, la afectación física y psicológica que genera la infertilidad y la posible relación existente entre el hipotiroidismo subclínico y la infertilidad. Por lo tanto, cabe preguntar ¿Es el hipotiroidismo subclínico causa de infertilidad?

1.3 Justificación

Investigar sobre los efectos que el hipotiroidismo subclínico causa en la fertilidad, aportará elementos que pueden ser utilizados para identificar los mecanismos etiopatogénicos por los cuales el hipotiroidismo subclínico puede ser considerado como causa de infertilidad; lo que abre una ventana de oportunidades en el mejoramiento del conocimiento de esta enfermedad y de sus complicaciones fundamentales.

Desde un enfoque teórico, la investigación se justifica al proporcionar al equipo de investigación información actualizada sobre los aspectos relacionados con el problema de investigación que se ha identificado, permitiendo así el análisis de los mecanismos de acción que pueden considerar al hipotiroidismo subclínico como una causa de infertilidad

Desde el punto de vista práctico, la investigación permitirá al equipo aplicar conocimientos sobre metodología de investigación en el ámbito de las ciencias de la salud. Esto implica buscar información relevante sobre las variables de investigación para cumplir con los objetivos establecidos.

Metodológicamente, el estudio está justificado al seguir la estructura y contenido del método científico. Partiendo de un problema de investigación identificado, se definen objetivos, se

realiza una búsqueda de información, se establece la metodología y se obtienen resultados que se analizan y discuten, lo que conduce a conclusiones que abordan parcial o completamente el problema de investigación identificado.

Desde una perspectiva social, la justificación incluye a beneficiarios tanto directos como indirectos. Entre los beneficiarios directos se encuentran los profesionales de la salud que atienden a pacientes con infertilidad y diagnóstico de hipotiroidismo subclínico. También se incluyen en este grupo las personas con infertilidad y diagnóstico de esta enfermedad, quienes podrían obtener una nueva explicación que les permita abordar y superar la infertilidad si los resultados de la investigación son positivos. Entre los beneficiarios indirectos se encuentran los directivos de la institución de salud, quienes contarán con un documento científico de alto nivel que podría ser utilizado como una guía para entender los efectos del hipotiroidismo subclínico en la fertilidad de las personas.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 General

Determinar al hipotiroidismo subclínico como causa de infertilidad.

1.4.2 Específicos

- Describir las características clínicas, epidemiológicas, diagnósticas y terapéuticas del hipotiroidismo subclínico.
- Describir los mecanismos etiopatogénicos por los cuales el hipotiroidismo subclínico puede llegar a ser considerado como una causa de infertilidad.
- Compilar la información científica encontrada sobre el hipotiroidismo subclínico como causa de infertilidad.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.

2.1 ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDEA

La glándula tiroidea es una estructura endocrina en forma de mariposa que se ubica en la parte anterior del cuello, a nivel de las vértebras C5-T1, profunda a los músculos infrahioideos. Está compuesta por dos lóbulos laterales conectados en la línea media por el istmo tiroideo. El tamaño de la glándula tiroidea puede variar entre las personas, pero en promedio tiene un peso de 25 a 30 gramos. Sus dimensiones también pueden cambiar en diferentes etapas de la vida y en respuesta a ciertas condiciones fisiológicas o patológicas (6).

En ciertos casos la glándula tiroidea puede presentar un tercer lóbulo llamado lóbulo piramidal, que se extiende anteriormente desde el istmo tiroideo. Además, puede existir una estructura fibromuscular llamada elevador de la glándula tiroidea, que se une al hueso hioides y está asociada con el lóbulo piramidal (7). Está cubierta por dos cápsulas: una verdadera cápsula compuesta de tejido conjuntivo fibroelástico, y una falsa cápsula que consiste en la capa pretraqueal de la fascia cervical profunda (8).

La glándula tiroidea tiene una relación anatómica con varias estructuras. Anteriormente, se encuentra en contacto con la piel, la fascia superficial y profunda, y el músculo platisma. Posteriormente, se asocia con el cartílago tiroideo y los anillos traqueales, y lateralmente con la arteria carótida externa y la vena yugular interna.

La glándula tiroidea recibe su inervación principalmente del plexo cervical y de las ramas del nervio vago. Recibe flujo sanguíneo a través de dos arterias principales: las arterias tiroideas superior e inferior, y en ciertos casos por una arteria adicional llamada arteria tiroidea ima que se origina en el arco aórtico o en la arteria innominada (8). El drenaje venoso se produce a través de las venas tiroideas superior, media e inferior, y en ocasiones puede haber una cuarta vena llamada vena de Kocher. El drenaje linfático de la glándula tiroidea se realiza a través de los ganglios linfáticos cervicales, específicamente en las áreas prelaríngea, pretraqueal y paratraqueal (9).

La estructura interna de la glándula tiroidea está compuesta por pequeños sacos globulares llamados folículos, presentes en los lóbulos y el istmo. Estos folículos están revestidos por células foliculares que secretan un líquido denominado coloide. El coloide contiene la prohormona tiroglobulina, que es sintetizada por las células foliculares. Cada molécula de tiroglobulina contiene unas 70 moléculas del aminoácido tirosina, que es el sustrato principal

que se combina con el yodo para sintetizar las hormonas tiroideas: tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) (10).

La glándula tiroides desempeña un papel crucial en la producción de hormonas tiroideas que son necesarias para satisfacer las demandas de los tejidos periféricos. Las hormonas tiroideas ejercen su acción a nivel celular mediante diferentes mecanismos. Para ingresar a la célula, las hormonas tiroideas pueden difundir a través de las membranas celulares o utilizar transportadores específicos, como el transportador de monocarboxilatos (MCT), que es importante para el suministro de hormonas tiroideas al cerebro a través de la barrera hematoencefálica.

Una vez dentro de la célula, la hormona tiroidea activa su acción fisiológica principal, la triyodotironina, a nivel del núcleo celular. Esto requiere la presencia de receptores nucleares de hormonas tiroideas (RT), cofactores de receptor y elementos reguladores de ADN. El RT forma un complejo con el receptor X retinoide (RXR). Cuando la T3 se une a este complejo, se desplaza el correpressor del receptor y se une un coactivador del receptor. Esto permite que el complejo se una a secuencias específicas de ADN, lo que lleva a la transcripción de ARNm y la síntesis de proteínas específicas.

La función tiroidea está regulada principalmente por la hormona estimulante de la tiroides o tirotropina (TSH), que es secretada por la hipófisis. Las hormonas tiroideas ejercen un control de retroalimentación negativa sobre la secreción de TSH. Además, la liberación de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) en el hipotálamo también influye en la regulación de la función tiroidea.

La función tiroidea se puede evaluar mediante la medición de la hormona estimulante de la tiroides y la tiroxina libre (T4L), y en ocasiones la triyodotironina libre (T3L). La determinación de TSH es la principal prueba utilizada para evaluar la función tiroidea y la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (11).

2.2 FISIOLOGÍA HORMONAL

El sistema endocrino cumple su función principal de mantener el equilibrio interno del cuerpo, conocido como homeostasis. Para ello, coordina las vías de señalización hormonal que regulan la actividad celular en los órganos de todo el cuerpo. Además de su papel en la homeostasis, este sistema también juega un papel crucial en la capacidad reproductiva y el desarrollo sexual de los seres humanos (12).

Las hormonas ejercen diversas acciones en diferentes células, provocando cambios en el metabolismo, la liberación de otras hormonas y la modificación de la actividad celular, entre otras funciones. La coordinación de las hormonas garantiza el mantenimiento de la homeostasis. Existen ciertas hormonas clave, como la hormona tiroidea, el cortisol, la hormona paratiroidea, la vasopresina, los mineralcorticoides y la insulina, que desempeñan un papel fundamental en la regulación de la homeostasis.

Las hormonas tiroideas tienen un papel crucial en el funcionamiento de casi todos los órganos y tejidos del cuerpo humano, influyendo en su desarrollo normal, especialmente en el cerebro, el esqueleto y otros órganos (13).

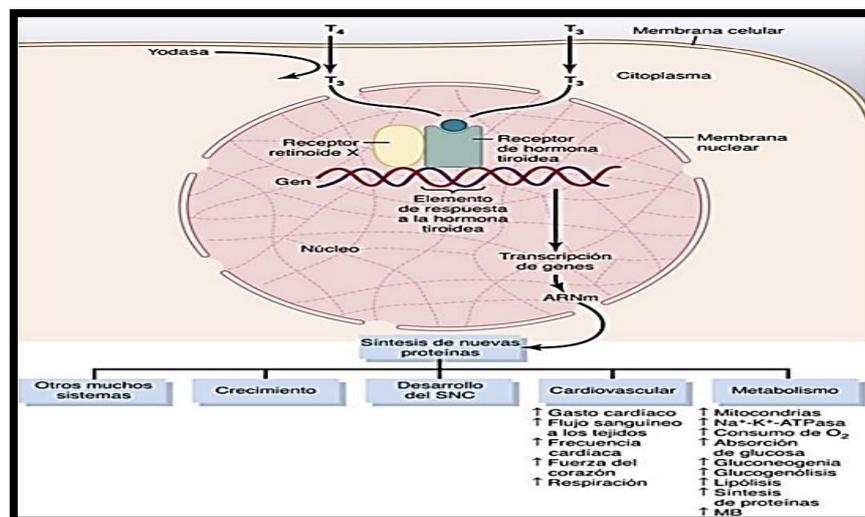
Un desequilibrio de las hormonas tiroideas puede afectar indirectamente la fertilidad.

Por lo tanto, es de gran importancia comprender el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

El eje tiroideo comienza en el hipotálamo, donde se libera la TRH. Esta sustancia viaja hacia la hipófisis anterior, estimulando las células productoras de TSH, lo que a su vez provoca la liberación de TSH. La TSH se transporta a través de la sangre, estimulando la síntesis y liberación de hormonas tiroideas. La T4 es la hormona predominante, seguida de la T3 en menor medida. La T3 es la hormona tiroidea activa y se une a los receptores de hormonas tiroideas en las células de la granulosa del ovario y testículo, así como en otras células, para garantizar un funcionamiento óptimo de los procesos energéticos (14).

2.2.1 Funciones fisiológicas de las hormonas tiroideas

Ilustración 1: Activación de las células efectoras por la hormona tiroidea.



Fuente. Hall JE, Guyton AC. Tratado de Fisiología Médica. 14a Ed; 2021.

2.2.1.1 Las hormonas tiroideas tienen la capacidad de incrementar la transcripción de numerosos genes: En términos generales, su efecto se traduce en la activación de la transcripción en el núcleo de una amplia variedad de genes (15).

2.2.1.2 Las hormonas tiroideas provocan un aumento en la actividad metabólica de las células: Cuando las concentraciones hormonales son elevadas, el metabolismo basal experimenta un incremento significativo, oscilando entre un 60% y un 100% por encima de su nivel normal. Aunque la síntesis de proteínas también se ve incrementada, el catabolismo proteico también aumenta. En las personas jóvenes, se observa una aceleración marcada en la velocidad de crecimiento. Además, estas hormonas estimulan los procesos mentales y potencian las actividades de otras glándulas endocrinas (15).

- **Las hormonas tiroideas aumentan tanto la cantidad como la función de las mitocondrias:** Estas hormonas facilitan el transporte activo de iones a través de la membrana celular. Una de las enzimas que aumenta en respuesta a las hormonas tiroideas es la $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPasa}$, cuya actividad aumentada impulsa el transporte de iones de sodio y potasio a través de la membrana celular en ciertos tejidos específicos. (15).

2.2.1.3 Efecto de las hormonas tiroideas en el crecimiento tienen: Las hormonas tiroideas un impacto tanto general como específico en el proceso de crecimiento. Uno de sus efectos significativos es estimular el crecimiento y desarrollo del cerebro durante la vida fetal y los primeros años después del nacimiento (15).

2.2.1.4 Impacto de las hormonas tiroideas en funciones corporales específicas

- **Estimulación del metabolismo de los hidratos de carbono:** Facilitan la rápida captación de glucosa por las células, aumentando la glucólisis, la gluconeogénesis, la absorción en el tubo digestivo y la secreción de insulina (15).
- **Estimulación del metabolismo de los lípidos:** Promueven la movilización rápida de lípidos del tejido adiposo, reducir así los depósitos de grasa. También aumenta la concentración de ácidos grasos libres en el plasma y su oxidación por las células (15).
- **Efecto sobre los lípidos plasmáticos y hepáticos:** Incrementan la secreción de colesterol hacia la bilis y su pérdida a través de las heces, lo que lleva a una

disminución de la concentración plasmática de colesterol, fosfolípidos y triglicéridos, mientras que aumenta la de ácidos grasos libres (15).

- **Mayor necesidad de vitaminas:** Debido al aumento en la cantidad de enzimas corporales, las hormonas tiroideas incrementan las necesidades de vitaminas (15).
- **Aumento del metabolismo basal:** Las hormonas tiroideas aumentan el metabolismo en casi todas las células del cuerpo, lo que puede elevar el metabolismo basal hasta un 60% a un 100% en exceso (15).
- **Disminución del peso corporal:** Concentraciones elevadas de hormonas tiroideas pueden llevar a la pérdida de peso, mientras que su deficiencia puede estar asociada a un aumento de peso (15).
- **Aumento del flujo sanguíneo y del gasto cardíaco:** El aumento en el metabolismo de los tejidos provoca una mayor utilización de oxígeno y la liberación de productos metabólicos, lo que dilata los vasos sanguíneos y aumenta el flujo sanguíneo, lo que también se traduce en un aumento del gasto cardíaco (15).
- **Aumento de la frecuencia cardíaca y fuerza cardíaca:** Las hormonas tiroideas aumentan la excitabilidad del corazón, lo que se refleja en un aumento de la frecuencia y la fuerza de las contracciones cardíacas (15).
- **Presión arterial normal:** En general, la presión arterial media se mantiene dentro de los valores normales con la administración de hormonas tiroideas, aunque la presión diferencial puede elevarse debido al aumento del flujo sanguíneo entre los latidos cardíacos (15).
- **Aumento de la respiración:** El aumento en el movimiento lleva a una mayor utilización de oxígeno y producción de dióxido de carbono, lo que estimula los mecanismos que aumentan la frecuencia y profundidad de la respiración (15).
- **Aumento de la motilidad digestiva:** Las hormonas tiroideas favorecen la secreción de jugos digestivos y aumentan la motilidad del aparato digestivo (15).
- **Efectos excitadores sobre el sistema nervioso central:** En general, las hormonas tiroideas aceleran la función cerebral. La deficiencia puede reducir la rapidez mental, mientras que el exceso puede generar nerviosismo y tendencias psiconeuróticas como ansiedad extrema y paranoia (15).
- **Efecto sobre la función muscular:** Un ligero aumento en las hormonas tiroideas mejora la reacción muscular, pero un exceso debilita los músculos debido al

catabolismo excesivo de proteínas. La falta de hormonas tiroideas reduce la actividad muscular, lo que puede llevar a una relajación lenta después de la contracción (15).

- **Temblores musculares:** El hipertiroidismo se asocia con un ligero temblor muscular, atribuido a un aumento en la reactividad de las sinapsis neuronales en la médula espinal que controlan el tono muscular (15).
- **Efecto sobre el sueño:** Las hormonas tiroideas pueden agotar la musculatura y el sistema nervioso central, lo que lleva a personas con hipertiroidismo a sentirse cansadas constantemente. Por el contrario, el hipotiroidismo se caracteriza por somnolencia extrema y períodos prolongados de sueño (15).
- **Efecto sobre otras glándulas endocrinas:** Un aumento en la concentración de hormonas tiroideas aumenta la secreción de la mayoría de las otras glándulas endocrinas, así como la necesidad de hormonas tisulares. Esto incluye un aumento del metabolismo de la glucosa en todo el organismo, lo que lleva a una mayor necesidad de secreción de insulina por el páncreas. Además, la hormona tiroidea aumenta la velocidad de desactivación hepática de los glucocorticoides suprarrenales (15).
- **Efecto de las hormonas tiroideas sobre la función sexual:** En los varones, la deficiencia de hormonas tiroideas puede provocar pérdida de la libido, mientras que el exceso puede causar impotencia. En las mujeres, la falta de hormonas tiroideas puede resultar en menorragia y polimenorrea, que son sangrados menstruales excesivos y frecuentes, respectivamente (15).

2.2.2 Hormona tiroidea y reproducción femenina

Las hormonas tiroideas juegan un papel crucial en la función reproductiva de las mujeres, ya que regulan el metabolismo y el desarrollo de los tejidos ováricos, uterinos y placentarios a través de receptores específicos presentes en estos órganos. Estas hormonas también tienen un efecto indirecto al interactuar con otras hormonas y factores de crecimiento, como los estrógenos, la prolactina y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), y al influir en la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en el eje hipotalámico-hipofisario-ovárico. Por lo tanto, los cambios en los niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) pueden provocar problemas de fertilidad en las mujeres (16).

Las investigaciones realizadas en seres humanos han constatado la presencia de hormonas tiroideas, T4 y T3, en el líquido de los folículos ovulatorios, con niveles que se encuentran dentro del rango normal observado en el suero sanguíneo. Además, la hormona estimulante de la tiroides (TSH) ha sido detectada en el líquido folicular humano, con concentraciones similares o incluso mayores que las presentes en el suero. Los estudios han confirmado que, en ovarios sanos, los ovocitos, las células de la granulosa, las células epiteliales superficiales y las células estromales expresan receptores para la hormona (TSH). Como resultado, está claro que las hormonas tiroideas ejercen una influencia en los órganos reproductores (13).

2.2.3 Hormona tiroidea y reproducción masculina

Las variaciones en el funcionamiento de las glándulas tiroideas tienen un impacto en la producción y maduración de los espermatozoides, lo que puede dar lugar a una teratozoospermia, una condición seminal caracterizada por la presencia de una cantidad elevada de espermatozoides con formas anormales o atípicas. Además, estas alteraciones tiroideas también pueden conducir a problemas de disfunción eréctil y una disminución en la libido. En los hombres, el hipertiroidismo puede resultar en espermatozoides con una estructura y forma anormal, mientras que el hipotiroidismo puede disminuir la producción de espermatozoides por los testículos (13).

2.3 HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo refleja una glándula tiroidea hipoactiva. El hipotiroidismo significa que la glándula tiroidea no es capaz de producir suficiente hormona tiroidea para mantener el cuerpo funcionando de manera normal. Las causas frecuentes son: enfermedad autoinmune, como es la Tiroiditis de Hashimoto, la eliminación quirúrgica de la tiroides y el tratamiento radiactivo (17).

2.3.1 Epidemiología

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente el 10% de la población mundial presenta patologías tiroideas, y estas pueden manifestarse en diferentes edades. Por ejemplo, en la infancia, la prevalencia oscila entre el 3,4% y el 6%, mientras que en personas mayores de 70 años, tanto hombres como mujeres, la tasa puede alcanzar el 20% (5).

En los países en vías de desarrollo, la población tiene una mayor propensión a desarrollar hipotiroidismo debido a la escasez de yodo en la dieta, ya que este mineral es esencial para el funcionamiento adecuado de las glándulas tiroides. En Latinoamérica, la incidencia de hipotiroidismo afecta a aproximadamente el 10% de la población, variando según la raza, edad y sexo. Se observa que las mujeres tienen entre 4 y 5 veces más probabilidad de presentar hipotiroidismo, debido a su asociación con cambios fisiológicos y hormonales (18).

En cuanto a la situación en algunos países específicos, en México se registra una prevalencia del 35,8% de hipotiroidismo en la población, en Perú se reporta que el 14,7% de los casos de hipotiroidismo son la principal causa de comorbilidad en personas con presión arterial alta, y en Ecuador recientemente se ha registrado una tasa de 17,53 casos por cada 100.000 nacimientos (18).

2.3.2 Etiología

Las principales causas del hipotiroidismo incluyen:

- **Tiroiditis de Hashimoto:** Esta es la causa más común de hipotiroidismo en países desarrollados. Se trata de una enfermedad autoinmune donde el sistema inmunológico ataca y daña las glándulas tiroides, lo que disminuye su capacidad para producir hormonas tiroideas.
- **Exceso o déficit de yodo.** La glándula tiroides debe disponer de yodo para producir hormona tiroidea. El yodo entra al cuerpo con los alimentos y viaja a través de la sangre hasta la tiroides. Para mantener equilibrada la producción de hormona tiroidea se necesita una cantidad de yodo adecuada. Ingerir demasiado yodo puede causar o agravar el hipotiroidismo (17).
- **Cirugía de tiroides:** En algunas ocasiones, la extirpación parcial o total de las glándulas tiroides, generalmente debido a problemas como nódulos, tumores o cáncer de tiroides, puede dar lugar a hipotiroidismo permanente.
- **Radioterapia:** La radioterapia utilizada para tratar ciertos tipos de cáncer en la zona del cuello o la cabeza puede dañar la glándula tiroides, lo que resulta en hipotiroidismo.
- **Medicamentos:** Algunos medicamentos, como la amiodarona (utilizada para problemas cardíacos) o el litio (usado para trastornos psiquiátricos), pueden afectar con la producción normal de hormonas tiroideas y provocar hipotiroidismo.

- **Factores congénitos:** En casos poco frecuentes, el hipotiroidismo puede estar presente desde el nacimiento debido a problemas genéticos o malformaciones en la glándula tiroides.
- **Inflamación aguda de la tiroides:** Ocasionalmente, una infección viral de las glándulas tiroides puede llevar a una inflamación temporal y causar un tipo de hipotiroidismo transitorio.

Es importante destacar que el hipotiroidismo puede manifestarse en diferentes grados, y los síntomas pueden variar desde cansancio, aumento de peso, piel seca y pérdida de cabello, hasta cambios en el estado de ánimo, sensibilidad al frío y problemas de memoria y concentración.

2.3.3 Clasificación del hipotiroidismo

Tabla 1: Clasificación del hipotiroidismo

PRIMARIA	CENTRAL	RESISTENCIA A LAS HORMONAS TIROIDEAS
<ul style="list-style-type: none"> • Tiroiditis crónica o enfermedad de Hashimoto • Exceso de yodo • Déficit de yodo Yatrogénico (tiroidectomía, tratamiento con I131, radiación del cuello) • Fármacos • Enfermedades infiltrativas (tiroiditis de Riedel, sarcoidosis, esclerodermia, hemocromatosis, amiloidosis, leucemia) • Transitorio (tiroiditis silente, posparto, tiroidectomía subtotal, agentes químicos) • Enfermedades congénitas 	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores hipofisarios hipotalámicos o supraselares (cirugía, irradiación, fármacos, traumatismo craneoencefálico) • Enfermedades infiltrativas (sarcoidosis, hemocromatosis, histiocitosis) • Hipófisis autoinmune • Apoplejía hipofisaria (síndrome de Sheehan) • Silla turca vacía (STV) • Metástasis • Alteraciones en genes que regulan la TSH o TRH • Transitorio por dopamina, dobutamina, altas dosis de glucocorticoides o las enfermedades graves 	<ul style="list-style-type: none"> • Genética

Elaborado por: Dayana Carolina Acosta Bastidas y Cristian Roberto Murillo Álvarez

El hipotiroidismo puede categorizarse según su aparición, ya sea congénito o adquirido, y de acuerdo a su origen, puede ser primario, secundario (hipofisiario o hipotalámico) o periférico. También puede clasificarse según su gravedad, siendo subclínico o clínico.

1. Hipotiroidismo subclínico: elevación de TSH en presencia de concentraciones séricas normales de T4L y T3L. Rara vez la TSH alcanza valores superiores a 10 mU/l.

2. Hipotiroidismo clínico: elevación de TSH con disminución de T4L (19).

2.3.4 Fisiopatología

La actividad de las células estimulantes de la tiroides en la glándula pituitaria está controlada mediante mecanismos de control supresores y estimuladores, los cuales son influenciados por la acción de la T3 y la desyodación de la T4 a través de la desyodasa tipo II. Estos mecanismos actúan sobre los receptores hipotalámicos y del núcleo pituitario (20).

Cuando la concentración sérica de T4 disminuye, se reduce la cantidad de T3 que llega al receptor nuclear estimulante de la tiroides, lo que resulta en un aumento de la secreción de TSH. Cuando este mecanismo se activa, la glándula tiroides inicia una respuesta compensatoria para aumentar la secreción de T4 y restaurar el equilibrio hormonal (20).

2.3.5 Manifestaciones clínicas

El hipotiroidismo puede manifestarse de manera subclínica o clínicamente evidente, y su impacto puede afectar a todos los sistemas orgánicos, independientemente del trastorno subyacente. La presentación clínica del hipotiroidismo tiende a ser gradual y depende de factores como la magnitud del déficit hormonal, la velocidad de desarrollo del trastorno, la edad del paciente y la repercusión en diferentes tejidos. En general, los pacientes que desarrollan hipotiroidismo de forma rápida suelen experimentar más síntomas, mientras que los pacientes de edad avanzada pueden presentar síntomas menos específicos. La mayoría de las manifestaciones clínicas se deben a dos cambios principales causados por la insuficiencia de hormonas tiroideas (19).

Tabla 2: Manifestaciones clínicas del hipotiroidismo

Órgano/sistema	Manifestaciones clínicas	Órgano/sistema	Manifestaciones clínicas
Piel. Anejos	Edema mucinoso (mixedema) alrededor de ojos, manos y fosas supraclaviculares - Macroglosia - Hiperkarotenemia - Sequedad de piel, mucosas y cabello - Fragilidad capilar y ungueal	Función hipofisaria y suprarrenal	- Hiperplasia hipofisaria (hiperplasia de células tirotropas) - Hiperprolactinemia (estimulada por TRH) con o sin galactorrea - Alteración de la respuesta de GH - Disminución de la función suprarrenal
Sistema cardiovascular	- Bradicardia - Hipoperfusión periférica - Derrame pericárdico - Cambios ECG: prolongación PR, baja amplitud de onda P y complejo QRS, onda T aplanada	Sistema hematopoyético	- Anemia normocítica normocrómica (déficit de eritropoyetina) - Anemia macrocítica (por déficit de vitamina B12 o por anemia perniciosa)
Aparato respiratorio	- Hipoventilación - Apnea obstructiva del sueño - Derrame pleural	Aparato digestivo	- Estreñimiento - Elevación de enzimas hepáticas - Malabsorción
Sistema nervioso central y periférico	- Enlentecimiento de funciones intelectuales - Somnolencia y letargo - Trastorno depresivo o paranoide, agitación. - Hipoacusia - Síndrome del túnel carpiano	Metabolismo energético	Disminución de la síntesis y degradación de proteínas - Disminución de la síntesis y degradación de lípidos (predomina lo último con aumento de LDL colesterol y triglicéridos) - Aumento de peso
Sistema muscular	- Rigidez y dolor muscular - Enlentecimiento de reflejos osteotendinosos - Mioclonías - Elevación de CPK	Función reproductora	- Disminución de libido - Oligospermia - Menometrorragias, anovulación
Sistema esquelético	Alteración de la osificación y retardo del crecimiento (hipotiroidismo infantil)	Función renal	- Reducción de la tasa de filtrado glomerular - Hiponatremia

Elaborado por: Dayana Carolina Acosta Bastidas y Cristian Roberto Murillo Álvarez

2.3.6 Diagnostico

La deficiencia severa de hormonas tiroideas, o hipotiroidismo, puede afectar prácticamente todos los sistemas del cuerpo, lo que podría resultar en una variedad de signos y síntomas que indican una disminución de la actividad metabólica. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar hipotiroidismo sin síntomas aparentes, y los síntomas en muchos casos se superponen con quejas típicas de personas sanas (fatiga, aumento de peso, estreñimiento, piel seca, entre otros). El diagnóstico bioquímico del hipotiroidismo se basa en niveles elevados de la TSH en suero, junto con niveles bajos de FT4 en casos de hipotiroidismo manifiesto o niveles normales de FT4 en casos de hipotiroidismo subclínico (21).

El diagnóstico del hipotiroidismo depende de lo siguiente:

- **Historia médica y familiar:** cirugía de tiroides, radiación al cuello, medicación (amiodarona, litio, interferón alfa, interleukina-2 y quizás talidomida;), antecedentes familiares de hipotiroidismo. (17).
- **Examen físico:** cambios como resequedad de la piel, inflamación, hiporreflexia y bradicardia (17).
- **Exámenes de sangre.**
 - **Prueba de la hormona estimulante de la tiroides (TSH):** La TSH es producida por la glándula pituitaria y estimula la producción de hormona tiroidea. Regula el funcionamiento tiroideo aumentando el número y la actividad de las células tiroideas y facilitando la liberación de hormonas tiroideas a la sangre (22).
 - **Tiroxina (T4):** Es una de las principales hormonas producidas por la glándula tiroides. Junto con la triyodotironina (T3), es regulada por un sistema de retroalimentación que involucra el hipotálamo y la glándula pituitaria. El nivel de T4 es útil para diagnosticar hipotiroidismo e hipertiroidismo (22).
 - **Pruebas de anticuerpos tiroideos:** Estas pruebas miden los niveles de anticuerpos que pueden afectar el tejido tiroideo o estimular la producción de hormonas tiroideas. Los anticuerpos dañinos pueden causar hipotiroidismo, mientras que los que estimulan la producción de hormona tiroidea pueden causar hipertiroidismo (22).
 - **Anticuerpos Antiperoxidasa Tiroidea:** Esta prueba mide los anticuerpos dirigidos contra la enzima peroxidasa tiroidea. Es útil para diagnosticar y controlar enfermedades autoinmunes que afectan la glándula tiroides, como la tiroiditis de Hashimoto o la enfermedad de Graves (22).

La mayoría de los casos de hipotiroidismo son de tipo primario (99%) y se caracterizan por niveles elevados de TSH, lo que la convierte en la prueba principal para detectar esta condición (19).

Cuando se encuentra un aumento en los niveles de TSH, se sugiere complementar el análisis con la medición de T4L. En el hipotiroidismo subclínico, los niveles de T4L tienden a ser normales mientras que la TSH se encuentra moderadamente elevada. La concentración de T3L no es tan específica para confirmar el diagnóstico (19).

Ante la detección de niveles elevados de TSH, es esencial confirmar los niveles de T4L, así como los anticuerpos antitiroperoxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina para confirmar la causa autoinmune primaria. Si no se encuentran anticuerpos, se deben buscar otras causas de hipotiroidismo. En el caso del hipotiroidismo central, es necesario evaluar el funcionamiento completo del eje hipotálamo-hipofisario (19).

El rango de TSH normal varía con la edad: se incrementa 0,3 mU/l por cada 10 años de edad por encima de los 30-39 años. El estudio NHANES III4 puso de manifiesto que el límite superior de TSH en individuos de 30-35 años fue de 3,5 mU/l, 4,4 mU/l en individuos de 50-59 años, 5,9 mU/l entre 70-79 años y 7,5 mU/l en mayores de 80 años (19).

La Sociedad Americana de Tiroides (ATA) establece un nivel de normalidad de TSH en áreas con aporte de yodo suficiente entre 0,45 y 4,12 mU/l³. En el caso de las mujeres embarazadas o con deseo gestacional, se establece un valor de normalidad de TSH en función de cada trimestre de gestación (19).

La Sociedad Americana de Endocrinología establece la siguiente clasificación diagnóstica en función de los valores de TSH. En pacientes adultos:

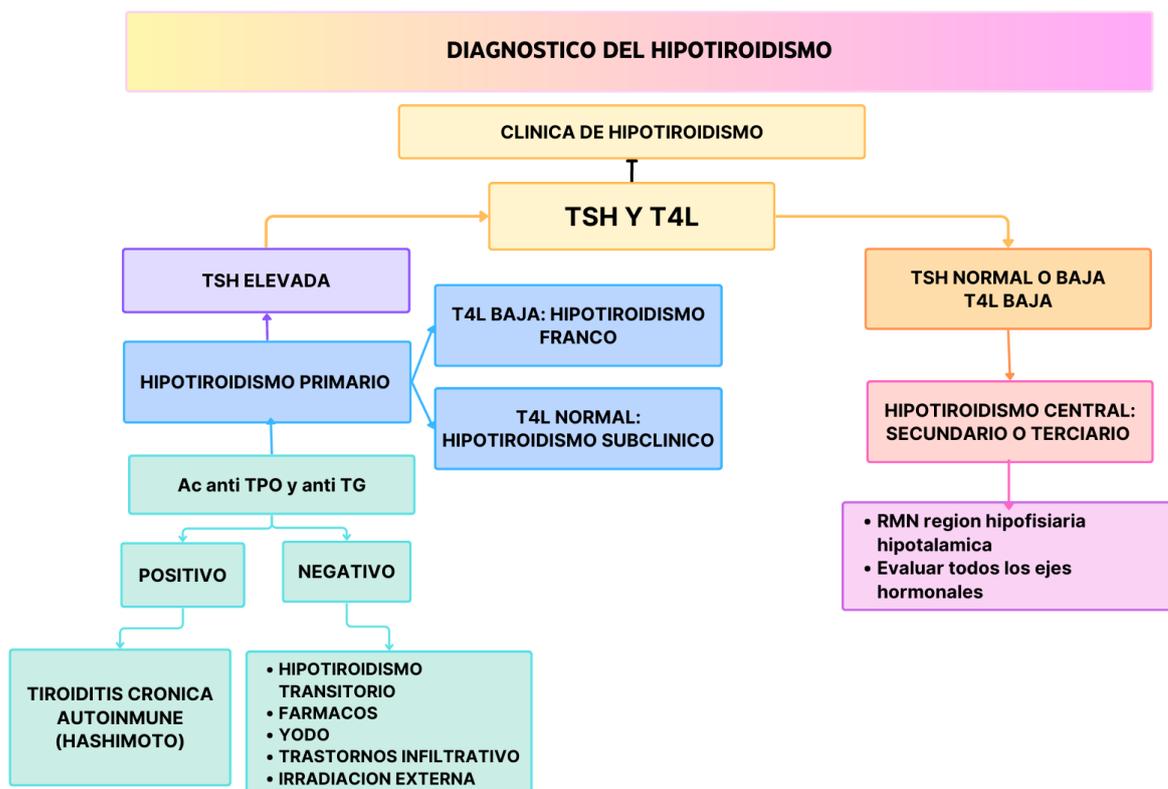
- **Hipotiroidismo manifiesto o franco:** TSH mayor de 10 mU/l con T4L disminuida.
- **Hipotiroidismo severo:** TSH mayor de 10 mU/l con disminución de T4L y T3L.
- **Hipotiroidismo subclínico:** a) leve: TSH 4,5-9,9 mU/l con T4L normal y b) severo: TSH igual o superior a 10 con T4L normal.
- **Hipotiroidismo central:** T4L baja y TSH baja o inapropiadamente normal (19).

En ancianos (mayores de 70 años):

1. **Hipotiroidismo subclínico leve:** TSH mayor de 7 mU/l con T4L normal.
2. **Hipotiroidismo primario:** TSH mayor de 10 mU/l con T4L disminuida.
3. **Hipotiroidismo central:** T4L baja y TSH disminuida o inapropiadamente normal (19).

En la ilustración 2 se presenta el algoritmo de diagnóstico del hipotiroidismo

Ilustración 2: Algoritmo del diagnóstico del hipotiroidismo



Elaborado por: Dayana Carolina Acosta Bastidas y Cristian Roberto Murillo Álvarez

Fuente: (19)

2.3.7 Tratamiento

La levotiroxina, es el tratamiento de elección utilizado en el hipotiroidismo primario (glándula), secundario (hipófisis) y terciario (tálamo). Es un análogo sintético de las hormonas tiroideas naturales (T4 y T3), secretadas por la glándula tiroides. Se administrada de forma exógena y ejerce un efecto idéntico a la hormona natural sobre el organismo secretadas en condiciones fisiológicas (22).

La dosis diaria de L-tiroxina depende de la edad, el sexo y el tamaño corporal (23).

El tratamiento del hipotiroidismo primario con niveles de TSH superiores a 10 mIU/L es generalmente aceptado. Sin embargo, la decisión de tratar a pacientes con niveles de TSH entre 4.5 y 10 mIU/L es menos clara. Sin embargo, no hay datos clínicos suficientes que respalden el tratamiento de pacientes con hipotiroidismo subclínico y niveles de TSH entre 2.5 y 4.5 mIU/L (23).

Durante el embarazo, las mujeres con hipotiroidismo deben aumentar la dosis de L-tiroxina lo antes posible para mantener TSH < 2,5 mIU/L y T4 en rango normal. Si tienen anticuerpos

positivos, iniciar tratamiento si TSH > 2,5 mIU/L. Controles regulares de TSH y T4 son necesarios durante el embarazo (23).

En el caso de hipotiroidismo central, las estimaciones de las dosis basadas en 1,6 µg/kg de L-tiroxina al día. Los ajustes de dosis se guían por determinaciones de TSH sérica 4-8 semanas después del inicio de la terapia (23).

2.4 HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO

2.4.1 Definición

El hipotiroidismo subclínico se define como la situación de leve insuficiencia tiroidea en la que los niveles de TSH en la sangre están por encima del límite superior del rango normal en personas sanas, mientras que los niveles de las hormonas tiroideas T4 y T3 se encuentran dentro del rango normal, pudiendo variar según la edad, el sexo y el grupo étnico de cada individuo (24). El hipotiroidismo subclínico puede estar presente incluso en ausencia de síntomas clínicos. El hipotiroidismo subclínico, al igual que el manifiesto, causan una tasa metabólica basal más baja, obesidad y un mayor índice de masa corporal a lo largo de los años (25).

En Ecuador, el hipotiroidismo subclínico es una condición médica común en la población adulta, con una prevalencia del 8.6% (4). La incidencia de hipotiroidismo subclínico es mayor en mujeres, aumenta con la edad y es más común en pacientes blancos que en pacientes negros (26).

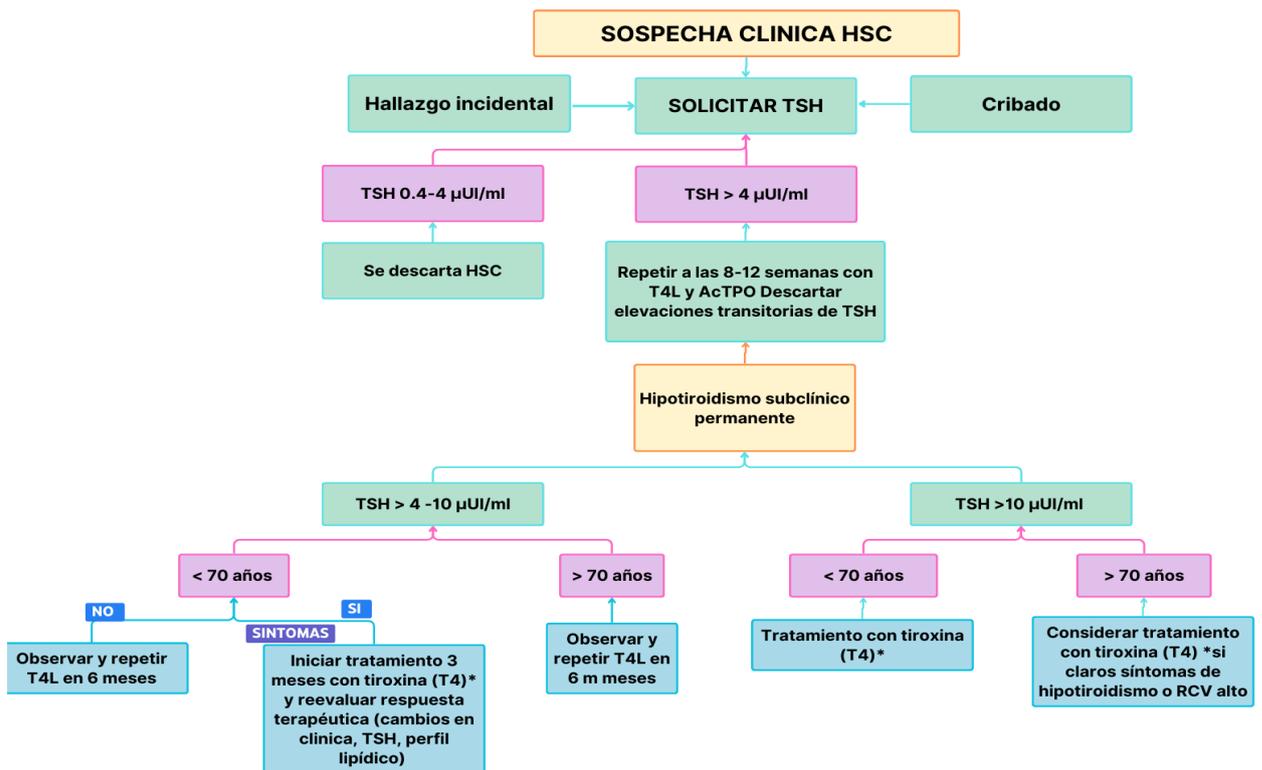
2.4.2 Diagnóstico

El diagnóstico del hipotiroidismo subclínico se basa en los resultados de los análisis de laboratorio que revelan niveles séricos de TSH elevados, en al menos dos ocasiones, y niveles normales de T3 y T4. El hipotiroidismo subclínico se clasifica en dos categorías según el nivel de elevación de la TSH. Se considera moderadamente aumentado cuando los niveles de TSH oscilan entre 4,0 y 9,99 µUI/ml, y se considera gravemente aumentado cuando los niveles son iguales o superiores a 10,0 µUI/ml (24).

En la mayoría de los casos la causa principal del hipotiroidismo subclínico es la tiroiditis de Hashimoto, por lo que se recomienda además el análisis de anticuerpos antiperoxidasa, para la determinación de componente autoinmune (27).

Otros análisis de laboratorio asociados incluyen un hemograma completo y un panel metabólico completo, que pueden revelar otras condiciones que podrían explicar los síntomas del paciente, como anemia, hiponatremia o hipoglucemia. También se justifica un perfil lipídico y niveles de creatina quinasa debido a los efectos de las hormonas tiroideas en el metabolismo lipídico y los músculos. El hipotiroidismo rara vez requiere imágenes, pero la ecografía será útil si hay nódulos tiroideos presentes o sospechosos (26).

Ilustración 3: Diagnóstico de HSC



Elaborado por: Dayana Carolina Acosta Bastidas y Cristian Roberto Murillo Álvarez

Fuente: (24)

2.4.3 Etiología

Las causas más frecuentes de hipotiroidismo subclínico son:

1. **Enfermedad tiroidea autoinmune:** La causa más común de hipotiroidismo subclínico es la tiroiditis autoinmune, especialmente la tiroiditis de Hashimoto. En esta enfermedad, el sistema inmunológico ataca y daña la glándula tiroides, lo que resulta en una disminución de la producción de hormonas tiroideas. El diagnóstico de la tiroiditis de Hashimoto se basa en la presencia de anticuerpos antitiroideos en el análisis de sangre, como los anticuerpos antitiroglobulina y los anticuerpos antitiroperoxidasa (28).

2. **Yatrogénico:** Algunas personas que han recibido tratamiento para el hipertiroidismo, como la tiroidectomía o el tratamiento con yodo radiactivo, pueden desarrollar hipotiroidismo subclínico debido a la reducción de la función tiroidea.
3. **Medicamentos:** Ciertos fármacos pueden interferir con la función tiroidea y contribuir al desarrollo de hipotiroidismo subclínico. Los que más frecuentemente pueden ocasionar un dicho cuadro son: amiodarona, litio, inhibidores de tirosinquinasa, interferón alfa, etionamida, aminoglutetimida, sulfamidas, sulfonilureas; además, fármacos que condicionan el incremento del aclaramiento de T4 (fenitoína, carbamacepina, fenobarbital) (24).
4. **Exceso o déficit de yodo:** El yodo es un mineral esencial necesario para la síntesis de hormonas tiroideas en la glándula tiroides. Cuando hay un exceso de yodo en el organismo, puede ocurrir un fenómeno conocido como efecto Wolff-Chaikoff que se produce cuando la tiroides se expone a niveles elevados de yodo, lo que inhibe temporalmente su capacidad para producir y liberar hormonas tiroideas (29). Por otro lado, el déficit de yodo puede ser un factor desencadenante del hipotiroidismo subclínico, ya que cuando hay una ingesta insuficiente de yodo en la dieta, la tiroides no puede producir suficientes hormonas tiroideas para mantener una función tiroidea óptima.

Otras causas de hipotiroidismo subclínico son la coexistencia de enfermedades infiltrativas, como la tiroiditis de Riedel, y mutaciones genéticas (30).

2.4.4 Factores de riesgo:

- **Edad avanzada:** El riesgo de desarrollar hipotiroidismo subclínico aumenta con la edad. Las personas mayores tienen una mayor prevalencia de disfunción tiroidea (30). En pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años), se ha observado que el HSC puede tener un impacto diferente en la supervivencia en comparación con pacientes más jóvenes. Además, el hipotiroidismo subclínico en pacientes de edad avanzada no parece tener el mismo impacto en comparación con los pacientes más jóvenes en términos de enfermedad cardiovascular, capacidad funcional y cognitiva, estado de ánimo, función renal y densidad mineral ósea (31).
- **Sexo femenino:** Las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo subclínico en comparación con los hombres pudiendo estar relacionado con la mayor incidencia de enfermedades autoinmunes tiroideas en mujeres. Es un diagnóstico

común entre las mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia significativa en mujeres embarazadas que varía dependiendo del valor de corte de TSH utilizado, la región geográfica y el origen étnico (32).

- **Antecedentes familiares:** Tener antecedentes familiares de enfermedades tiroideas, como tiroiditis de Hashimoto o hipotiroidismo, aumenta el riesgo de desarrollar hipotiroidismo subclínico (30).
- **Exposición a radiación:** La radiación en el área del cuello o la cabeza, ya sea debido a tratamientos médicos previos o a la radiación ambiental, puede aumentar el riesgo de disfunción tiroidea (26).
- **Embarazadas:** Durante el embarazo, algunas mujeres pueden experimentar hipotiroidismo subclínico debido a los cambios hormonales y las demandas adicionales sobre la función tiroidea. Esto puede tener implicaciones para la salud de la madre y el desarrollo fetal (32).

2.4.5 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo subclínico a menudo se correlacionan con el nivel de TSH del paciente. La mayoría de los pacientes con un nivel de TSH menor a 10 mU/L son asintomáticos. Los pacientes con un nivel de TSH mayor a 10 mU/L pueden presentar los síntomas del hipotiroidismo clínico (26).

Entre las manifestaciones clínicas que pueden presentarse en el hipotiroidismo subclínico están:

- **Fatiga y debilidad:** Los individuos con hipotiroidismo subclínico pueden experimentar astenia y debilidad muscular generalizada debido al bajo nivel de hormonas tiroideas circulantes, lo cual afecta el metabolismo energético celular.
- **Aumento de peso:** La disminución de la actividad metabólica asociada al hipotiroidismo subclínico puede ocasionar un balance energético negativo, lo que se refleja en un incremento del peso corporal sin una ingesta calórica excesiva.
- **Intolerancia al frío:** La reducción de la función tiroidea puede afectar la termogénesis y la vasodilatación periférica, lo que resulta en una mayor sensibilidad al frío y dificultad para mantener la temperatura corporal.
- **Estreñimiento:** El hipotiroidismo subclínico puede enlentecer el tránsito intestinal y disminuir la motilidad gastrointestinal, lo cual se manifiesta como dificultad para evacuar y estreñimiento crónico.

- **Cambios en la piel:** La piel puede presentar sequedad, descamación y palidez debido a la disminución de la actividad metabólica y la reducción de la síntesis de lípidos y proteínas dérmicas.
- **Cambios en el cabello:** El cabello puede volverse quebradizo, seco y mostrar una mayor pérdida debido a la alteración en el ciclo de crecimiento del cabello y la reducción de la síntesis de queratina.
- **Alteraciones del estado de ánimo:** Algunos individuos pueden experimentar cambios en el estado de ánimo, como depresión, irritabilidad y dificultad para concentrarse, aunque estos síntomas pueden ser sutiles y no estar siempre presentes.
- **Alteraciones menstruales:** En las mujeres, el hipotiroidismo subclínico puede causar irregularidades menstruales, como ciclos más largos o más cortos, menor flujo menstrual o amenorrea, debido a la alteración de la regulación hormonal.

Estudios han informado que el hipotiroidismo clínico se asocia con enfermedades cardiovasculares, diabetes gestacional, depresión, tromboembolismo venoso y síndrome metabólico. Además, se relaciona con un mayor riesgo de obesidad, hipertensión arterial, niveles altos de triglicéridos y bajos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), así como un mayor riesgo general de síndrome metabólico (33).

El hipotiroidismo subclínico se asocia con una modulación autonómica cardíaca deteriorada y cambios electrofisiológicos. También se han reportado respuestas autonómicas simpáticas atenuadas ante cambios posturales activos en pacientes con hipotiroidismo subclínico en comparación con sujetos eutiroideos (34).

Los síntomas no específicos asociados al hipotiroidismo subclínico se superponen parcialmente con los síntomas de la depresión, especialmente con los síntomas somáticos de la depresión, y hay evidencia que sugiere un mayor riesgo de depresión en individuos con hipotiroidismo subclínico (35).

2.4.6 Complicaciones

El hipotiroidismo subclínico, puede estar asociado con varias complicaciones y riesgos a largo plazo, entre las que destacan la progresión al hipotiroidismo clínico, disfunción metabólica y orgánica. El hipotiroidismo subclínico puede progresar a hipotiroidismo clínico, donde los niveles de TSH aumentan aún más y los niveles de T4 y T3 disminuyen. Esto puede llevar a síntomas más pronunciados y afecciones clínicas relacionadas con la función tiroidea insuficiente.

Se ha observado una asociación entre el hipotiroidismo subclínico y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyendo enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardíaca y eventos cardiovasculares adversos. El hipotiroidismo subclínico puede afectar negativamente la función cardíaca, el perfil lipídico y la presión arterial (34). Se ha relacionado con alteraciones del metabolismo, incluyendo resistencia a la insulina, dislipidemia y aumento del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (34). Estas alteraciones pueden predisponer a problemas de salud metabólicos a largo plazo.

El hipotiroidismo subclínico en mujeres embarazadas ha sido asociado con un mayor riesgo de complicaciones obstétricas, como preeclampsia, parto prematuro, bajo peso al nacer y disfunción tiroidea en el feto, por lo cual el monitoreo y manejo adecuados son importantes durante el embarazo para minimizar estos riesgos (32).

Además, algunos autores sugieren una asociación entre el hipotiroidismo subclínico y trastornos del estado de ánimo, como depresión y ansiedad. La disfunción tiroidea puede influir en la salud mental y el bienestar emocional (35).

2.4.7 Abordaje terapéutico

El tratamiento del hipotiroidismo subclínico es un tema de debate en la comunidad médica, ya que no existe un acuerdo unánime en cuanto a cuándo se debe iniciar el tratamiento, por lo que es fundamental individualizar a cada paciente y considerar diversos factores, como la presencia de síntomas, la presencia de enfermedad cardiovascular, la planificación del embarazo y los valores de TSH específicos.

Las guías europeas recomiendan tratar a pacientes jóvenes (menores de 65 años) con síntomas sugestivos de hipotiroidismo o con un TSH superior a 10 $\mu\text{UI/ml}$. También se sugiere el tratamiento para aquellos pacientes que han sido sometidos a tiroidectomía y tienen un hipotiroidismo subclínico persistente. Se ha observado que el tratamiento con tiroxina reduce los niveles de colesterol total y LDL en pacientes con TSH mayor de 10 $\mu\text{UI/ml}$, aunque no siempre normaliza completamente los valores lipídicos (24).

En pacientes mayores de 65 años, se debe considerar cuidadosamente el nivel de TSH. Para los mayores de 80-85 años con TSH igual o inferior a 10 $\mu\text{UI/ml}$, se recomienda un seguimiento cercano y generalmente no se indica iniciar tratamiento (24).

El tratamiento recomendado para todos los pacientes con hipotiroidismo franco es la levotiroxina. La dosis inicial para pacientes más jóvenes sin enfermedad cardiovascular es de 1.6 mcg/kg/día. Para adultos mayores y pacientes con enfermedad cardiovascular, se

recomiendan dosis iniciales más bajas de 12.5 a 25 mcg/día con aumentos graduales de la dosis. Sin embargo, el tratamiento para el hipotiroidismo subclínico es menos claro. Aunque la levotiroxina no está aprobada por la FDA para el tratamiento del hipotiroidismo subclínico, es el estándar de atención para aquellos que requieren tratamiento (26).

2.4.8 Manejo terapéutico en grupos especiales

El manejo del hipotiroidismo subclínico en grupos especiales de pacientes se debe abordar de manera individualizada, considerando las características y necesidades específicas de cada grupo. Algunos grupos especiales que requieren consideraciones adicionales son:

- **Pacientes con enfermedad cardiovascular:** En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida, el hipotiroidismo subclínico puede empeorar la función cardíaca y aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos. Se puede considerar el tratamiento con levotiroxina para mantener los niveles de TSH en un rango óptimo y mejorar la función cardíaca, pero se deben evaluar los riesgos y beneficios en cada caso.
- **Embarazadas:** Durante el embarazo, el hipotiroidismo subclínico puede tener implicaciones tanto para la madre como para el feto. Se recomienda evaluar los niveles de TSH en mujeres embarazadas, especialmente al comienzo del embarazo y en aquellas con riesgo de hipotiroidismo. En caso de hipotiroidismo subclínico no tratado, se puede considerar el tratamiento con levotiroxina para mantener los niveles de TSH en un rango óptimo y prevenir posibles complicaciones obstétricas y problemas en el desarrollo fetal.
- **Niños y adolescentes:** En los niños y adolescentes, el hipotiroidismo subclínico puede afectar el crecimiento y el desarrollo normal. Se recomienda evaluar regularmente los niveles de TSH y considerar el tratamiento con levotiroxina si los niveles de TSH están persistentemente elevados o si hay signos clínicos de disfunción tiroidea.
- **Personas de edad avanzada:** En los adultos mayores, el hipotiroidismo subclínico puede presentar síntomas inespecíficos y estar asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Se debe evaluar cuidadosamente la presencia de síntomas atribuibles a la disfunción tiroidea y considerar el tratamiento con levotiroxina si es necesario, teniendo en cuenta los riesgos y beneficios individuales.

2.4.9 Pronóstico y seguimiento a largo plazo

El pronóstico y seguimiento a largo plazo del hipotiroidismo subclínico depende de varios factores, incluyendo la causa subyacente, la edad del paciente, la presencia de comorbilidades y la respuesta al tratamiento. En general, el hipotiroidismo subclínico tiene un buen pronóstico y puede ser manejado de manera efectiva con terapia de reemplazo hormonal. El objetivo del tratamiento en el hipotiroidismo subclínico es normalizar los niveles de hormonas tiroideas, específicamente la reducción de los niveles de TSH hacia el rango normal.

El seguimiento a largo plazo implica evaluar regularmente los niveles de TSH para asegurar que se mantengan dentro del rango normal. Se recomienda realizar controles periódicos, especialmente durante los primeros meses de tratamiento, para ajustar la dosis de levotiroxina según sea necesario. Una vez que se alcanzan y mantienen niveles adecuados de TSH, los controles pueden espaciarse a intervalos más largos, generalmente cada 6-12 meses.

En términos de pronóstico, el tratamiento adecuado del hipotiroidismo subclínico generalmente lleva a la mejoría de los síntomas, si están presentes, y a la normalización de los parámetros serológicos tiroideos. Sin embargo, el pronóstico puede verse influenciado por otros factores de salud del paciente.

El estado de niveles ligeramente elevados de TSH puede permanecer sin cambios o los niveles de TSH pueden volver a valores normales, lo cual es más probable en pacientes más jóvenes (30). Es importante destacar que el hipotiroidismo subclínico no tratado puede progresar a hipotiroidismo clínico en algunos pacientes, especialmente en aquellos con niveles elevados persistentes de TSH y altas concentraciones de anticuerpos antitiroideos (26,30). Por lo tanto, el seguimiento regular y el cumplimiento del tratamiento son fundamentales para prevenir complicaciones a largo plazo y mantener una buena calidad de vida.

2.5 INFERTILIDAD

La infertilidad es una disfunción del sistema reproductivo, ya sea masculino o femenino, que se manifiesta como la incapacidad de concebir una gestación después de mantener relaciones sexuales sin protección durante al menos 12 meses. Existen dos tipos de infertilidad: primaria, que se refiere a la dificultad para lograr un embarazo; y secundaria, que se relaciona con la incapacidad para concebir después de haber tenido un embarazo previo.

Existen diversas causas que pueden dar lugar a la infertilidad, algunas de las cuales están vinculadas a factores masculinos, femeninos o ambos. En algunos casos, la razón detrás de la infertilidad no se puede identificar claramente, y esto se conoce como infertilidad idiopática.

2.5.1 Epidemiología

La infertilidad es reconocida como un desafío de salud a escala global. Según la Organización Mundial de la Salud, este problema afecta a millones de individuos en edad reproductiva. Se estima que aproximadamente 48 millones de parejas y 186 millones de personas en todo el mundo han sido diagnosticadas con problemas de infertilidad (36).

La infertilidad impacta alrededor del 10% de la población en edad reproductiva, pero las tasas varían significativamente a nivel global, oscilando desde un 5% en países desarrollados hasta más del 30% en África Subsahariana. En los Estados Unidos de Norteamérica, aproximadamente el 10% al 15% de las parejas se ven afectadas por la infertilidad, y se estima que cerca de 9,3 millones de mujeres han recurrido o están utilizando servicios de reproducción asistida (37).

La infertilidad impacta a aproximadamente el 8% al 12% de las parejas a nivel mundial. Entre las causas de este trastorno, las alteraciones en la función tiroidea son la razón más frecuente de los problemas reproductivos relacionados con disfunciones endocrinas (3).

Las razones que conducen a la infertilidad en parejas son diversas y de naturaleza variada. aproximadamente el 45% de los casos se deben a causas femeninas, mientras que alrededor del 25% están relacionados con causas masculinas. En un 20% de los casos, las causas son combinadas, involucrando factores tanto en la mujer como en el hombre, y aproximadamente el 10% de las situaciones permanecerán sin una causa identificada (2).

2.5.2 Infertilidad femenina

Los desórdenes ovulatorios son la principal causa de infertilidad femenina, representando aproximadamente del 15% al 25% de los casos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las causas endocrinas de la infertilidad por trastornos ovulatorios en:

Causas Neuroendocrinas:

- Estrés.
- Ejercicio físico intenso.
- Cambios bruscos en el peso corporal.

- Trastornos alimentarios como anorexia nerviosa.
- Enfermedades neurológicas (39).

Causas Hipotálamo-Hipofisarias-Ováricas: (2).

Hipotálamo-hipofisarias-ováricas:

- Hiperprolactinemia: puede tener un origen desconocido (idiopática) o ser causada por medicamentos, microprolactinomas, macroprolactinomas, adenomas no funcionantes u otros tumores que comprenden el tallo hipofisario.
- Lesiones orgánicas en la región hipotálamo-hipofisaria, que pueden ser adenomas u otros tumores que no provocan hiperprolactinemia.
- Amenorrea con niveles elevados de FSH, causada por la castración de cualquier causa, disgenesia gonadal, hipoplasia ovárica constitucional, síndrome de ovarios resistentes u otros hipogonadismos primarios.
- Amenorrea con niveles disminuidos de estrógenos-endógenos, asociada al panhipopituitarismo, hipopituitarismo parcial o hipopituitarismo selectivo de gonadotropinas (h-Hipogonadotrópico).
- Amenorrea con niveles adecuados de estrógenos-endógenos, pero con oligomenorrea, ovulación y/o menstruación irregular, anovulación con ciclos regulares. Esta condición puede estar relacionada con disfunción hipotálamo-hipofisaria, síndrome de ovarios poliquísticos, síndrome de sobresupresión, algunos casos de deficiencia lútea y disfunción ovulatoria, como el síndrome del folículo luteinizado no roto, del óvulo secuestrado y del folículo vacío.
- Causas iatrogénicas, es decir, relacionadas con tratamientos médicos (2).

Otras enfermedades que afectan el eje:

- **Trastornos endocrinos:** Incluyen condiciones como hipotiroidismo e hipertiroidismo, diabetes mellitus, hipercortisolismo, insuficiencia suprarrenal, acromegalia, síndrome de Sheehan y obesidad.
- **Enfermedades debilitantes:** Estas condiciones pueden debilitar el organismo y afectar la fertilidad, y engloban enfermedades como el cáncer, insuficiencia renal crónica, hipoxia, colagenopatías, infecciones, hepatopatías y malabsorción.

- **Enfermedades psicoafectivas:** Este grupo abarca trastornos como la ansiedad y la depresión, que también pueden tener un impacto en la fertilidad y la capacidad reproductiva (2).

La edad es un factor crucial a considerar, ya que, a lo largo de la vida de una mujer, la cantidad de óvulos está determinada desde el nacimiento, y se pierde un número significativo de ellos antes de la pubertad. Como resultado, es bien conocido que la fertilidad de una mujer disminuye a partir de los 35 años, alcanzando su punto máximo a los 40 años (2).

- El factor tubárico y peritoneal comprende anomalías en la estructura y función de las trompas de Falopio y su entorno, causadas por diversas causas. Se puede observar en aproximadamente el 17-20 % de los pacientes (38).
- La endometriosis puede afectar la función ovárica y tubárica. Representa el principal factor de infertilidad en el 5-15 % de las parejas (38).

2.5.3 Infertilidad masculina

Principales factores causales

- Factor masculino: agrupa un variado conjunto de alteraciones seminales y está presente en un 25-35 % de las parejas como causa principal de esterilidad (38).
- El varicocele, causa identificable más común en la infertilidad masculina, es la dilatación anormal del plexo venoso pampiniforme en el cordón espermático (38).

Trastornos de la tiroides: diferentes afecciones tiroideas, como el hipotiroidismo subclínico, el hipotiroidismo clínico y el hipertiroidismo, son causas de los posibles efectos sobre la fertilidad en hombres y mujeres.

En el caso de las mujeres, el hipotiroidismo puede causar problemas en el ciclo menstrual, como periodos irregulares o ausencia de ovulación, lo que dificulta la concepción. Además, el hipotiroidismo no controlado durante el embarazo puede aumentar el riesgo de complicaciones tanto para la madre como para el feto (39).

Puede provocar alteraciones en el ciclo menstrual, disminución de la calidad de los óvulos y aumentar el riesgo de aborto espontáneo. En el caso de los hombres, la disfunción tiroidea también puede afectar la calidad del semen y reducir la fertilidad. Tanto el hipotiroidismo

como el hipertiroidismo pueden disminuir la producción de espermatozoides, afectar su movilidad y alterar su morfología (39).

2.6 HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO E INFERTILIDAD

El funcionamiento normal de la glándula tiroides promueve una concepción exitosa y un resultado óptimo del embarazo. Es esencial tener una glándula tiroides que funcione normalmente para lograr un embarazo exitoso. Los factores endocrinos, suponen una causa frecuente de infertilidad, entre ellos destacan las alteraciones tiroideas (39).

2.6.1 Prevalencia del hipotiroidismo subclínico en poblaciones infértiles:

La infertilidad es un problema que afecta a un porcentaje significativo de parejas en todo el mundo, oscilando entre el 8% y el 12% (3). Sin embargo, las tasas de infertilidad varían significativamente según la región geográfica y el nivel de desarrollo socioeconómico. En países desarrollados, la tasa de infertilidad tiende a ser más baja, alrededor del 5%. En contraste, en África Subsahariana, la tasa de infertilidad es mucho más alta, superando el 30% (37).

Entre los factores causales que contribuyen a los trastornos de la reproducción, las alteraciones de la función tiroidea se destacan como la causa más común relacionada con disfunción endocrina (3). Esto significa que los problemas en el funcionamiento de la glándula tiroides pueden tener un impacto importante en la capacidad de concebir de manera natural.

Se ha observado que las mujeres con esta condición tienen un mayor riesgo de experimentar complicaciones como infertilidad, trastornos menstruales, aborto espontáneo, así como resultados obstétricos y fetales adversos (2). Si una mujer con disfunción tiroidea logra quedar embarazada, existe un mayor riesgo de abortos espontáneos (2). En los hombres, las alteraciones tiroideas también pueden afectar la función reproductora, incluyendo la producción y calidad de los espermatozoides, lo que puede contribuir a problemas de fertilidad masculina.

2.6.2 Impacto del hipotiroidismo subclínico en la fertilidad femenina

El hipotiroidismo subclínico tiene un impacto significativo en la reproducción femenina, lo que puede conducir a complicaciones como una mayor incidencia de infertilidad, aborto espontáneo y consecuencias adversas tanto para el embarazo como para el feto. Esta

condición afecta directamente la fertilidad debido a su influencia en la función ovárica y los cambios en el eje hipotalámico-pituitario-tiroideo (40).

Aproximadamente, entre el 2% y el 13% de las mujeres que buscan tratamiento por infertilidad presentan hipotiroidismo subclínico (3). En estas pacientes, la infertilidad puede manifestarse tanto como infertilidad primaria (mujeres que nunca han logrado concebir) como infertilidad secundaria (mujeres que han tenido embarazos previos, pero posteriormente tienen dificultades para concebir) (3).

El hipotiroidismo puede afectar la fertilidad de diversas maneras. Por un lado, puede causar un retraso en la madurez sexual o incluso estar asociado con la pubertad precoz y la galactorrea. Además, afecta la producción hepática de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que reduce los niveles totales de esteroides circulantes y aumenta la fracción libre, lo que altera la foliculogénesis y la producción de estrógenos y progesterona. También se ha observado un aumento en los niveles séricos de prolactina (PRL), lo que puede generar ciclos anovulatorios y afectar la liberación de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y hormona luteinizante (LH) (41).

Estudios han demostrado que las mujeres con hipotiroidismo subclínico pueden tener una tasa de fertilidad más baja que las mujeres eutiroides (42). Además, incluso si logran concebir, los niños nacidos de madres con hipotiroidismo pueden presentar un deterioro significativo en sus niveles de coeficiente intelectual, habilidades de aprendizaje y enfrentar problemas neuropsicológicos (42).

Se ha observado que las mujeres que tienen hipotiroidismo y enfrentan problemas de infertilidad presentan niveles más altos de la hormona prolactina en comparación con aquellas que tienen una función tiroidea normal. Esto destaca una conexión entre el hipotiroidismo y la hiperprolactinemia, lo que puede tener implicaciones en la salud reproductiva y la fertilidad de estas mujeres (42). El hipotiroidismo puede aumentar la secreción de TRH en el hipotálamo debido a la retroalimentación negativa, lo que a su vez afecta los niveles de PRL y TSH al aumentar su liberación por la glándula pituitaria. Este aumento de TRH en el hipotiroidismo resulta en niveles elevados de PRL, lo que puede llevar a la aparición de galactorrea en algunos pacientes. Además, la alteración de la secreción pulsátil de la GnRH y la interferencia con la ovulación son las razones que afectan la fertilidad en relación con la hiperprolactinemia (42).

Un estudio investigó a 200 mujeres con problemas de infertilidad y analizó sus niveles de TSH y PRL en comparación con mujeres fértiles: se encontró que 36 mujeres infértiles tenían niveles anormalmente altos de TSH, y 79 mujeres infértiles tenían niveles anormalmente altos de PRL; en contraste, ninguna mujer fértil presentó niveles anormales de ambas hormonas. Estos resultados demuestran una fuerte asociación entre la hiperprolactinemia, el hipotiroidismo y la infertilidad en las mujeres estudiadas (41).

En mujeres infértiles, se han identificado anticuerpos antitiroideos con mayor frecuencia que en mujeres con fertilidad adecuada (41). La población con infertilidad y anticuerpos positivos tiene mayores niveles de TSH en comparación con mujeres sin autoinmunidad, lo que aumenta el riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario y subclínico. Además, se han observado otros componentes inmunológicos, como una mayor proporción de células T endometriales, aumento en la activación de células B y disminución de niveles de vitamina D (41).

En el útero y las trompas uterinas, las hormonas tiroideas también tienen un papel importante a través de sus receptores intracelulares. Los cambios en los niveles de THS pueden afectar la morfofisiología de las trompas uterinas y el útero, lo que podría comprometer la fertilización, la diferenciación, la nutrición y la implantación del embrión, explicando así la pérdida embrionaria y la tasa reducida de implantación observada en mujeres con hipotiroidismo (41).

La infertilidad en mujeres con hipotiroidismo se debe a diversos mecanismos fisiopatológicos que afectan la foliculogénesis, ovulación, implantación y placentación. Los bajos niveles de hormonas tiroideas (T3 y T4) generan alteraciones en la producción y regulación de otras hormonas, como FSH, LH y progesterona, afectando el ciclo menstrual y la capacidad de concebir. La hiperprolactinemia también juega un papel en la alteración de la pulsatilidad de GnRH y el funcionamiento ovárico. Además, se han observado efectos en la implantación y la placentación debido a la disminución de las hormonas tiroideas (43).

Un incremento en los niveles de TSH tiene un impacto en la hormona antimüllerina y esto ocasiona una reducción en la cantidad de óvulos disponibles en los ovarios, lo que puede llevar a dificultades para concebir en mujeres en edad reproductiva. Además, los anticuerpos antitiroideos presentes en el líquido que rodea los folículos ováricos, como la peroxidasa o

tiroglobulina, afectan directamente el tejido ovárico al cruzar la barrera sanguínea-folicular, creando un entorno citotóxico que perjudica la maduración de los ovocitos. (44).

En mujeres con infertilidad, se ha comprobado que los niveles de TSH en sangre son un indicador importante del fracaso de la fertilización in vitro. Cuando los niveles de TSH están elevados, los ovocitos resultantes tienen dificultades para lograr la fertilización exitosa (44). La prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres infértiles varía significativamente, con informes que van desde un 0,9% hasta un 40%. Sin embargo, el tratamiento con hormona tiroidea ha demostrado disminuir el riesgo de aborto y parto prematuro en mujeres con hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico y autoinmunidad tiroidea. Esto sugiere que el tratamiento adecuado puede ser beneficioso para mejorar los resultados reproductivos en estas mujeres (37).

2.6.3 Impacto del hipotiroidismo subclínico en la fertilidad masculina

El hipotiroidismo subclínico es una condición endocrina que ha ganado interés debido a su posible implicación en la fertilidad masculina. Aunque en muchos casos es asintomático, se ha observado que el hipotiroidismo subclínico puede afectar negativamente la calidad del esperma y, por lo tanto, la capacidad reproductiva masculina. Se han propuesto varios mecanismos etiopatogénicos para explicar el impacto del hipotiroidismo subclínico en la fertilidad masculina, que se detallan a continuación.

El eje hipotálamo-hipofisario-gonadal es fundamental para la regulación de la función reproductiva masculina, y la tiroides desempeña un papel importante en esta vía. Los receptores de TSH presentes en las células de Leydig del testículo sugieren que la tiroides puede influir en la producción de testosterona (45). En el hipotiroidismo subclínico, los niveles elevados de TSH pueden inhibir la producción de testosterona, lo que conduce a una reducción en los niveles circulantes de esta hormona masculina crucial para la reproducción. La disminución de la testosterona puede afectar negativamente la espermatogénesis y, en última instancia, la calidad del esperma (46).

El hipotiroidismo subclínico también puede llevar a desequilibrios hormonales, incluida la hiperprolactinemia (47). Se ha observado que niveles elevados de TSH pueden estimular la producción de prolactina. Sin embargo, cuando los niveles de prolactina están aumentados fuera del contexto de la lactancia, pueden tener efectos negativos en la función testicular y la espermatogénesis. La hiperprolactinemia puede conducir a una reducción en la producción

de testosterona, lo que a su vez afecta la calidad del esperma (48). Además, la prolactina puede inhibir directamente la función testicular y la producción de espermatozoides, lo que contribuye a la disminución de la fertilidad masculina en el contexto del hipotiroidismo subclínico (46).

El estrés oxidativo es otro mecanismo fisiopatológico que se ha propuesto para explicar los efectos negativos del hipotiroidismo subclínico en la fertilidad masculina (49). Se ha observado que el hipotiroidismo subclínico se asocia con un aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en el semen (48). Estas ROS pueden causar daño al ADN espermático y provocar anomalías en la morfología y función de los espermatozoides. Como resultado, la viabilidad y capacidad de fertilización de los espermatozoides pueden verse comprometidas, lo que disminuye las posibilidades de concebir. Además, el estrés oxidativo también puede afectar la integridad de la membrana espermática y reducir la movilidad de los espermatozoides, lo que contribuye aún más a la disminución de la fertilidad.

Se ha planteado la hipótesis de que el hipotiroidismo subclínico podría desencadenar una respuesta inflamatoria e inmunitaria en el sistema reproductor masculino, lo que afecta la espermatogénesis y la calidad del esperma. La inflamación crónica y la activación del sistema inmunológico pueden conducir a daño en los tejidos testiculares y disfunción de las células germinales, lo que tiene un impacto negativo en la producción y calidad del esperma (50).

La disfunción endotelial es otro mecanismo fisiopatológico relevante que se ha relacionado con el impacto del hipotiroidismo subclínico en la fertilidad masculina (51). La tiroides desempeña un papel esencial en la regulación de la función endotelial, que afecta la circulación sanguínea y el flujo de nutrientes a los testículos. En el hipotiroidismo subclínico, la disminución de los niveles de hormonas tiroideas puede afectar la producción y la liberación de óxido nítrico (NO), una molécula clave para la función endotelial adecuada (52). La disfunción endotelial puede llevar a una reducción en el flujo sanguíneo testicular y a la disminución de la oxigenación en el tejido testicular, lo que afecta negativamente la espermatogénesis y la calidad del esperma. Además, la disfunción endotelial también puede contribuir al estrés oxidativo y la inflamación en el entorno testicular, lo que agrava los efectos negativos en la fertilidad masculina (50).

La disminución de la actividad de la desyodasa tipo 2 (D2) es otro mecanismo que se ha propuesto en la relación entre el hipotiroidismo subclínico y la fertilidad masculina (42). La D2 es una enzima que convierte la hormona tiroidea inactiva, T4, en la forma activa, T3. En el hipotiroidismo subclínico, la actividad de la D2 puede estar disminuida, lo que resulta en una menor conversión de T4 a T3 en los tejidos periféricos, incluidos los testículos (53). La disminución de los niveles de T3 en el tejido testicular puede afectar la función espermática y la maduración de los espermatozoides. Se ha observado que los espermatozoides tienen receptores para T3, lo que sugiere que la hormona tiroidea desempeña un papel directo en la función espermática. La falta de T3 puede llevar a la disminución de la motilidad y viabilidad de los espermatozoides, lo que contribuye a la infertilidad masculina en el contexto del hipotiroidismo subclínico (53).

Asimismo, se ha estudiado la relación entre el hipotiroidismo subclínico y la apoptosis en las células germinales del testículo. Se ha observado que el hipotiroidismo subclínico puede aumentar la tasa de apoptosis en las células germinales, lo que conduce a una disminución en la producción de espermatozoides (54). La apoptosis excesiva puede llevar a una disminución en la concentración de espermatozoides en el semen y a una menor calidad espermática, lo que afecta negativamente la fertilidad masculina.

Además de los mecanismos fisiopatológicos mencionados anteriormente, la relación entre el hipotiroidismo subclínico y la fertilidad masculina también puede estar influenciada por factores genéticos y epigenéticos. Estudios han demostrado que ciertas variantes genéticas asociadas con la función tiroidea y el metabolismo de las hormonas tiroideas pueden estar relacionadas con la fertilidad masculina. Estas variantes genéticas podrían influir en la respuesta del sistema reproductor masculino al hipotiroidismo subclínico y determinar la susceptibilidad individual a la disminución de la fertilidad (54).

En cuanto a los factores epigenéticos, se ha planteado la hipótesis de que la exposición prenatal o posnatal a factores ambientales o cambios en la dieta materna pueden tener efectos duraderos en la expresión génica relacionada con la función reproductiva masculina. Estos cambios epigenéticos pueden afectar la función de la tiroides y los niveles de hormonas tiroideas en el organismo, lo que podría influir en la fertilidad masculina en la edad adulta (54).

El hipotiroidismo subclínico puede tener un impacto significativo en la fertilidad masculina a través de una serie de mecanismos fisiopatológicos complejos e interrelacionados. Un mejor conocimiento de estos mecanismos podría abrir nuevas vías para el diagnóstico y tratamiento de la infertilidad masculina relacionada con el hipotiroidismo subclínico, lo que podría mejorar la calidad de vida de los pacientes y su capacidad reproductiva.

2.6.4 Tratamiento del hipotiroidismo subclínico en pacientes infértiles

El objetivo principal del tratamiento del hipotiroidismo subclínico en pacientes infértiles es restaurar los niveles normales de hormonas tiroideas para mejorar la función reproductiva. Esto implica normalizar los niveles de TSH mediante la administración de hormona tiroidea sintética, como levotiroxina sódica, para lograr una función tiroidea óptima y reducir el riesgo de complicaciones ante un posible embarazo.

Se recomienda iniciar el tratamiento con levotiroxina en hipotiroidismo subclínico en los siguientes casos: embarazadas, pacientes con síntomas manifiestos de hipotiroidismo, en presencia de factores de riesgo cardiovasculares, embarazadas, pacientes con bocio, en presencia de anti-TPO positivos y en infertilidad. La dosis inicial recomendada es de 1.1-1.2 mcg/kg/día (44). Sin embargo, la dosis óptima de levotiroxina sódica debe ser determinada para cada paciente de acuerdo con sus niveles de hormonas tiroideas y las necesidades individuales. Además, el seguimiento cercano y regular es fundamental para ajustar la dosis según sea necesario y garantizar una respuesta adecuada al tratamiento.

2.6.5 Efectos del Tratamiento del Hipotiroidismo Subclínico en la Fertilidad Femenina

El tratamiento del hipotiroidismo subclínico con levotiroxina sódica ha demostrado mejorar la función tiroidea y restaurar la ovulación en mujeres con anovulación relacionada con esta condición. Estudios informan que el tratamiento adecuado con levotiroxina sódica puede regularizar los ciclos menstruales y mejorar la ovulación en mujeres con hipotiroidismo subclínico (55).

Se ha observado que los niveles bajos de hormonas tiroideas pueden alterar la expresión de genes clave en el endometrio, lo que puede afectar negativamente la implantación y aumentar el riesgo de aborto involuntario, por lo que el tratamiento con levotiroxina sódica puede mejorar la calidad del endometrio al normalizar los niveles de hormonas tiroideas y restaurar

la expresión genética adecuada (56). Esto puede mejorar la receptividad endometrial y aumentar las posibilidades de implantación exitosa y embarazo.

Estudios han demostrado que las mujeres con hipotiroidismo subclínico no tratado tienen tasas más bajas de éxito en los tratamientos de fertilización in vitro (FIV) (45). Sin embargo, la normalización de los niveles de hormonas tiroideas con levotiroxina sódica antes de la FIV ha mostrado resultados más favorables, con un aumento en las tasas de embarazo y una disminución en las tasas de aborto involuntario (45).

2.6.6 Efectos del Tratamiento del Hipotiroidismo Subclínico en la Fertilidad Masculina

El tratamiento con levotiroxina sódica ha demostrado mejorar significativamente la calidad del espermatozoide en hombres con hipotiroidismo subclínico (54). Un parámetro importante que mejora con el tratamiento es la concentración de espermatozoides en el semen. La hipótesis de que el hipotiroidismo subclínico puede afectar la espermatogénesis y reducir la producción de espermatozoides ha sido respaldada por investigaciones que demuestran un aumento significativo en la concentración de espermatozoides después del tratamiento (54). Esta mejora es crítica para la fertilidad masculina, ya que una concentración baja de espermatozoides puede reducir las posibilidades de concebir.

La movilidad espermática también ha mostrado mejoras después del tratamiento del hipotiroidismo subclínico. Estudios han informado un aumento significativo en la motilidad progresiva de los espermatozoides después de la administración de levotiroxina sódica (45). Esto sugiere que el tratamiento puede aumentar la capacidad de los espermatozoides para moverse y, por lo tanto, aumentar las posibilidades de fertilización. Además, se ha observado que el tratamiento con levotiroxina sódica mejora la morfología espermática, lo que sugiere una mayor cantidad de espermatozoides con forma normal después del tratamiento (45).

La mejora en la calidad del espermatozoide después del tratamiento del hipotiroidismo subclínico puede atribuirse a varios mecanismos subyacentes. Se ha observado que el hipotiroidismo subclínico está asociado con una reducción en la proliferación de células germinales, lo que puede resultar en una menor producción de espermatozoides (57). El tratamiento con levotiroxina sódica puede restaurar la proliferación normal de estas células y aumentar la producción de espermatozoides.

Las hormonas tiroideas también tienen efectos sobre la función de las células de Sertoli, que son esenciales para el desarrollo y la maduración de los espermatozoides. La normalización de los niveles de hormonas tiroideas con el tratamiento puede mejorar la función de las células de Sertoli y, por lo tanto, la producción y calidad del esperma (54).

Además, se ha observado que el hipotiroidismo subclínico está asociado con un aumento en el estrés oxidativo en el semen. El tratamiento del hipotiroidismo subclínico con levotiroxina sódica ha demostrado reducir los niveles de estrés oxidativo en el semen, lo que puede mejorar la calidad del esperma (58).

2.6.7 Consideraciones en el Tratamiento:

Es importante destacar que el manejo del hipotiroidismo subclínico en pacientes infértiles debe ser individualizado y basado en una evaluación integral de cada caso. No todos los pacientes con hipotiroidismo subclínico requieren tratamiento inmediato, ya que la decisión de iniciar la terapia debe sopesarse cuidadosamente considerando diversos factores médicos y reproductivos.

Uno de los factores clave a tener en cuenta es la edad de los pacientes. En mujeres mayores que buscan concebir, el tiempo puede ser un factor limitante, y el inicio temprano del tratamiento podría ser beneficioso para optimizar las posibilidades de embarazo. Por otro lado, en mujeres más jóvenes que no tienen una urgencia reproductiva inmediata, se puede optar por una estrategia de observación, especialmente si el hipotiroidismo subclínico es leve y no parece estar afectando la función reproductiva de manera significativa.

La duración de la infertilidad también es un factor importante a considerar. Si una pareja ha estado tratando de concebir durante un período prolongado sin éxito, y se ha identificado el hipotiroidismo subclínico como un posible factor contribuyente, el tratamiento puede ser más recomendable para mejorar las posibilidades de lograr un embarazo exitoso.

Además del hipotiroidismo subclínico, también se deben evaluar otras enfermedades y afecciones médicas presentes en los pacientes infértiles. Es fundamental descartar o tratar cualquier otra causa potencial de infertilidad antes de atribuir completamente la dificultad para concebir al hipotiroidismo subclínico. En algunos casos, una combinación de factores puede estar contribuyendo a la infertilidad, y el abordaje terapéutico debe ser integral y abarcar todas las áreas relevantes.

Cuando se decide iniciar el tratamiento con levotiroxina sódica, es esencial individualizar la dosis para cada paciente. La dosis óptima dependerá de la gravedad del hipotiroidismo subclínico y de las características específicas del paciente. Los niveles de hormonas tiroideas deben monitorearse de forma regular para evaluar la respuesta al tratamiento y realizar ajustes en la dosis según sea necesario.

Además del tratamiento farmacológico, es fundamental adoptar un enfoque holístico para el manejo de la infertilidad relacionada con el hipotiroidismo subclínico. Esto puede incluir cambios en el estilo de vida, como mejorar la dieta, aumentar la actividad física y reducir el estrés, que pueden tener un impacto positivo en la salud tiroidea y la función reproductiva.

2.6.8 Seguridad del Tratamiento:

La administración de levotiroxina sódica en pacientes con hipotiroidismo subclínico es generalmente segura y bien tolerada (59). Sin embargo, es esencial vigilar de cerca la función tiroidea y los niveles de TSH durante el tratamiento para evitar la supresión excesiva de TSH y la aparición de hipertiroidismo. La dosis de levotiroxina sódica debe ser individualizada para cada paciente y ajustada según sea necesario. Los pacientes deben ser educados sobre la importancia de la adherencia al tratamiento y seguir las indicaciones médicas. La colaboración continua entre el médico y el paciente es esencial para asegurar un tratamiento efectivo y seguro, y para lograr los objetivos compartidos de normalizar la función tiroidea y mejorar la fertilidad en pacientes infértiles con hipotiroidismo subclínico.

CAPÍTULO III.

3.1 METODOLOGÍA

3.1.1 Tipo de investigación

Se realizó una investigación de nivel descriptivo, de diseño no experimental, de secuencia transversal y de cronología retrospectiva, que consistió en llevar a cabo una revisión bibliográfica no sistemática para obtener información actualizada relacionada con el hipotiroidismo subclínico como causa de infertilidad.

3.1.2 Técnicas de recolección de Datos

Se llevó a cabo una investigación utilizando diversas plataformas científicas como Pubmed, UpToDate, Scopus, Google Scholar, Cochrane, Scielo, Redalyc y Medline. Se seleccionaron publicaciones que contenían metaanálisis, revisiones sistemáticas, tesis de grado y posgrado, guías terapéuticas, protocolos de actuación y libros de texto.

Para la búsqueda de información, se utilizaron descriptores de salud en inglés y español, y se realizaron combinaciones de descriptores utilizando operadores lógicos para mejorar los resultados de la búsqueda.

3.1.3 Criterios de Inclusión

- Investigaciones científicas publicadas entre 2018 y 2023
- Publicaciones en idioma inglés y español
- Publicaciones con registro completo
- Investigaciones científicas que aporten información sobre la clasificación, diagnóstico y manejo de hipotiroidismo subclínico e infertilidad
- Estudios científicos que tengan como población paciente con hipotiroidismo subclínico y que no han podido concebir.
- Revisiones sistemáticas sobre hipotiroidismo subclínico e infertilidad
- Investigaciones científicas sobre

3.1.4 Criterios de Exclusión

- Publicaciones con fecha de publicación menor al año 2018

- Publicaciones que no tengan registro completo
- Investigaciones científicas incompletas
- Publicaciones que no estén relacionadas con hipotiroidismo subclínico e infertilidad.

3.1.5 Población de estudio

La revisión bibliográfica tuvo como universo la totalidad de la información publicada en los últimos 5 años relacionada con el hipotiroidismo subclínico como causa de infertilidad y hayan sido publicados en bases de datos regionales como son los casos de Scielo, Latindex, Redalyc y Lilacs o en bases de datos de alto impacto en las que se incluyen Scopus, Web of Science, PubMed y Medline entre otras. El tipo de documentos que se incluyó dentro de este universo fueron tesis de grado, posgrado, libros de texto, preprints, artículos publicados, protocolos de actuación, monografías, guías terapéuticas y cualquier otro documento de carácter científico. La búsqueda de la información se optimizó con el empleo de descriptores de salud en idioma inglés, español y portugués, haciendo combinaciones de estos para obtener el mayor volumen de estos. Para garantizar que la búsqueda se centre en los elementos que forman parte del problema de investigación se utilizarán operadores de búsqueda de información lógicos o booleanos.

3.1.6 Muestra

La muestra quedará constituida por todos los documentos que cumplan con los siguientes requisitos: publicados en los últimos 5 años, relacionados con el problema de investigación, con esquema metodológico adecuado y sin sesgos de inclusión o publicación.

3.1.7 Métodos de estudio

El método empleado fue teórico que incluía el análisis y la síntesis de la información, que describió elementos relacionados con el hipotiroidismo subclínico como causa de infertilidad, estos elementos incluían las características clínicas y epidemiológicas, los elementos que permiten el diagnóstico de la enfermedad y los esquemas terapéuticos que con mayor frecuencia se utilizan en su tratamiento, así como los mecanismos por los cuales el hipotiroidismo subclínico puede llegar a ser considerado como una causa de infertilidad.

3.1.8 Técnicas y procedimientos

Toda la información obtenida fue organizada y homogenizada en un modelo de recolección de información; los datos recopilados fueron analizados minuciosamente y a partir de ese

análisis se generaron conclusiones relacionadas con los objetivos propuestos para dar solución parcial o total al problema de investigación identificado. Los resultados que se obtuvieron en esta investigación pueden ser utilizados para la confección de normativos referenciales al hipotiroidismo subclínico como causa de infertilidad.

CAPÍTULO IV.

4.1 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El hipotiroidismo subclínico se define como una situación de insuficiencia tiroidea leve, caracterizado por niveles elevados de TSH con niveles normales de T3 y T4, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas clínicos. La infertilidad es la incapacidad para concebir una gestación después de al menos 12 meses de mantener relaciones sexuales sin métodos contraceptivos. Para garantizar una concepción exitosa, se requiere, entre muchos otros factores, de una adecuada función tiroidea, motivo por el cual se ha evidenciado la relación entre estas dos condiciones.

Se ha demostrado que el hipotiroidismo subclínico produce un impacto negativo sobre la fertilidad, siendo más prevalente en mujeres que en hombres, mediante distintos mecanismos etiopatogénicos, entre los que destacan disfunciones del eje hipotálamo-hipofisiario-gonadal, alteraciones en el ciclo menstrual, perturbaciones en la implantación por cambios endometriales, ciclos menstruales anovulatorios, e incluso bajas tasas de éxito con fertilización in vitro. Mientras que en los hombres estas alteraciones se manifiestan con disminución en la calidad del semen, con descenso de las concentraciones de espermatozoides, además de variaciones morfológicas y de motilidad de los mismos.

Se ha evidenciado que el tratamiento con análogos sintéticos de hormona tiroidea, como la levotiroxina sódica, puede mejorar la función reproductiva de personas que padecen infertilidad secundaria a hipotiroidismo subclínico, motivo por el cual se establece relación entre dichas condiciones. Sin embargo, el tratamiento debe ser individualizado, mediante la evaluación integral de cada paciente, considerando diversos factores médicos y reproductivos, como la edad, el tipo de infertilidad (primaria o secundaria), presencia de comorbilidades, y el deseo de reproducción de cada paciente. Asimismo, resulta indispensable el seguimiento clínico y analítico de cada paciente sometido a tratamiento farmacológico, mediante el análisis de la función tiroidea con lo cual se pueden realizar ajustes necesarios en el régimen terapéutico.

CAPÍTULO V.

5.1 CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES

5.1.1 Conclusiones

- En Ecuador, el hipotiroidismo subclínico es una condición médica común en la población adulta, con una prevalencia del 8.6%. El hipotiroidismo subclínico es una condición de leve disfunción tiroidea caracterizado por valores serológicos elevados de TSH con FT4 dentro de rangos normales. Clínicamente puede ser asintomático, aunque se ha evidenciado que niveles de TSH mayores a 10 mu/l pueden desencadenar síntomas de hipotiroidismo manifiesto. El tratamiento del hipotiroidismo subclínico debe ser individualizado para cada paciente considerando diversos factores como la presencia de comorbilidades, síntomas, valores muy elevados de TSH, embarazo o deseo de reproducción.
- Existen diversos mecanismos etiopatogénicos por los cuales se puede considerar al hipotiroidismo subclínico como una causa de infertilidad. La disfunción tiroidea puede llevar a irregularidades en el ciclo menstrual y anovulación, lo que afecta directamente las posibilidades de concebir. El hipotiroidismo subclínico puede afectar la calidad del óvulo, lo que influye negativamente en la fecundación y el desarrollo embrionario temprano. Además, podría causar alteraciones hormonales relacionadas con la infertilidad. Valores elevados de TSH pueden alterar la regulación y liberación de GnRH y esto a su vez, los niveles de LH y FSH. También puede verse incrementada la secreción de PRL, lo cual puede disminuir la liberación de GnRH, y, por tanto, de hormonas sexuales. Asimismo, en el hombre se relaciona con disminución de la libido, disfunción eréctil y déficit en la calidad del semen, con disminución del número de espermatozoides y alteraciones en su estructura morfológica y funcional.
- La investigación realizada ha demostrado la relevancia del hipotiroidismo subclínico como una causa significativa de infertilidad en aquellos pacientes que experimentan dificultades para concebir sin que se identifique una causa aparente. Los hallazgos obtenidos resaltan la importancia de considerar el estado tiroideo de los pacientes que acuden a consulta por problemas de fertilidad. La identificación temprana y el diagnóstico preciso del hipotiroidismo subclínico son elementos fundamentales para

brindar un enfoque terapéutico oportuno y adecuado a los pacientes afectados. Al detectar esta condición endocrina en sus primeras etapas, se abre la posibilidad de iniciar el tratamiento adecuado y personalizado, lo que puede traducirse en una mejora significativa en las posibilidades de concepción y el logro exitoso de tratamientos de fertilidad.

5.1.2 Recomendaciones

- Se recomienda que las parejas que buscan concebir se sometan a exámenes pregestacionales, con especial énfasis en la evaluación de la función tiroidea, con el fin de descartar la presencia de hipotiroidismo subclínico como posible causa de infertilidad.
- La detección temprana y precisa de esta condición endocrina permitirá implementar un abordaje terapéutico adecuado y oportuno, lo que puede mejorar significativamente las posibilidades de concepción.
- Se recomienda como tratamiento de elección un análogo de hormona tiroidea como la levotiroxina. Esta hormona tiroidea sintética se ha demostrado como el fármaco más eficaz y seguro para corregir los niveles levemente elevados de TSH. La administración de levotiroxina permite normalizar los niveles de hormonas tiroideas en el organismo, restaurando la función.
- La dosis adecuada se determinará de manera individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta factores como la edad, el peso corporal y las características clínicas específicas. Es importante destacar que la levotiroxina es segura para su uso en pacientes que buscan concebir y durante el embarazo, ya que su administración no ha demostrado efectos adversos significativos en el desarrollo fetal.

Bibliografía

1. Ramírez Moran AF CBÁFIDSGdP. Factores causales de infertilidad. Rev. inf. cient. [Internet]. 2019;; p. 283-293. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332019000200283&lng=es
2. Quintana Marrero A, Rivas Alpizar EM, González Ramos JO. Caracterización de mujeres con infertilidad de causa endocrina. Rev. Finlay (Internet). 2019 Diciembre 31; 9(4): p. 246-256. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342019000400246&lng=es
3. Lugo Montoya Sabino Francisco GPLUDMEMHCM. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres con infertilidad en un hospital de tercer nivel. Horiz. sanitario [Internet]. 2019; 18(3): p. 319-324. Disponible en: <https://doi.org/10.19136/hs.a18n3.2961>
4. Benavides Espinoza MF, Batista Garcet Y. Diagnóstico del hipotiroidismo subclínico de adultos y la efectividad de la levotiroxina. Pol. Con [Internet]. 2023; 8(4): p. 347-361. Disponible en: <https://doi.org/10.23857/pc.v8i3>
5. Loo AP. Hipotiroidismo en pacientes del Centro de Especialidades Médicas; IESS-La Libertad. Vive Rev. Salud (Internet). 2021 Agosto; 4(11): p. 116-129. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S2664-32432021000200116&script=sci_arttext
6. Matz OC GHFJ. Anatomy-based approach to the thyroid examination. J Osteopath Med [Internet]. 2023; 123(5): p. 269–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/jom-2023-0005>
7. Muguregowda H KGPK. Morphological variations of the thyroid gland: An insight on embryological and clinicoanatomical considerations. Thyroid Res Pract. 2019; 16(3). Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/trp.trp_19_19
8. Khan YS FA. Histology, Thyroid Gland. StatPearls [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551659/>
9. Singh R. Surgical Anatomy of Thyroid Gland - A Comprehensive Review. Basic Sciences of Medicine. 2020; 9(1): p. 10-14. Disponible en <http://dx.doi.org/10.5923/j.medicine.20200901.03>
10. Sharma M-P CB. Thyroid disease and surgery. Anaesth Intensive Care Med [Internet]. 2020; 21(11). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2020.09.001>
11. Peña S. Fisiología de la glándula tiroidea. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroidea. Rev ORL [Internet]. ; 11(3): p. 253-257. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14201/orl.21514>

12. Pena L. Fisiología de la glándula tiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroides. Rev ORL(Internet). 2020; 11(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14201/orl.21514>
13. AGUILERA IRACHETA A. RELACION DE NIVELES SERICOS DE PROLACTINA Y TSH CON INFERTILIDAD MASCULINA. 2019. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/21866/1/21866.pdf>
14. LF SP. Fisiología de la glándula tiroides. Disfunción y parámetros funcionales de laboratorio en patología de tiroides. Rev ORL [Internet]. 2019; 11(3): p. 253-257. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.14201/orl.21514>
15. Hall HJG&. Tratado de Fisiologia Medica. 14th ed.: Elsevier; 2021.
16. Diaz Yamal I, Celis , Pommer R, Epifanio R. Medicina Reproductiva en la consulta ginecológica Bogota: AltaVoz Editores; 2020. Disponible en: http://flasog.org/wp-content/uploads/2022/03/Medicina_Reproductiva_FLASOG.pdf#page=53
17. American Thyroid Association. hipotiroidismo. [Online].; 2017 [cited 2023 Junio 16. Available from: HYPERLINK "https://www.thyroid.org/hipotiroidismo/" <https://www.thyroid.org/hipotiroidismo/> .
18. Aldas-Vargas CA, Alcívar-Arauz AG, Ganchozo-Zambrano WN, Ferrín-Zambrano NI. Hipotiroidismo: actualización en pruebas de laboratorio y tratamiento. Dominio Las Cienc [Internet]. 2021 Septiembre; 7(5). Disponible en: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/2249>
19. Trifu DS, Fournier Esquerre NG, Peláez Torres N, Álvarez Hernández J. Hipotiroidismo. Medicine (Internet). 2020 Junio; 13(13). Disponible en: <https://scihub.se/https://doi.org/10.1016/j.med.2020.07.003>
20. Bedoya-Romo MA SMPCBMAMECLEVMM. Aspectos fisiopatológicos en pacientes con problemas de tiroides. P del C [Internet]. 2019; 4(5): p. 52. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7164257>
21. Biondi B CD. Thyroid hormone therapy for hypothyroidism. Endocrine [Internet]. 2019; 66(1): p. 18-28. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-02023-7>
22. Jami Suárez, GM, Altamirano Duque KE, Soza Pico ML, López Mariño MD. Actualización en el diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo en el adulto y paciente pediátrico. Polo del Conocimiento [Internet]. 2023; 8(6). Disponible en: <https://polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/5768>
23. Garber JR CRGHHJKIMJea. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American association of clinical endocrinologists and the

- American thyroid association. *Endocr Pract* [Internet]. 2019; 18(6): p. 988–1028. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.4158/EP12280.GL>
24. Niddam Sánchez R, Álvarez Hernández J, Tasende Fernández C, Trifu DS. Protocolo diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo subclínico y en la pubertad. *Medicina* [Internet]. 2020; 13(13): p. 759-765. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2020.07.008>
 25. Gonulalan G TY. Relationship of dehydroepiandrosterone sulfate levels with atherosclerosis in patients with subclinical hypothyroidism. *Wien Klin Wochenschr* [Internet]. 2022; 134(1): p. 45-50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-021-01844-9>
 26. Simon C WEEAS. Subclinical hypothyroidism: To treat or not to treat? *JAAPA* [Internet]. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.JAA.0000660120.03250.55>
 27. Pirola I RMCAMFPDMFea. Selenium supplementation in patients with subclinical hypothyroidism affected by autoimmune thyroiditis: Results of the SETI study. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición* [Internet]. 2020; 67(1): p. 28-35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endinu.2019.03.018>
 28. Liang Z CKLTJWWJZLea. HTC-Net: Hashimoto's thyroiditis ultrasound image classification model based on residual network reinforced by channel attention mechanism. *Health Inf Sci Syst* [Internet]. 2023; 11(1): p. 23-25. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13755-023-00225-y>
 29. Farooqi S RSKALB. High risk and low prevalence diseases: Thyroid storm. *Am J Emerg Med* [Internet]. 2023; 69: p. 127–135. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2023.03.035>
 30. Jukić T VVBIPMJIPKea. The prevalence of subclinical hypothyroidism in the population of elderly nursing home residents in Zagreb. *Acta Clin Croat* [Internet]. 2022; 61(1): p. 38-45. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20471/acc.2022.61.01.05>
 31. Macedo Silva S CALPMFV. Hipotiroidismo Subclínico no Idoso. *Acta Med Port* [Internet]. 2018 diciembre; 31(12): p. 766-773. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.20344/amp.10991>
 32. Toloza FJK AASMS. Subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* [Internet]. 2019; 26(5): p. 225-231. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/MED.0000000000000491>
 33. Wu ZJ. Sex-specific association of subclinical hypothyroidism with incident metabolic syndrome: A population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022; 107(6): p. 65-72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac110>

34. Hoshi RA SIDEARMJDBea. Diabetes and subclinical hypothyroidism on heart rate variability. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2020; 50(12): p. 1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/eci.13349>
35. Airaksinen J KKGVRMIGKSKea. Subclinical hypothyroidism and symptoms of depression: Evidence from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). *Compr Psychiatry* [Internet]. 2021; 109(15): p. 1-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.comppsy.2021.152253>
36. Organización Mundial de la Salud. infertilidad. [Online].; 2023 [cited 2023 junio 15. Available from: HYPERLINK "https://www.who.int/es/health-topics/infertility" \l "tab=tab_1" https://www.who.int/es/health-topics/infertility#tab=tab_1 .
37. Valle T, Lago Y, Rosales , Breña Y, Ordaz , Perez A. Infertilidad e hipotiroidismo subclínico. *AMC* [Internet]. 2020 Agosto 1; 24(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552020000400008&script=sci_arttext#B4
38. Ramirez Moran AF, Cala Bayeux Á, Fajardo Iglesia D, Grave de Peralta S. Factores causales de infertilidad. *Rev. inf. cient.* (Internet). 2019; 98(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-99332019000200283&lng=es
39. Noguero Pueyo M AJCGMMHIDCDLSea. Relationship between thyroid dysfunction and fertility. *Eur J Health Res* [Internet]. 2021;; p. 1–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.32457/ejhr.v7i1.1390>
40. Burgos-Cedeño BS IBMVPE. Perfil tiroideo en mujeres con hipotiroidismo subclínico y manifestaciones clínicas presentes. *CEUS* [Internet]. 2022 agosto; 4(2). Disponible en: <https://ceus.ucacue.edu.ec/index.php/ceus/article/view/98>
41. FEDERACIÓN LATINOAMERICANA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA. Medicina Reproductiva en la consulta ginecológica. In Patiño MdPL, editor.. Bogotá: AltaVoz Editores; 2020. Disponible en: http://flasog.org/wp-content/uploads/2022/03/Medicina_Reproductiva_FLASOG.pdf#page=53
42. Orsu P KA. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: Clinical insights. *Tzu Chi Med J* [Internet]. 2020; 32(4). Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_255_19
43. San Marfín J MF. Mecanismos fisiopatológicos del hipotiroidismo en la infertilidad femenina. *Rev Chil Endo Diab* [Internet]. 2022; 15(2): p. 71-74. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1391811>

44. Jiménez-Ibañez LC CGYTTJ. Hipotiroidismo asociado con infertilidad en mujeres en edad reproductiva. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2020; 88(05): p. 321-329. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/gom.v88i5.3156>
45. Rao M YZSCZZWRLJea. Paternal subclinical hypothyroidism affects the clinical outcomes of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Thyroid* [Internet]. 2021; 31(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2020.0154>
46. Hubalewska-Dydejczyk A GCMTMMZWRMLAea. Thyroid diseases and fertility disorders — Guidelines of the Polish Society of Endocrinology. *Endokrynol Pol* [Internet]. 2022; 73(4): p. 645-679. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5603/ep.a2022.0069>
47. Poppe K ACVFSGKPPJPea. Thyroid disorders and in vitro outcomes of assisted reproductive technology: An unfortunate combination? *Thyroid* [Internet]. 2020; 30(8): p. 77–85. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2019.0567>
48. Mazzilli R MSDTAFGZVCDea. The role of thyroid function in female and male infertility: a narrative review. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2022; 46(1): p. 15–26. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-022-01883-7>
49. Rehman R ZAFSMASA. Altered sperm parameters and subclinical hypothyroidism; A cross sectional study in Karachi, Pakistan. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2020; 74(9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.13555>
50. Wasilewski T ŁZMWJMB. Biochemistry of infertility. *Clin Chim Acta* [Internet]. 2020; 508: p. 185–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2020.05.039>
51. Salvio G CACMdmNFFPMea. Metabolic syndrome and male fertility: Beyond heart consequences of a complex cardiometabolic endocrinopathy. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022; 23(10): p. 5497. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23105497>
52. Matta RA FHSAAM. Male Subclinical Hypogonadism: Mechanisms with Interplay of Reproductive Hormones, Undercarboxylated Osteocalcin and Endothelial Dysfunction. *Research Square* [Internet]. 2021. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-951391/v1>
53. MM S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *Am J Chem Pharm* [Internet]. 2023; 2(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.54536/ajcp.v2i2.1594>
54. Zhao S TLFJYZSCRM. Subclinical hypothyroidism and sperm DNA fragmentation: A cross-sectional study of 5401 men seeking infertility care. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022; 107(10): p. 27-36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgac458>
55. Sue LY LA. Levothyroxine for the treatment of subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2020; 11(2). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.591588>

56. Safarian GK GADLKN. Does subclinical hypothyroidism and/or thyroid autoimmunity influence the IVF/ICSI outcome? Review of the literature. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2019; 35(1): p. 56-59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/09513590.2019.1653564>
57. Krassas GE MK. The impact of thyroid diseases starting from birth on reproductive function. *Hormones (Athens)* [Internet]. 2019; 18(4): p. 365–381. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s42000-019-00156-y>
58. Mutlu S PAAUAASBACea. The effect of levothyroxine replacement therapy on lipid profile and oxidative stress parameters in patients with subclinical hypothyroid. *Arch Pharm Res* [Internet]. 2021; 44(8): p. 1–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12272-013-0227-y>
59. Zhao C WYXLLL. Effect of levothyroxine on older patients with subclinical hypothyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022; 13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.913749>