



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE MEDICINA**

**INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:**

**“TERAPIAS FARMACOLÓGICAS DE REEMPLAZO DE LA HORMONA  
TIROIDEA Y SU BENEFICIO EN LA INFERTILIDAD FEMENINA”**

Requisito previo para optar por Título de Médico.

**Autora:** Córdor Martínez Evelyn Dayana

**Tutor:** Md. Esp. Msc. Gavilanes Saenz Víctor Patricio

Ambato – Ecuador

Noviembre 2022

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

En calidad de Tutor del Proyecto de Investigación sobre el tema: “**TERAPIAS FARMACOLÓGICAS DE REEMPLAZO DE LA HORMONA TIROIDEA Y SU BENEFICIO EN LA INFERTILIDAD FEMENINA**” de Evelyn Dayana Córdor Martínez, estudiante de la Carrera de Medicina; considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador, designado por el H. Consejo de la Facultad Ciencias de la Salud.

Ambato, Noviembre 2022

## **EL TUTOR**



Firmado electrónicamente por:  
**VÍCTOR PATRICIO  
GAVILANES SAENZ**

.....  
Md. Esp. Msc. Gavilanes Saenz Víctor Patricio

## **AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN**

Los criterios emitidos en el presente trabajo de investigación: **“TERAPIAS FARMACOLÓGICAS DE REEMPLAZO DE LA HORMONA TIROIDEA Y SU BENEFICIO EN LA INFERTILIDAD FEMENINA”**. Como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de responsabilidad de mi persona, como autor de este trabajo de titulación.

Ambato, Noviembre 2022

LA AUTORA

.....  
Córdor Martínez Evelyn Dayana

## **DERECHOS DE LA AUTORA**

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que haga de este proyecto de investigación o parte de él, un documento disponible para su lectura consulta y procesos de investigación. Cedo los Derechos en línea patrimoniales de mi proyecto de investigación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de Proyecto de Investigación, dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta producción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, Noviembre 2022

LA AUTORA

.....

Cóndor Martínez Evelyn Dayana

## **APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO**

Los miembros del Tribunal de Grado aprueban el Informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: **“TERAPIAS FARMACOLÓGICAS DE REEMPLAZO DE LA HORMONA TIROIDEA Y SU BENEFICIO EN LA INFERTILIDAD FEMENINA”**., de Cándor Martínez Evelyn Dayana, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Noviembre 2022

Para su constancia firman

---

PRESIDENTE/A

---

1er Vocal

---

2do Vocal

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo investigativo va dedicado:

A dios por ser mi inspiración y mi soporte para poder continuar con este proceso y así obtener uno de los anhelos que más deseé

A mis padres por su amor, trabajo, sacrificio y por ser el pilar fundamental, pues han sido mi razón de continuar este largo camino

A mis hermana por ser mi apoyo incondicional durante toda esta etapa

*CÓNDOR MARTÍNEZ EVELYN DAYANA*

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios por darme la bendición de la vida, por guiarme a lo largo de mi existencia, por ser mi fortaleza en los momentos de dificultad y debilidad

A mi familia, amigos y conocidos quienes de alguna manera aportaron con un granito de arena para mi crecimiento personal y profesional

A todos aquellos docentes y profesionales de la salud, en especial a mi tutor; por haber compartido sus valiosos conocimientos por tan mínimos que hayan sido me han sido de mucha ayuda para mi formación profesional.

*EVELYN DAYANA CÓNDOR MARTÍNEZ*

## ÍNDICE

INFORME DE INVESTIGACIÓN.....	i
APROBACIÓN DEL TUTOR .....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN .....	iii
DERECHOS DE LA AUTORA .....	iv
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO.....	v
DEDICATORIA .....	vi
AGRADECIMIENTO .....	vii
CONTENIDOS.....	ix
RESUMEN.....	ix
ABSTRACT.....	x
INTRODUCCIÓN.....	1
CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO .....	2
1.1. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS .....	2
1.2. OBJETIVOS .....	4
CAPÍTULO II. ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN.....	5
CAPÍTULO III.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	16
3.1. CONCLUSIONES .....	16
3.2. RECOMENDACIONES .....	16
MATERIALES DE REFERENCIA .....	17
Referencia Bibliográfica Marco teórico.....	17
Referencias bibliográficas Artículo Científico .....	19

## CONTENIDOS

### RESUMEN

Es bien conocida la relación entre la función endócrina de la glándula tiroides y la función gametogénica de las gónadas femeninas. La prevalencia del hipotiroidismo en mujeres entre los 20 y 45 años varía del 5 al 7 % y la incidencia es de 0,3% a 0,4%. La infertilidad es definida como la ausencia de embarazo tras haber transcurrido al menos 12 meses en mujeres menores de 35 años o 6 meses en aquellas mayores de 35 años que hayan mantenido relaciones sexuales sin uso de algún método anticonceptivo. La American Thyroid Association, la American Association of Clinical Endocrinologists y la American Endocrine Society recomiendan a mujeres con hipofunción tiroidea el tratamiento a base de tiroxina (T4), además establecen que alrededor del 84,1% de las mujeres infértiles quienes presentan trastornos tiroideos lograron un embarazo clínico posterior al tratamiento. Como objetivo se plantea Revisar la bibliografía más relevante acerca del tratamiento de reemplazo de la hormona tiroidea y su beneficio sobre la infertilidad femenina para ser aplicada en la población local; a lo que se concluye que En todas aquellas mujeres infértiles se debe realizar la evaluación del perfil tiroideo sérico los mismos que incluyan T3, T4 y TSH, de modo que se pueda diagnosticar en una etapa temprana de la infertilidad para mejorar la tasa de concepción y evitar posibles complicaciones fetales durante el embarazo. Además, se recomienda aplicar estudios e insistir en la investigación local para corroborar que la terapia con levotiroxina muestra beneficios sobre la fertilidad femenina en Ecuador.

**Palabras clave:** HIPOTIROIDISMO, INFERTILIDAD FEMENINA, TRATAMIENTO DEL HIPOTIROIDISMO Y TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD.

## **ABSTRACT**

The relationship between the endocrine function of the thyroid gland and the gametogenic function of the female gonads is well known. The prevalence of hypothyroidism in women between 20 and 45 years of age varies from 5 to 7% and the incidence is from 0.3% to 0.4%. Infertility is defined as the absence of pregnancy after at least 12 months have elapsed in women under 35 years of age or 6 months in those over 35 years of age who have had sexual intercourse without the use of any contraceptive method. The American Thyroid Association, the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Endocrine Society recommend thyroxine (T4)-based treatment for women with thyroid hypofunction, and also establish that around 84.1% of infertile women who have thyroid disorders achieved a post-treatment clinical pregnancy. The objective is to review the most relevant bibliography about thyroid hormone replacement treatment and its benefit on female infertility to be applied in the local population; to which it is concluded that in all those infertile women, the evaluation of the serum thyroid profile should be carried out, which include T3, T4 and TSH, so that it can be diagnosed at an early stage of infertility to improve the rate of conception and avoid possible fetal complications during pregnancy. In addition, it is recommended to apply studies and insist on local research to corroborate that levothyroxine therapy shows benefits on female fertility in Ecuador.

**Keywords:** HYPOTHYROIDISM, FEMALE INFERTILITY, TREATMENT OF HYPOTHYROIDISM AND TREATMENT OF INFERTILITY.

## INTRODUCCIÓN

La glándula tiroidea y las hormonas secretadas por la misma son consideradas de gran importancia tanto para el crecimiento como para el desarrollo del ser humano. Además, participan en la funcionalidad normal de muchos órganos, entre ellos las gónadas. Las variaciones en los niveles de las hormonas tiroideas afectan directamente los valores normales de las hormonas sexuales (1,2).

La infertilidad femenina es definida como aquella incapacidad de concepción durante al menos 12 meses en mujeres menores de 35 años o 6 meses en mujeres mayores de 35 años a pesar de llevar una vida sexualmente activa sin el uso de cualquier método anticonceptivo (3-5).

Se estima que afecta entre el 8 a 12% de las parejas en edad reproductiva alrededor de todo el mundo y su prevalencia continúa en aumento (6). La infertilidad afecta un 30% en África y en países desarrollados hasta un 5 %; en Estados Unidos se presenta entre un 10 y 15% de parejas jóvenes; en Ecuador el 8% de la población adulta cursa con Hipotiroidismo (7,8).

Las causas de infertilidad en un 35% son a causa de factores femeninos, las masculinas representa un 30% y combinados un 20 %; el 15% restante es de causa idiopática o inexplicable (5).

Entre los factores más comunes predisponentes a infertilidad femenina se encuentran: desórdenes ovulatorios, endometriosis, adherencias pélvicas, obstrucciones tubáricas e hiperprolactinemia. Dentro de los desórdenes ovulatorios encontramos la Infertilidad hormonal y el tratamiento se basa en corregir la carencia o exceso hormonal; por lo tanto en hipofuncionalidad tiroidea el tratamiento consiste en la suplementación hormonal (9-11).

La disfunción de las hormonas de la tiroides en mujeres en edad reproductiva pueden ser causantes de: fertilidad subnormal, infertilidad, abortos espontáneos, dificultades durante el embarazo y parto prematuro (9). Esto se debe a una serie de mecanismos; entre ellos, una secreción aumentada de la FSH (Hormona folículo estimulante) antes de la ovulación; lo que induce a una superovulación, para posteriormente inhibir el eje hipotálamo-hipofisario llevando finalmente a una anovulación persistente que causa alteraciones en la reproducción femenina (3,10). Sin embargo, el tratamiento con LT4 (Levotiroxina) para mujeres subfértiles que padecen Hipotiroidismo se basa en evidencia científica escasa, sobre todo en estudios pequeños o de baja calidad dejando así varias incógnitas sin respuesta; he ahí la importancia de dar relevancia a este tema de investigación (5).

## CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO

### 1.1.ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

Es bien conocida la relación entre la función endócrina de la glándula tiroides y la función gametogénica de las gónadas femeninas; por lo tanto la variación de los niveles de las hormonas tiroideas afectan directamente en los valores referenciales de las hormonas sexuales (12).

La prevalencia del hipotiroidismo en mujeres entre los 20 y 45 años varía del 5 al 7 % y la incidencia es de 0,3% a 0,4%, mientras que del hipotiroidismo subclínico de 4,3% a 8,5% en Estados Unidos; en Ecuador el 8% de la población adulta cursa con Hipotiroidismo; es 4 o 5 veces más común en el sexo femenino que en el masculino (7,11,13).

La disfunción de las hormonas de la tiroides en mujeres en edad reproductiva pueden ser causantes de fertilidad subnormal, infertilidad, abortos espontáneos, dificultades durante el embarazo o parto prematuro; esto se debe a varios procesos entre los que se destaca el aumento en la secreción de FSH (Follicle Stimulating Hormone) antes de la ovulación, lo que conlleva a superovulación para posterior inhibir el eje gonadotrófico, finalmente produce anovulación persistente resultando en un desorden en la reproducción femenina (3,10,14).

La glándula tiroides incorpora el yodo que se obtiene de los alimentos o del agua, posteriormente se une a la tirosina; formando complejos básicos que se agrupan entre sí para formar las iodotironinas: triiodotironina (T3) y tiroxina (T4), mismas que dentro de la glándula constituyen una unidad llamada tiroglobulina; esta unidad se fracciona mediante una enzima proteolítica llamada proteasa, posterior permite que se libere a la circulación T3 y T4 (2). Este proceso es regulado por el eje hipotálamo-hipofisario; el factor liberador de tirotrófina (TRH) estimula a la adenohipofisis a través de la circulación porta-hipofisaria de este modo produce la hormona tiroestimulante (TSH), y esta a su vez estimula la secreción de las hormonas tiroideas (1,12). Si existiese falla en cualquiera de estos procesos, produce una alteración en la función reproductiva (1).

Una trastorno tiroideo marcado puede generar disfunción ovárica e insuficiencia del desarrollo del cuerpo lúteo y en el peor de los casos infertilidad (5). Las hormonas tiroideas pueden generar efectos estimulantes sobre la función de las células de la granulosa, reducir la actividad de la aromatasa y afectar el desarrollo del folículo pre antral lo que regula la función ovárica (5).

El desarrollo folicular ovárico consta de las siguientes etapas: folículo primordial, folículo primario, folículo secundario, folículo preantral y folículo antral; el ovocito está compuesto de capas celulares de la granulosa, de gran importancia ya que asisten al desarrollo adecuado del ovocito (15). Las células del ovario, de los ovocitos y de la granulosa presentan receptores de TSH, hormona tiroidea (TR) alfa 1, TR alfa 2, TR beta1 y la expresión de ciertas proteínas que se encargan de regular las etapas del desarrollo folicular; además la T3 y T4 desempeñan funciones fundamentales sobre la implantación y desarrollo fetal temprano a través de acciones sobre la placenta y el endometrio (15).

La infertilidad es definida como la ausencia de embarazo tras haber transcurrido al menos 12 meses en mujeres menores de 35 años o 6 meses en aquellas mayores de 35 años que hayan mantenido relaciones sexuales sin uso de algún método anticonceptivo (4,5,16).

La infertilidad constituye un problema de salud a nivel mundial, afecta aproximadamente del 8 al 10 % de todas las parejas (11).

Bohnet en su estudio transversal manifiesta que el 11 % de las pacientes con infertilidad primaria o secundaria presentan un diagnóstico de mal funcionamiento de la tiroides; Feldthusen en su estudio transversal retrospectivo realizado en Dinamarca reporta una fertilidad alterada en mujeres con hipotiroidismo subclínico con un valor de TSH >3,7 mUI/L (17)

La American Thyroid Association, la American Association of Clinical Endocrinologists y la American Endocrine Society recomiendan a mujeres con hipofunción tiroidea el tratamiento a base de tiroxina (T4) , además establecen que alrededor del 84,1% de las mujeres infértiles quienes presenta trastornos tiroideos lograron un embarazo clínico posterior al tratamiento; es por ello que es de importancia revisar la bibliografía sobre el tratamiento que resuelva la disfunción tiroidea y a la vez obtengan resultados beneficiosos sobre la infertilidad (11,18).

Ahsan en su revisión que incluyó cuatro estudios e informó que aquellas mujeres con trastornos tiroideos tendrán un 25% de probabilidad de llevar a un nacimiento sin recibir tratamiento o con placebo; mientras que, en aquellas mujeres a quienes se las trata con levotiroxina hay una probabilidad de entre 27-100% de concepción (19).

En 1949 se implementó la tiroxina como tratamiento para la disfunción tiroidea; antes de 1970 se utilizaba la terapia combinada entre LT4 (Levotiroxina) y LT3 (Levotriiodotironina), en el mismo año se realizó estudios comparativos entre la terapia combinada y la monoterapia a base de LT4 obteniendo resultados similares con ambas terapias, por lo que se estandarizó el

tratamiento a base de LT4 únicamente, el tratamiento tiene como base: el valor objetivo de TSH a alcanzar y la dosis de la levotiroxina (20).

American Thyroid Association Guidelines en 2017 establece que todas aquellas mujeres que busquen tratamiento en fertilidad se deben realizar una evaluación completa de la función tiroidea (T3, T4 y TSH); en caso de que se confirme una hipofuncionalidad, sobre todo con una TSH por encima de 2,5 mUI/l se recomienda el suplemento de hormonas tiroideas a base de levotiroxina, de modo que se obtenga un valor inferior a lo mencionado (21).

Tsunemi en su investigación desde 2012 hasta 2018 donde incluyó mujeres japonesas quienes presentaban problemas para la concepción, estas pacientes fueron tratadas con levotiroxina; sin embargo con los resultados que obtuvo pudo concluir que no hubo beneficio de dicho tratamiento en cuanto al embarazo en mujeres infértiles, razón por la cual se puede establecer que no existen estudios suficientes que determinen si la terapia a base de LT4 mejore la fertilidad sobre todo en mujeres con hipotiroidismo subclínico (22)

## **1.2.OBJETIVOS**

- Revisar la bibliografía más relevante acerca del tratamiento de reemplazo de la hormona tiroidea y su beneficio sobre la infertilidad femenina para ser aplicada en la población local.
- Informar con evidencia científica actual sobre el tratamiento de reemplazo tiroideo existente y su posible efecto en la infertilidad femenina

## CAPÍTULO II. ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN

### UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD CARRERA DE MEDICINA

**Autora:** Córdor Martínez Evelyn Dayana

**Tutor:** Md. Esp. Msc. Gavilanes Saenz Víctor Patricio

**Fecha:** Noviembre 2022

#### **Resumen**

**Introducción:** La disfunción de las hormonas de la tiroides en mujeres en edad reproductiva pueden ser causantes de: fertilidad subnormal, infertilidad, abortos espontáneos, dificultades durante el embarazo o parto prematuro. En mujeres en edad fértil son muy comunes las enfermedades tiroideas al igual que la infertilidad; sin embargo, a pesar de esta conexión no se puede establecer una causa clara. American Thyroid Association Guidelines 2017 establece que en todas aquellas mujeres quienes busquen tratamiento para la infertilidad se debe evaluar el perfil tiroideo completo que incluye T3, T4 Y TSH. Los trastornos tiroideos producen múltiples desórdenes menstruales y disminuyen la tasa de fertilidad misma que se restaura una vez que se consigue una condición eutiroidea.

**Método:** El presente trabajo de investigación es revisión bibliográfica, donde se utilizó ensayos clínicos, metanálisis, ensayos controlados, ensayos clínicos controlados, artículos de revisión con los cuatro niveles de evidencia científica utilizando PubMed como base de datos principal. Se recopiló y examinó artículos sin restricción de idioma obteniéndose un total de 53 artículos

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue revisar la bibliografía más relevante acerca del tratamiento de reemplazo de la hormona tiroidea y su beneficio sobre la infertilidad femenina para ser aplicada en la población local.

**Conclusiones:** Todos los estudios citados muestran una mayor probabilidad de embarazo clínico posterior al tratamiento con levotiroxina; sin embargo es necesario de ensayos controlados aleatorios donde se incluya controles fértiles y de esta manera confirmar la efectividad del tratamiento con hormonas tiroideas.

**Palabras clave:** Hipotiroidismo, infertilidad femenina, Tratamiento del hipotiroidismo y Tratamiento de la infertilidad.

## Summary

**Introduction:** Dysfunction of thyroid hormones in women of reproductive age can be the cause of: subnormal fertility, infertility, spontaneous abortions, difficulties during pregnancy or premature delivery. In women of childbearing age, thyroid diseases are very common, as is infertility; however, despite this connection a clear cause cannot be established. American Thyroid Association Guidelines 2017 establishes that all women seeking treatment for infertility should have their complete thyroid profile evaluated, including T3, T4 and FSH. Once thyroid disorders have been identified, it is known that they present multiple menstrual disorders and decrease the fertility rate, which are restored once a euthyroid condition is achieved.

**Method:** This research work consists of a bibliographic review, where clinical trials, meta-analyses, controlled trials, controlled clinical trials, review articles with the four levels of scientific evidence using PubMed as the main database will be used. Articles without language restriction were collected and examined, obtaining a total of 53 articles.

**Objective:** The objective of this study was to review the most relevant literature available on thyroid hormone replacement therapy and its benefit on female infertility to be applied in the local population.

**Conclusions:** All the studies cited show a higher probability of clinical pregnancy after treatment with levothyroxine; however, randomized controlled trials are needed where fertile controls are included and thus confirm the effectiveness of treatment with thyroid hormones.

Keywords: Hypothyroidism, female infertility, Treatment of hypothyroidism and Treatment of infertility.

## Introducción

La glándula tiroidea y las hormonas secretadas por la misma son consideradas de gran importancia tanto para el crecimiento como para el desarrollo del ser humano. Además, participan en la funcionalidad normal de muchos órganos, entre ellos las gónadas. Las variaciones en los niveles de las hormonas tiroideas afectan directamente los valores normales de las hormonas sexuales (1,2).

La infertilidad femenina es definida como aquella incapacidad de concepción durante al menos 12 meses en mujeres menores de 35 años o 6 meses en mujeres mayores de 35 años a pesar de llevar una vida sexualmente activa sin el uso de cualquier método anticonceptivo (3-5).

Se estima que afecta entre el 8 a 12% de las parejas en edad reproductiva alrededor de todo el mundo y su prevalencia continúa en aumento (6). La infertilidad afecta un 30% en África y en países desarrollados hasta un 5 %; en Estados Unidos se presenta entre un 10 y 15% de parejas jóvenes; en Ecuador el 8% de la población adulta cursa con Hipotiroidismo (7,8).

Las causas de infertilidad en un 35% son a causa de factores femeninos, las masculinas representan un 30% y combinados un 20 %; el 15% restante es de causa idiopática o inexplicable (5).

Entre los factores más comunes predisponentes a infertilidad femenina se encuentran: desórdenes ovulatorios, endometriosis, adherencias pélvicas, obstrucciones tubáricas e hiperprolactinemia. Dentro de los desórdenes ovulatorios encontramos la Infertilidad hormonal y el tratamiento se basa en corregir la carencia o exceso hormonal; por lo tanto en hipofuncionalidad tiroidea el tratamiento consiste en la suplementación hormonal (9–11).

La disfunción de las hormonas de la tiroides en mujeres en edad reproductiva pueden ser causantes de: fertilidad subnormal, infertilidad, abortos espontáneos, dificultades durante el embarazo y parto prematuro (9). Esto se debe a una serie de mecanismos; entre ellos, una secreción aumentada de la FSH (Hormona folículo estimulante) antes de la ovulación; lo que induce a una superovulación, para posteriormente inhibir el eje hipotálamo-hipofisiario llevando finalmente a una anovulación persistente que causa alteraciones en la reproducción femenina (3,10).

Sin embargo, el tratamiento con LT4 (Levotiroxina) para mujeres subfértiles que padecen Hipotiroidismo se basa en evidencia científica escasa, sobre todo en estudios pequeños o de baja calidad dejando así varias incógnitas sin respuesta; he ahí la importancia de dar relevancia a este tema de investigación (5).

## **Método**

El presente trabajo de investigación es una revisión bibliográfica, donde se utilizó ensayos clínicos, metanálisis, ensayos controlados, ensayos clínicos controlados, artículos de revisión con los cuatro niveles de evidencia científica utilizando PubMed como base de datos principal y algunas otras fuentes como Google Academic, Portal Regional de la BVS, Nature Portfolio, ResearchGate y Medigraphic. A través de la introducción de las siguientes palabras de búsqueda: “Hipotiroidismo”, “infertilidad femenina”, “Tratamiento del hipotiroidismo” y “Tratamiento de la infertilidad”. Se recopiló y examinó artículos sin restricción de idioma

obteniéndose un total de 53 artículos de los cuales fueron seleccionados 28, 4 en español ; en inglés; y publicados después del 2016; tomando en cuenta artículos en el contexto de la hipofuncionalidad de la hormona tiroidea y su repercusión sobre la fertilidad en mujeres jóvenes. Se excluyó aquellos artículos publicados años anteriores al establecido, debido también a que no se encuentran disponibles el texto completo; además, aquellos estudios que no contenga datos actualizados.

## **Objetivo**

El objetivo de este estudio fue revisar la bibliografía más relevante acerca del tratamiento de reemplazo de la hormona tiroidea y su beneficio sobre la infertilidad femenina para ser aplicada en la población local.

Esta revisión de literatura puede proporcionar información a al personal médico de nuestro país para un mejor manejo integral de las pacientes con infertilidad femenina e hipotiroidismo.

## **Resultados y discusión**

### **Función tiroidea**

La glándula tiroides comprende el motor fundamental del sistema endocrino que interviene en la síntesis hormonal, su liberación y finalmente su efecto sobre células blanco (1,12).

La función tiroidea es importante para el desarrollo y crecimiento del ser humano, pero sobre todo para mantener la homeostasis y funcionamiento normal de la mayoría de órganos; entre sus acciones más complejas destaca la función sexual normal ya que regulan la biodisponibilidad de las hormonas sexuales de modo que afecta indirectamente a la fertilidad (13).

Es bien conocida la estrecha relación existente entre la glándula tiroidea y la actividad gametogénica de las gónadas femeninas (9).

Para mantener la integridad de la función tiroidea es necesario de una glándula anatomofuncional normal, una hipófisis con capacidad de estímulo hacia la tiroides y de un hipotálamo sensible a los cambios de hormona tiroidea circulante (1).

### **Efectos de las hormonas tiroideas en la fertilidad femenina**

El valor de SHBG (Globulina fijadora de hormonas sexuales) condiciona la cantidad de esteroides sexuales libres (14).

Las hormonas de la tiroides se encargan de regular la disponibilidad de las hormonas sexuales aumentando las concentraciones de SHBG en el hepatocito, este a su vez se encarga de aumentar la transcripción de SHBG por tanto su concentración (9).

La testosterona presenta afinidad hacia la SHBG por lo que predispone a una disminución de testosterona libre de la misma forma que aumenta la depuración de androstendiona a testosterona, es por ello que en caso de hipofuncionalidad tiroidea se acompaña de hiperandrogenismo (14).

Las hormonas tiroideas principalmente regulan la transcripción genética actuando a nivel del ADN, esto mediado por receptores tiroideos.; receptores que se encuentran dentro de las células granulosa de los folículos antrales preovulatorios y en las células estromales (9,15). Las hormonas tiroideas actúan indirectamente regulando el eje hipotálamo-pituitario-ovario o alterando los niveles de proteínas de unión a hormonas sexuales; además, de los efectos de la tiroxina en niveles superiores sobre la secreción de gonadotropinas dirige directamente la función ovárica (16).

La T3 (Tiroxina) potencia la síntesis de estradiol en las células de la granulosa, mientras que el T4 (Tri yodo Tiroxina) tiene un potente efecto estimulador de la FSH para el crecimiento de los folículos preantrales (2).

La TRH (Hormona liberadora de tirotopina) estimula principalmente la secreción tanto de FSH como de LH (Hormona luteinizante), actuando como un neuromodulador de la secreción gonadotrófica (2).

### **Infertilidad e Hipofuncionalidad Tiroidea.**

Las disfunciones tiroideas son de cuatro a cinco veces de mayor incidencia en el sexo femenino que masculino, especialmente el Hipotiroidismo al igual que la infertilidad; sin embargo, a pesar de esta conexión no se puede establecer una causa clara (5).

La infertilidad femenina puede ser dividida en dos formas: la primaria aquella en la que las parejas nunca han logrado concebir; mientras que, la secundaria se define cuando una mujer al menos tiene un antecedente de embarazo (4).

Las mujeres que cursan con infertilidad primaria presentaban valores de TSH elevados y T4 dentro de los parámetros normales o disminuidos (17)

El hipotiroidismo se relaciona con problemas durante la ovulación, en la implantación, infertilidad, abortos y complicaciones durante la gestación; razón por la cual representa una condición que reduce la probabilidad de un embarazo (18)

Las guías de práctica clínica de la American Association of Clinical Endocrinologists y la American Thyroid Association recomiendan medir el valor de TSH para la detección de disfunción tiroidea en mujeres mayores de 30 años que presenten infertilidad (10).

Se sugiere tratamiento con LT4 en mujeres infértiles con un nivel de TSH > 2,5 mUI/l, la suplementación de la hormona aumenta la probabilidad de embarazo en mujeres infértiles además que disminuye el riesgo de aborto y parto pretérmino en mujeres con patologías tiroideas establecidas (5).

El hallazgo temprano de trastornos tiroideos beneficia a mujeres infértiles en relación a su salud reproductiva, de modo que evita complicaciones como infertilidad, abortos recurrentes o partos pretérminos (19).

### **Terapia de reemplazo de la hormona tiroidea y su beneficio en la infertilidad**

En 1949 se introdujo una sal sódica de tiroxina y se pusieron a disposición para su uso clínico para la resolución de la disfunción tiroidea, antes de 1970 la terapia combinada con LT4 y LT3 sintéticos se aceptaba como terapia estándar adecuada de reemplazo en una disfunción tiroidea (20,21). Existía la duda del uso de monoterapia con LT4 por la preocupación de que exista deficiencia de T3; sin embargo, posterior a 1970 se documentó la generación endógena de T3 a partir de LT4 (20).

Se realizaron estudios que compararon la monoterapia LT4 con la terapia combinada LT4/LT3 donde no se encontró resultados distinguibles entre ambas terapias, por lo que se estandarizó el uso de la monoterapia a base de LT4 (20,21).

El tratamiento del hipotiroidismo se basa en la dosis de la levotiroxina y el valor sérico objetivo de TSH a alcanzar. La TSH sérica que se debe alcanzar se determina en función del balance de beneficios y riesgos (22).

American Thyroid Association Guidelines 2017 establece que todas aquellas mujeres que busquen tratamiento en infertilidad se debe evaluar el perfil tiroideo completo que incluye T3, T4 Y TSH (23). Una vez identificado los trastornos tiroideos se conoce que presentan múltiples desórdenes menstruales y disminuyen la tasa de fertilidad mismas que se restauran una vez que se consigue una condición eutiroidea (24).

Las hormonas tiroideas conjuntamente con las hormonas folículo estimulantes aumentar efectos estimulantes del folículo para aumentar la función de las células de la granulosa, incluyendo el desarrollo morfológico, basándonos en lo mencionado se puede plantear la hipótesis de que se puede mejorar la maduración de los ovocitos en aquellas pacientes quienes son tratadas con levotiroxina razón por la cual se espera una mayor tasa de implantación y concepción en respuesta a dicho tratamiento (23–25).

Maraka en su estudio retrospectivo mostró que la suplementación con levotiroxina mejoró la tasa de fertilización, la tasa de embarazo clínico y la tasa de nacidos vivos, al tiempo que disminuyó la tasa de aborto espontáneo (26).

En una encuesta realizada por el departamento de Endocrinología y Nutrición de Bélgica a profesionales de la salud reporta la elección del tratamiento en mujeres bioquímicamente eutoroideas pero infértiles en un porcentaje de 34 a 50% de los encuestados (25).

Se debe evaluar la función tiroidea en mujeres con la incapacidad de concepción antes del embarazo; además, si se confirma un nivel de TSH con un valor superior a 2,5 mUI/l se recomienda suplementación de hormonas tiroideas hasta alcanzar un nivel inferior al valor mencionado (23,27). La American Society for Reproductive Medicine establece que el hipotiroidismo subclínico (TSH entre 2,5-4 mUI/l y T4 normal) se asocia directamente con infertilidad y aborto espontáneo por lo que establece que se requiere de mayor investigación para poder dilucidar la eficacia del tratamiento del hipotiroidismo subclínico en mujeres con infertilidad (23).

Todas aquellas mujeres infértiles hipotiroideas deben recibir tratamiento con levotiroxina hasta conseguir un nivel de TSH por debajo de 2,5 mU/L; sin embargo, no existen estudios suficientes que determine si el tratamiento mencionado mejore la fertilidad sobre todo en mujeres con hipotiroidismo subclínico (27).

En el hipotiroidismo subclínico se investigó mediante un ensayo retrospectivo donde se suplementó con 50 microgramos de levotiroxina en 64 pacientes infértiles quienes se estaban sometiendo a fertilización in vitro, donde no se encontró diferencias en las tasas de embarazo; sin embargo, las tasas de aborto espontáneo fueron más bajas y las tasas de nacidos vivos posteriores fueron más altas (23).

Tsunemi investigó los resultados de embarazo en mujeres japonesas infértiles entre 2012 y 2018 donde concluyó que no se pudo demostrar el beneficio del tratamiento con LT4 para resultados

del embarazo en mujer infértiles, pero si mostró que la edad y los antecedentes de ab espontáneo se asocia con la incidencia de embarazo (28).

### **Conclusiones:**

La deficiencia de hormonas tiroideas produce muchos efectos sobre órganos dianas, alteran los mecanismos paracrinós y autocrinos en el interior del ovario llevando a un desarrollo folicular interrumpido y una esteroidogénesis alterada. La enfermedad tiroidea requiere un cuidado especial en mujeres embarazadas o que deseen quedar embarazadas, así el hipotiroidismo no tratado puede provocar infertilidad/subfertilidad, muertes fetales, partos prematuros y abortos. La evaluación del perfil tiroideo sérico y los niveles de TSH deben realizarse en mujeres que deseen quedar embarazadas y que se encuentren en una etapa temprana de infertilidad. La intervención temprana con la terapia adecuada puede evitar las complicaciones fetales en el embarazo debido al hipotiroidismo y mejorar la tasa de fertilidad entre las mujeres infértiles. Todos los estudios citados muestran una mayor probabilidad de embarazo clínico posterior al tratamiento con levotiroxina; sin embargo es necesario de ensayos controlados aleatorios donde se incluya controles fértiles y de esta manera confirmar la efectividad del tratamiento con hormonas tiroideas.

### **Bibliografía:**

1. Geller M. Interacción entre las hormonas tiroideas y las hormonas sexuales. *IntraMed*. 2021;1(1):1–4.
2. Santiago L. Thyroid Physiology . *Disfunction and Laboratory Tests in Thyroid Diseases*. *Orl* [Internet]. 2020;11(3):253–7. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/orl/v11n3/2444-7986-orl-11-03-253.pdf>
3. Carrell DT, Racowsky C, Schlegel PN, DeCherney AH. Emerging topics in reproduction. Vol. 5, *Emerging Topics in Reproduction*. 2018. 1–243 p.
4. Cabrera Figueredo I, Luaces Sánchez P, González González F, González Reigada A, Rodríguez Hernández L, Cruz Fernández CY de la. Análisis de la infertilidad femenina en la población camagüeyana. *Arch Médico Camagüey*. 2017;21(6):705–16.
5. Poppe KG. Thyroid and female infertility: More questions than answers?! *Eur J Endocrinol*. 2021;184(4):R123–35.
6. Borghot M Vander, Wyns C. Fertility and infertility : De fi nition and epidemiology.

- 2018;62(February):2–10.
7. Valle-Pimienta T, Lago-Díaz Y, Rosales-Álvarez G, Breña-Pérez Y, Ordaz-Díaz S, Pérez-Aguado A, et al. Infertilidad e hipotiroidismo subclínico. *Rev Arch Médico Camagüey* [Internet]. 2020;24(4):1–12. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552020000400008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552020000400008)
  8. Rodríguez Ramos JF, Boffill Corrales AM, Rodríguez Soria A. Factores de riesgo de las enfermedades tiroideas. *Hospital del Seguro Social Ambato. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río*. 2016;20(5):628–38.
  9. Kjaergaard AD, Marouli E, Papadopoulou A, Deloukas P, Kuś A, Sterenborg R, et al. Thyroid function, sex hormones and sexual function: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2021;36(3):335–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00721-z>
  10. Cho MK. Thyroid dysfunction and subfertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2015;42(4):131–5.
  11. Vartej P, Vartej I. Thyroid Diseases and Female Infertility. 2018;53–65.
  12. Akhtar MA, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(6).
  13. García-García C. Fisiología tiroidea. *Med Interna Mex*. 2016;32(5):569–75.
  14. Jahn GA, Navas P, Laboratorio H, Mendoza CCTC, Leal R. Efectos de las hormonas tiroideas sobre la función ovárica. *Rev SAEGRE* [Internet]. 2010;XVII(2):11–7. Available from: [http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2010/n2/act\\_efectos\\_de\\_hormonas\\_tiorideas\\_n2.pdf](http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2010/n2/act_efectos_de_hormonas_tiorideas_n2.pdf)
  15. Akter N, Qureshi NK, Ferdous HS. Subclinical hypothyroidism: A review on clinical consequences and management strategies. *J Med*. 2017;18(1):30–6.
  16. Di Paolo V, Mangialardo C, Zacà C, Barberi M, Sereni E, Borini A, et al. Thyroid hormones T3 and T4 regulate human luteinized granulosa cells, counteracting apoptosis and promoting cell survival. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2020;43(6):821–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01169-5>

17. Dosiou C. Thyroid and Fertility: Recent Advances. *Thyroid*. 2020;30(4):479–86.
18. Benvenga S, Nordio M, Laganà AS, Unfer V. The Role of Inositol in Thyroid Physiology and in Subclinical Hypothyroidism Management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(May):1–9.
19. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J*. 2021;9(6):281–95.
20. Mateo RCI, Hennessey J V. Thyroxine and treatment of hypothyroidism: seven decades of experience. *Endocrine* [Internet]. 2019;66(1):10–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-02006-8>
21. Hennessey J V. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism [Internet]. Vol. 55, *Endocrine*. Springer US; 2017. p. 6–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1199-8>
22. González N, Goldberg DJ. Update on the Treatment of Scars. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(6):550.
23. Seungdamrong A. The Impact and Management of Subclinical Hypothyroidism for Improving Reproductive Outcomes such as Fertility and Miscarriage. *Semin Reprod Med*. 2016;34(6):331–6.
24. Myneni R, Chawla H V, Grewal AS, Vivekanandan G, Ndakotsu A, Abubacker AP, et al. Thyroxine Replacement for Subfertile Females With Subclinical Hypothyroidism and Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(8).
25. Burlacu MC, Attanasio R, Hegedüs L, Nagy E V., Papini E, Perros P, et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: a THESIS\* survey of Belgian specialists \*THESIS: treatment of hypothyroidism in Europe by specialists: an international survey. *Thyroid Res* [Internet]. 2022;15(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13044-022-00121-9>
26. Maraka S, Ospina NMS, Mastorakos G, O’Keeffe DT. Subclinical hypothyroidism in women planning conception and during pregnancy: Who should be treated and how? *J Endocr Soc*. 2018;2(6):533–46.
27. Wadhwa L, Marghret KM, Arora S. Evaluation of Reproductive Outcome in Infertile

Hypothyroid Women on Thyroxine Therapy. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(4):272–6.

28. Tsunemi A, Uchida T, Kuroda K, Ikemoto Y, Ochiai A, Goto H, et al. Effect of thyroxine treatment on pregnancy outcomes in infertile japanese women with tsh levels between 2.5  $\mu$ iu/ml and the upper reference limit: A retrospective study. *Endocr J.* 2021;68(2):171–7.

## **CAPÍTULO III.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

### **3.1. CONCLUSIONES**

- En todas aquellas mujeres infértiles se debe realizar la evaluación del perfil tiroideo sérico los mismos que incluyan T3, T4 y TSH, de modo que se pueda diagnosticar en una etapa temprana de la infertilidad para mejorar la tasa de concepción y evitar posibles complicaciones fetales durante el embarazo. Sin embargo hace falta ensayos controlados aleatorios que incluyan controles fértiles y de esa forma confirmar la efectividad del tratamiento; además de que hay escasa evidencia y estudios que hayan sido aplicados en nuestra región.
- Todos los estudios citados establecen que la deficiencia de las hormonas tiroideas influyen sobre la fisiología normal de sus órganos diana, alteran los mecanismos autocrinos y paracrinos del ovario y como resultado dan un desarrollo folicular interrumpido y una esteroidogénesis alterada; dicho esto se establece que la función sexual se reestablece una vez que se recupera la condición eutiroidea; sin embargo la evidencia es escasa para que lo confirme.

### **3.2. RECOMENDACIONES**

La evidencia encontrada alrededor del mundo es inmensurable pero controversial por lo que no puede ser aplicada en nuestra región, por lo mismo que se recomienda aplicar estudios e insistir en la investigación local para corroborar que la terapia con levotiroxina muestra beneficios sobre la fertilidad femenina en Ecuador.

## MATERIALES DE REFERENCIA

### Referencia Bibliográfica Marco teórico

1. Geller M. Interacción entre las hormonas tiroideas y las hormonas sexuales. *IntraMed*. 2021;1(1):1–4.
2. Santiago L. Thyroid Physiology . Disfunction and Laboratory Tests in Thyroid Diseases. *Orl [Internet]*. 2020;11(3):253–7. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/orl/v11n3/2444-7986-orl-11-03-253.pdf>
3. Carrell DT, Racowsky C, Schlegel PN, DeCherney AH. Emerging topics in reproduction. Vol. 5, *Emerging Topics in Reproduction*. 2018. 1–243 p.
4. Cabrera Figueredo I, Luaces Sánchez P, González González F, González Reigada A, Rodríguez Hernández L, Cruz Fernández CY de la. Análisis de la infertilidad femenina en la población camagüeyana. *Arch Médico Camagüey*. 2017;21(6):705–16.
5. Poppe KG. Thyroid and female infertility: More questions than answers?! *Eur J Endocrinol*. 2021;184(4):R123–35.
6. Borghot M Vander, Wyns C. Fertility and infertility : De fi nition and epidemiology. 2018;62(February):2–10.
7. Valle-Pimienta T, Lago-Díaz Y, Rosales-Álvarez G, Breña-Pérez Y, Ordaz-Díaz S, Pérez-Aguado A, et al. Infertilidad e hipotiroidismo subclínico. *Rev Arch Médico Camagüey [Internet]*. 2020;24(4):1–12. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552020000400008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552020000400008)
8. Rodríguez Ramos JF, Boffill Corrales AM, Rodríguez Soria A. Factores de riesgo de las enfermedades tiroideas. *Hospital del Seguro Social Ambato. Rev Ciencias Médicas Pinar del Río*. 2016;20(5):628–38.
9. Kjaergaard AD, Marouli E, Papadopoulou A, Deloukas P, Kuś A, Sterenborg R, et al. Thyroid function, sex hormones and sexual function: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol [Internet]*. 2021;36(3):335–44. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00721-z>
10. Cho MK. Thyroid dysfunction and subfertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2015;42(4):131–5.
11. Vartej P, Vartej I. Thyroid Diseases and Female Infertility. 2018;53–65.

12. García-García C. Fisiología tiroidea. *Med Interna Mex.* 2016;32(5):569–75.
13. Priya DM, Akhtar N, Ahmad J. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(4):504–6.
14. Jahn GA, Navas P, Laboratorio H, Mendoza CCTC, Leal R. Efectos de las hormonas tiroideas sobre la función ovárica. *Rev SAEGRE* [Internet]. 2010;XVII(2):11–7. Available from: [http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2010/n2/act\\_efectos\\_de\\_hormonas\\_tiroideas\\_n2.pdf](http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2010/n2/act_efectos_de_hormonas_tiroideas_n2.pdf)
15. Dosiou C. Thyroid and Fertility: Recent Advances. *Thyroid.* 2020;30(4):479–86.
16. Eniola W, Adetola A, Abayomi T. A review of Female Infertility; Important Etiological Factors and Management. *J Microbiol Biotechnol Res Sch Res Libr J Microbiol Biotech Res* [Internet]. 2012;2(3):379–85. Available from: <http://scholarsresearchlibrary.com/archive.html>
17. Unuane D, Velkeniers B. Impact of thyroid disease on fertility and assisted conception. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;34(4):101378. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2020.101378>
18. Yoshioka W, Amino N, Ide A, Kang S, Kudo T, Nishihara E, et al. Thyroxine treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility. *Endocr J.* 2015;62(1):87–92.
19. Akhtar MA, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(6).
20. Mateo RCI, Hennessey J V. Thyroxine and treatment of hypothyroidism: seven decades of experience. *Endocrine* [Internet]. 2019;66(1):10–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-02006-8>
21. Burlacu MC, Attanasio R, Hegedüs L, Nagy E V., Papini E, Perros P, et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: a THESIS\* survey of Belgian specialists \*THESIS: treatment of hypothyroidism in Europe by specialists: an international survey. *Thyroid Res* [Internet]. 2022;15(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13044-022-00121-9>
22. Tsunemi A, Uchida T, Kuroda K, Ikemoto Y, Ochiai A, Goto H, et al. Effect of thyroxine treatment on pregnancy outcomes in infertile Japanese women with tsh

levels between 2.5  $\mu\text{iu/ml}$  and the upper reference limit: A retrospective study. *Endocr J.* 2021;68(2):171–7.

### **Referencias bibliográficas Artículo Científico**

1. Geller M. Interacción entre las hormonas tiroideas y las hormonas sexuales. *IntraMed.* 2021;1(1):1–4.
2. Santiago L. Thyroid Physiology . Disfunction and Laboratory Tests in Thyroid Diseases. *Orl* [Internet]. 2020;11(3):253–7. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/orl/v11n3/2444-7986-orl-11-03-253.pdf>
3. Carrell DT, Racowsky C, Schlegel PN, DeCherney AH. Emerging topics in reproduction. Vol. 5, *Emerging Topics in Reproduction.* 2018. 1–243 p.
4. Cabrera Figueredo I, Luaces Sánchez P, González González F, González Reigada A, Rodríguez Hernández L, Cruz Fernández CY de la. Análisis de la infertilidad femenina en la población camagüeyana. *Arch Médico Camagüey.* 2017;21(6):705–16.
5. Poppe KG. Thyroid and female infertility: More questions than answers?! *Eur J Endocrinol.* 2021;184(4):R123–35.
6. Borghot M Vander, Wyns C. Fertility and infertility : De fi nition and epidemiology. 2018;62(February):2–10.
7. Valle-Pimienta T, Lago-Díaz Y, Rosales-Álvarez G, Breña-Pérez Y, Ordaz-Díaz S, Pérez-Aguado A, et al. Infertilidad e hipotiroidismo subclínico. *Rev Arch Médico Camagüey* [Internet]. 2020;24(4):1–12. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552020000400008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552020000400008)
8. Rodríguez Ramos JF, Boffill Corrales AM, Rodríguez Soria A. Factores de riesgo de las enfermedades tiroideas. Hospital del Seguro Social Ambato. *Rev Ciencias Médicas Pinar del Río.* 2016;20(5):628–38.
9. Kjaergaard AD, Marouli E, Papadopoulou A, Deloukas P, Kuś A, Sterenborg R, et al. Thyroid function, sex hormones and sexual function: a Mendelian randomization study. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2021;36(3):335–44. Available

from: <https://doi.org/10.1007/s10654-021-00721-z>

10. Cho MK. Thyroid dysfunction and subfertility. *Clin Exp Reprod Med*. 2015;42(4):131–5.
11. Vartej P, Vartej I. Thyroid Diseases and Female Infertility. 2018;53–65.
12. Akhtar MA, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2019(6).
13. García-García C. Fisiología tiroidea. *Med Interna Mex*. 2016;32(5):569–75.
14. Jahn GA, Navas P, Laboratorio H, Mendoza CCTC, Leal R. Efectos de las hormonas tiroideas sobre la función ovárica. *Rev SAEGRE* [Internet]. 2010;XVII(2):11–7. Available from: [http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2010/n2/act\\_efectos\\_de\\_hormonas\\_tiroideas\\_n2.pdf](http://www.saegre.org.ar/revista/numeros/2010/n2/act_efectos_de_hormonas_tiroideas_n2.pdf)
15. Akter N, Qureshi NK, Ferdous HS. Subclinical hypothyroidism: A review on clinical consequences and management strategies. *J Med*. 2017;18(1):30–6.
16. Di Paolo V, Mangialardo C, Zacà C, Barberi M, Sereni E, Borini A, et al. Thyroid hormones T3 and T4 regulate human luteinized granulosa cells, counteracting apoptosis and promoting cell survival. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2020;43(6):821–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01169-5>
17. Dosiou C. Thyroid and Fertility: Recent Advances. *Thyroid*. 2020;30(4):479–86.
18. Benvenga S, Nordio M, Laganà AS, Unfer V. The Role of Inositol in Thyroid Physiology and in Subclinical Hypothyroidism Management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12(May):1–9.
19. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. *Eur Thyroid J*. 2021;9(6):281–95.
20. Mateo RCI, Hennessey J V. Thyroxine and treatment of hypothyroidism: seven decades of experience. *Endocrine* [Internet]. 2019;66(1):10–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-019-02006-8>

21. Hennessey J V. The emergence of levothyroxine as a treatment for hypothyroidism [Internet]. Vol. 55, *Endocrine*. Springer US; 2017. p. 6–18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-016-1199-8>
22. González N, Goldberg DJ. Update on the Treatment of Scars. *J Drugs Dermatol*. 2019;18(6):550.
23. Seungdamrong A. The Impact and Management of Subclinical Hypothyroidism for Improving Reproductive Outcomes such as Fertility and Miscarriage. *Semin Reprod Med*. 2016;34(6):331–6.
24. Myneni R, Chawla H V, Grewal AS, Vivekanandan G, Ndakotsu A, Abubacker AP, et al. Thyroxine Replacement for Subfertile Females With Subclinical Hypothyroidism and Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review. *Cureus*. 2021;13(8).
25. Burlacu MC, Attanasio R, Hegedüs L, Nagy E V., Papini E, Perros P, et al. Use of thyroid hormones in hypothyroid and euthyroid patients: a THESIS\* survey of Belgian specialists \*THESIS: treatment of hypothyroidism in Europe by specialists: an international survey. *Thyroid Res [Internet]*. 2022;15(1):1–10. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13044-022-00121-9>
26. Maraka S, Ospina NMS, Mastorakos G, O’Keeffe DT. Subclinical hypothyroidism in women planning conception and during pregnancy: Who should be treated and how? *J Endocr Soc*. 2018;2(6):533–46.
27. Wadhwa L, Marghret KM, Arora S. Evaluation of Reproductive Outcome in Infertile Hypothyroid Women on Thyroxine Therapy. *J Hum Reprod Sci*. 2020;13(4):272–6.
28. Tsunemi A, Uchida T, Kuroda K, Ikemoto Y, Ochiai A, Goto H, et al. Effect of thyroxine treatment on pregnancy outcomes in infertile Japanese women with TSH levels between 2.5  $\mu$ U/ml and the upper reference limit: A retrospective study. *Endocr J*. 2021;68(2):171–7.

