

## EDITORIAL

## Tiroides y reproducción asistida

## Thyroid and assisted reproduction

Gemma Sesmilo

Hospital Universitari Dexeus, Barcelona, España



Las técnicas de reproducción asistida (TRA) han revolucionado la medicina reproductiva, suponiendo un gran avance para parejas infértiles y para otro tipo de situaciones parentales que se presentan cada vez más en nuestra sociedad<sup>1,2</sup>. Según el último informe de la Sociedad Española de Fertilidad, las tasas de TRA van en aumento y un 11% de los recién nacidos del país en 2021-22 fueron por TRA. La disfunción tiroidea, y en particular la autoinmunidad tiroidea (AIT), afectan tanto a la fertilidad femenina como a la masculina, aunque la evidencia en fertilidad masculina es más limitada<sup>3,4</sup>.

La prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune estaría incrementada en mujeres en tratamiento de reproducción asistida (TRA)<sup>5</sup>. En población fértil española (20-45 años) se estima un 5-7% de hipotiroidismo subclínico, 2-4,5% de hipotiroidismo franco, 0,5-1% de hipertiroidismo y un 5-10% de autoinmunidad tiroidea (AIT)<sup>6</sup>. La AIT es más prevalente en pacientes con infertilidad idiopática y en la asociada al síndrome de ovario poliquístico, endometriosis y en pacientes con fallo ovárico prematuro<sup>5,7</sup>.

La relación entre AIT y resultados de las TRA sigue siendo un tema controvertido. En un metaanálisis las pacientes con AIT tuvieron menores tasas de implantación (OR = 0,72 sobre 7.118 pacientes), mayores tasas de abortos (OR 1,52, n = 7.606) y menores tasas de recién nacidos vivos (OR 0,73 n = 11.417)<sup>8</sup>. Esto no se observó en el subgrupo de pacientes sometidas a inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por sus siglas en inglés). En el mismo estudio, la AIT no se asoció con ninguno de los marcadores de reserva

ovárica: hormona antimulleriana (AMH), FSH basal en fase folicular precoz, recuento de folículos antrales y número de oocitos conseguidos tras estimulación ovárica, aunque se hizo constar que la evidencia científica es de baja calidad. Sin embargo, un estudio retrospectivo reciente de larga escala (15.728 pacientes) de un solo centro en China no encontró diferencias en los resultados de fecundación in vitro (FIV) con o sin ICSI entre pacientes con o sin anticuerpos antiperoxidasa (TPO) ni en TSH superior o inferior a 2,5, por lo que el tema sigue a debate<sup>9</sup>.

La disfunción tiroidea franca se asociaría a infertilidad por mecanismos directos e indirectos sobre el ovario y el oocito que contienen receptores de TSH y de hormonas tiroideas<sup>3,10</sup> y de forma indirecta por sus acciones sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, influyendo tanto en la foliulogénesis como en la respuesta del cuerpo lúteo a LH<sup>3,11</sup>. Se hipotetiza que la AIT repercutiría en la fertilidad por tres mecanismos: 1) asociación con autoinmunidad generalizada y aumento de la citotoxicidad, 2) por efecto directo de los anticuerpos antitiroideos sobre ovario-oocito o a nivel de endometrio-placenta y 3) por un descenso de T3 (hipotiroidismo relativo)<sup>3,12</sup>. Monteleone et al. hallaron anticuerpos anti-TPO y antitiroglobulina en suero y en líquido folicular de mujeres con infertilidad generando la «hipótesis del folículo ovárico» con una acción directa de los anticuerpos en el oocito<sup>12</sup>. Rahnama et al. encontraron expresión de TPO en endometrio y placenta<sup>13</sup>. Kelkar et al. hallaron autoanticuerpos contra la zona pelúcida en mujeres con fallo ovárico prematuro; estos anticuerpos presentaron inmunorreactividad cruzada con el tiroides<sup>14</sup>. Se hipotetiza que esta sea la razón por la que la ICSI -que no precisa integridad de la zona pelúcida- obtiene mejores resultados en casos de AIT<sup>8</sup>.

Correo electrónico: gsemilo@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2024.10.001>

2530-0164/© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEEN y SED.

El estudio TABLET (ensayo clínico prospectivo doble ciego controlado con placebo) aleatorizó 952 mujeres con AIT eutiroideas -con historia de aborto previo o infertilidad y deseo gestacional- a tratamiento con levotiroxina 50 µg/día o placebo (tanto gestación natural como asistida). El tratamiento se inició en preconcepción y se alargó durante toda la gestación, no hallando diferencias en las tasas de embarazo, de recién nacidos vivos ni de complicaciones gestacionales<sup>15</sup>. Sin embargo, un metaanálisis y revisión sistemática que incluyó 3 estudios aleatorizados (sólo pacientes en TRA) concluyó que las pacientes que recibieron LT4 presentaron mayores tasas de oocitos fertilizados, de implantación y de recién nacidos vivos<sup>16</sup>. Los estudios que mostraron mejores resultados fueron los dos que incluyeron pacientes con TSH > 4 mUI/L. Otro ensayo clínico abierto en 600 pacientes aleatorizadas a recibir tratamiento con LT4 durante el proceso de FIV versus no tratamiento (en China) no observó diferencias en las tasas de embarazo, aborto y de recién nacidos vivos<sup>17</sup>. Una revisión sistemática Cochrane concluyó que no se podían sacar conclusiones debido a la calidad baja y muy baja de los estudios incluidos (3 estudios n = 820)<sup>18</sup>. En un estudio retrospectivo más reciente de 706 pacientes con AIT sometidas a TRA, el tratamiento con LT4 mejoró las tasas de resultados obstétricos solo en el grupo de TSH entre 2,5 y 4<sup>19</sup>.

Aunque exista debate en el nivel de TSH óptimo recomendado para preparar la gestación, es fundamental planear el ajuste del tratamiento con LT4 en mujeres con hipotiroidismo (y con AIT) que se someten a TRA. Los tratamientos de TRA implican cambios importantes en el estado estrogénico. Cada subtipo de TRA (inseminación, FIV con transferencia en fresco o transferencia tras congelación-descongelación - criotransferencia-) tiene protocolos distintos y características hormonales distintas. La inducción de la ovulación (necesaria en muchos procesos de TRA) implica tratamiento con agonistas o antagonistas de GnRH o con estro-progestágenos y gonadotropinas que repercutirán en los niveles de estrógenos y de *thyroxin-binding-globulin* (TBG), lo que modifica las necesidades de LT4<sup>20</sup>. Los niveles de estradiol alcanzados en los ciclos de estimulación de la ovulación pueden ser del orden de los de gestación<sup>21</sup>. En los últimos años, se ha producido un viraje desde la transferencia del embrión en fresco (en el mismo ciclo de estimulación) hacia la criopreservación y posterior transferencia del embrión descongelado (criotransferencia)<sup>22</sup>. La criotransferencia puede ser en ciclo natural (sin acompañamiento de tratamiento estrogénico) o en ciclo sustituido (con terapia estrogénica oral o transdérmica). En muchos casos, se realiza un pretratamiento con anticonceptivos orales antes del ciclo de estimulación. Todos estos factores determinarán el ajuste de dosis en las pacientes tratadas con LT4. En mi experiencia, la estimulación de la ovulación es el procedimiento con mayor variabilidad en el ajuste de dosis tiroidea mientras que la criotransferencia es más predecible. Aunque no hay estudios específicos en este subgrupo de pacientes, el ajuste en ciclos de estimulación debe equipararse al de gestación.

¿Qué ocurre con la función tiroidea en pacientes sometidas a TRA? Gracia et al. estudiaron 57 pacientes antes, durante y tras la estimulación de la ovulación, solo 9 tenían hipotiroidismo tratado. De las pacientes con TSH < 2,5 mUI/L

antes del procedimiento, un 44% elevaron TSH durante el procedimiento a más de 2,5 mUI/L, esto fue más frecuente y el pico de TSH fue mayor en pacientes con hipotiroidismo tratado<sup>21</sup>. La tasa de gestación fue similar en las pacientes con TSH > o < 2,5 mUI/L durante el procedimiento. Busnelli et al. revisaron 72 pacientes con hipotiroidismo tratado durante el proceso de fertilización in vitro. Un 64% presentó TSH > 2,5 mUI/L el día de administración del pico de hCG y un 68% a los 16 días<sup>23</sup>. Estos estudios indican que, en vida real, un elevado porcentaje de pacientes tratadas con LT4 presentan TSH > 2,5 mUI/L durante un procedimiento de TRA. Dos metaanálisis han comunicado la elevación de TSH durante el ciclo de TRA, más marcada en pacientes con hipotiroidismo<sup>24,25</sup>. Por todo esto, debemos diseñar un plan de ajuste de dosis de LT4 (en función de las características clínicas de la enfermedad tiroidea, el tratamiento individual del ciclo de TRA- con la previsión de elevación estrogénica) para evitar el hipotiroidismo y sus posibles consecuencias. No existen estudios sobre la idoneidad del ajuste de dosis de LT4 en pacientes sometidas a TRA pero sí hay grupos con amplia experiencia clínica y protocolos propios.

¿Qué dicen las guías clínicas? La *European Thyroid Association* (ETA) publicó en 2021 unas guías específicas de manejo de patología tiroidea en pacientes sometidas a TRA<sup>4</sup>. Recomienda el cribado sistemático de TSH y TPOAb (TGAb según protocolos locales) en mujeres subfértiles y tratar las pacientes con o sin AIT con TSH > 4 mUI/L que están en un proceso de TRA. Con TSH entre 2,5 y 4 mUI/L recomienda individualizar en casos de subfertilidad de causa ovárica, edad > 35 años y abortos de repetición cuando hay AIT, para mantener una TSH < 2,5 mUI/L. No recomiendan tratar a mujeres eutiroideas sin AIT. La guía de la Asociación Americana de Tiroides (ATA) 2017<sup>26</sup> recomendaba mantener una TSH < 2,5 mUI/L en pacientes en TRA en cualquier caso. El documento de consenso SEEN-SEGO<sup>27</sup> recoge las recomendaciones de tratamiento en función de AIT y TSH: con AIT positiva puede considerarse el tratamiento con LT4 en infertilidad, reproducción asistida y aborto recurrente aún con TSH < 2,5. Sin AIT, también puede considerarse el tratamiento en el subgrupo de TSH 2,5-4, por lo que implícitamente reconoce el punto de corte de 2,5 como el máximo en pacientes sometidas a TRA, más próxima a la guía ATA (tabla 1).

La guía ETA recomienda medir TSH tras la estimulación ovárica y el día del segundo test confirmatorio de embarazo en mujeres con AIT. No recomienda monitorizar la TSH en pacientes eutiroideas sin AIT, excepto si reciben tratamiento con LT4. En mujeres tratadas con LT4 recomienda ajustar la dosis de LT4 antes de la estimulación ovárica para mantener TSH < 2,5 mUI/L. En la práctica, la mayoría de centros privados de TRA suelen exigir TSH < 2,5 mUI/L para iniciar un proceso, lo que genera un elevado volumen de consultas con nuestra especialidad. La guía ETA también recomienda la ICSI como el método preferido de TRA en presencia de AIT.

En varones, las hormonas tiroideas afectan la fertilidad masculina por efecto sobre las células de Sertoli, las de Leydig y sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal<sup>3</sup>. La disfunción tiroidea franca se ha asociado con alteraciones en el seminograma y en la función eréctil. La guía ETA recomienda determinar TSH en el varón solo cuando existen proble-

**Tabla 1** Recomendaciones de tratamiento con LT4 en pacientes con infertilidad o en TRA. Guías Clínicas

	ATA 2017	ETA 2021	Consenso SEEN-SEGO
<b>AIT +</b>			
TSH > 4	Tratar	Tratar	Tratar
TSH 2,5-4	Tratar	Individualizar: edad > 35 años, abortos de repetición, causas ováricas de subfertilidad	Tratar (individualizar: en infertilidad o aborto recurrente y parto pretérmino)
TSH < 2,5	Considerar tratamiento dado el beneficio potencial con riesgo mínimo (25-50 mcg/día de LT4)	No tratar	Tratar (individualizar: en infertilidad, aborto recurrente y TRA)
<b>AIT -</b>			
TSH > 4	Tratar	Tratar	Tratar
TSH 2,5-4	Tratar	No tratar	Pueden usarse dosis bajas en FIV o ICSI con objetivo TSH < 2,5 mU/L
TSH < 2,5	No tratar	No tratar	No tratar

LT4: levotiroxina; TRA: terapia de reproducción asistida; ATA: American Thyroid Association; ETA: European Thyroid Association; SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; AIT: autoinmunidad tiroidea; TSH: tirotopina; FIV: fertilización *in vitro*; ICSI: inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

mas de eyaculación, disfunción eréctil o bien seminograma alterado<sup>4</sup>. También recomienda no posponer el tratamiento de TRA en caso de disfunción tiroidea franca si los parámetros del seminograma no están severamente afectados.

A pesar del debate, de las guías y del resultado negativo del estudio TABLET, las pacientes sometidas a TRA -especialmente las que han tenido fallos de implantación y/o abortos de repetición- y sus ginecólogos suelen demandar un control estricto de TSH y un valor <2,5 mUI/L. Son procesos muy delicados con gran impacto emocional y económico y ante la posibilidad teórica de que la AIT pueda asociarse con un hipotiroidismo durante las TRA y afectar al éxito del procedimiento, debemos tomar las medidas necesarias para garantizar el eutiroidismo, que habitualmente implican apuntar a una TSH <2,5 mUI/L y tratar y monitorizar los casos con AIT. Sería ideal disponer de parámetros que pudiesen indicar la «reserva tiroidea» de las pacientes con AIT -el grado de afectación glandular y su capacidad de respuesta ante el aumento de demanda. Precisamos estudios que profundicen en la predicción de respuesta tiroidea a los cambios estrogénicos y que prueben protocolos de ajuste de dosis en función de las distintas variables clínicas en los procesos de TRA. Mientras tanto, es razonable anticipar el ajuste de dosis como hacemos en gestación: +2 dosis diaria por semana o +3 en función de los datos clínicos de cada paciente.

## Bibliografía

- Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018;62:2–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012>.
- Farquhar CM, Bhattacharya S, Repping S, Farquhar CM, Bhattacharya S, Repping S, et al. Female subfertility. Nat Rev Dis Primers. 2019;5:7, <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-018-0058-8>.
- Mazzilli R, Medenica S, Di Tommaso AM, Fabozzi G, Zamponi V, Cimadomo D, et al. The role of thyroid function in female and male infertility: a narrative review. J Endocrinol Invest. 2023;46:15–26, <http://dx.doi.org/10.1007/s40618-022-01883-7>.
- 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;9:281–95, <http://dx.doi.org/10.1159/000512790>.
- Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, Formoso G, Napolitano G. Thyroid Autoimmunity in Female Infertility and Assisted Reproductive Technology Outcome. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:768363, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.768363>.
- Valdes S, Maldonado-Araque C, Lago-Sampedro A, Lillo JA, Garcia-Fuentes E, Perez-Valero V, et al. Population-based national prevalence of thyroid dysfunction in Spain and associated factors: Di@bet.es study. Thyroid. 2017;27:156–66, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2016.0353>.
- Grossmann B, Saur S, Rall K, Pecher AC, Hübner S, Henes J, et al. Prevalence of auto-immune disease in women with premature ovarian failure. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2020;25:72–5, <http://dx.doi.org/10.1080/13625187.2019.1702638>.
- Busnelli A, Beltratti C, Cirillo F, Bulfoni A, Lania A, Levi-Setti PE. Impact of Thyroid Autoimmunity on Assisted Reproductive Technology Outcomes and Ovarian Reserve Markers: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Thyroid. 2022;32:1010–28, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2021.0656>.
- Lin M, Mao D, Hu K, Zhou P, Liu F, Yin J, et al. Impact of mildly evaluated thyroid-stimulating hormone levels on in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection outcomes in women with the first fresh embryo transfer: a large study from China. J Assist Reprod Genet. 2024;41:683–91, <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-023-03014-4>.
- Aghajanova L, Lindeberg M, Carlsson IB, Stavreus-Evers A, Zhang P, Scott JE, et al. Receptors for thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones in human ovarian tissue. Reprod Biomed Online. 2009;18:337–47, [http://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483\(10\)60091-0](http://dx.doi.org/10.1016/s1472-6483(10)60091-0).

11. Colicchia M, Campagnolo L, Baldini E, Ulisse S, Valensise H, Moretti C. Molecular basis of thyrotropin and thyroid hormone action during implantation and early development. *Hum Reprod Update*. 2014;20:884–904, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmu028>.
12. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti E, Casarosa E, Uccelli A, et al. Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Re-prod Immunol*. 2011;66:108–14, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00961.x>.
13. Rahnema R, Mahmoudi AR, Kazemnejad S, Salehi M, Gahiri A, Soltanghorae H, et al. Thyroid peroxidase in human endometrium and placenta: a potential target for anti-TPO antibodies. *Clin Exp Med*. 2021;21:79–88, <http://dx.doi.org/10.1007/s10238-020-00663-y>.
14. Kelkar R, Meherji P, Kadam S, Gupta S, Nandedkar T. Circulating auto-antibodies against the zona pellucida and thyroid microsomal antigen in women with premature ovarian failure. *J Reprod Immunol*. 2005;66:53–67, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2005.02.003>.
15. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, et al. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. *N Engl J Med*. 2019;380:1316–25, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812537>.
16. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaire H, Haentjens P. Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update*. 2013;19:251–8, <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dms052>.
17. Wang H, Gao H, Chi H, Zeng L, Xiao W, Wang Y, et al. Effect of Levothyroxine on Miscarriage Among Women With Normal Thyroid Function and Thyroid Autoimmunity Undergoing In Vitro Fertilization and Embryo Transfer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318:2190–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.18249>.
18. 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;6, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011009.pub2>, 25.
19. Arora H, Collazo I, Palmerola KL, Parmar M, Narasimman M, Hendon N, et al. Positive effects of thyroid replacement therapy on assisted reproductive technology outcomes in women with subclinical hypothyroidism with positive thyroid peroxidase autoantibodies. *F S Rep*. 2021;3:32–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.xfre.2021.11.006>.
20. Prodromidou A, Anagnostou E, Mavrogianni D, Liokari E, Dimitroulia E, Drakakis P, et al. Past Present, and Future of Gonadotropin Use in Controlled Ovarian Stimulation During Assisted Reproductive Techniques. *Cureus*. 2021;13, <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.15663>.
21. Gracia CR, Morse CB, Chan G, Schilling S, Pre-witt M, Sammel MD, et al. Thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation as part of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2012;97:585–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.023>.
22. Wang SF, Seifer DB. Age-related increase in live-birth rates of first frozen thaw embryo versus first fresh transfer in initial assisted reproductive technology cycles without PGT. *Reprod Biol Endocrinol*. 2024;22:42, <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-024-01210-0>.
23. Busnelli A, Somigliana E, Benaglia L, Sarais V, Ragni G, Fedele L. Thyroid axis dysregulation during in vitro fertilization in hypothyroid-treated patients. *Thyroid*. 2014;24:1650–5, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2014.0088>.
24. Li D, Hu S, Meng X, Yu X. Changes in thyroid function during controlled ovarian hyperstimulation (COH) and its impact on assisted reproduction technology (ART) outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 2021;38:2227–35, <http://dx.doi.org/10.1007/s10815-021-02206-0>.
25. Busnelli A, Cirillo F, Levi-Setti PE. Thyroid function modifications in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2021;116:218–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.01.029>.
26. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid*. 2017;27:315–89, <http://dx.doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
27. Velasco I, Vila L, Goya M, Oleaga A, de la Calle M, Santamaria FJ. Executive summary of the SEEN (Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [Spanish Society of Endocrinology and Nutrition])-SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia [Spanish Society of Gynaecology and Obstetrics]) consensus document on the management of thyroid dysfunction during pregnancy. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2023;70 Suppl 1:38–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endien.2022.11.008>.