



Hipotiroidismo asociado a la infertilidad en mujeres en edad reproductiva que acuden al Centro Médico de Riobamba, año 2023

Hypothyroidism associated with infertility in women of reproductive age attending the Riobamba Medical Center, year 2023

Hipotiroidismo associado à infertilidade em mulheres em idade reprodutiva atendidas no Centro Médico de Riobamba, ano 2023

Carlos Fernando Pilco-Yambay ^I
pilco-carlos7368@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-8766-2618>

Nicole Abigail Lagos-Ruiz ^{II}
nicole.lagos@uleam.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0003-3815-5481>

Correspondencia: pilco-carlos7368@unesum.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 09 de octubre de 2024 * **Aceptado:** 30 de noviembre de 2024 * **Publicado:** 31 de diciembre de 2024

- I. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.
- II. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Instituto de Posgrado, Maestría en Ciencias del Laboratorio Clínico, Jipijapa, Provincia de Manabí, Ecuador.

Resumen

El hipotiroidismo es una condición caracterizada por disfunción tiroidea, lo cual puede afectar diversas funciones del organismo, incluyendo la fertilidad. Asimismo, la infertilidad es un problema de salud multifactorial, lo que ha llevado a plantear el objetivo de relacionar el hipotiroidismo con infertilidad en mujeres en edad reproductiva del Centro Médico de Riobamba, en el año 2023. Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo, con enfoque mixto y de alcance explicativo. La población muestral incluyó 280 registros de mujeres en edad fértil (18-40 años) atendidas durante el periodo enero a julio de 2023 y con diagnóstico de infertilidad, seleccionados bajo criterios. Se identificaron alteraciones del perfil tiroideo en el 23,2% de las mujeres con infertilidad con concentraciones altas de hormona estimulante de la tiroides o TSH de $6,478 \pm 1,421$ mIU/L, y niveles normales o dentro del rango de referencia de triyodotironina o T3, y tiroxina o T4. La prevalencia de infertilidad en el grupo de mujeres fue de 27,7% en el periodo del estudio, con mayor ($p < 0,01$) frecuencia en el grupo de 28-37 años, sin embargo, no se demostró asociación estadística entre el hipotiroidismo e infertilidad en las mujeres en edad reproductiva bajo estudio. La evidencia encontrada demuestra presencia de disfunción tiroidea compatible con hipotiroidismo subclínico en mujeres en edad reproductiva con infertilidad, lo que sugiere que esta afección podría contribuir como una causa inadvertida de infertilidad, que amerita seguimiento y nuevas investigaciones, dada la complejidad que involucra la salud reproductiva que resulta en infertilidad.

Palabras clave: Diagnóstico; fertilidad femenina; función tiroidea; salud reproductiva.

Abstract

Hypothyroidism is a condition characterized by thyroid dysfunction, which can affect various functions of the body, including fertility. Likewise, infertility is a multifactorial health problem, which has led to the objective of relating hypothyroidism with infertility in women of reproductive age at the Riobamba Medical Center, in 2023. A descriptive, cross-sectional, retrospective study was carried out, with a mixed approach and explanatory scope. The sample population included 280 records of women of childbearing age (18-40 years) treated during the period from January to July 2023 and diagnosed with infertility, selected according to criteria. Alterations in the thyroid profile were identified in 23.2% of women with infertility with high concentrations of thyroid-

stimulating hormone or TSH of $6,478 \pm 1,421$ mIU/L, and normal or within the reference range levels of triiodothyronine or T3, and thyroxine or T4. The prevalence of infertility in the group of women was 27.7% in the study period, with a higher frequency ($p < 0.01$) in the group of 28-37 years, however, no statistical association was demonstrated between hypothyroidism and infertility in women of reproductive age under study. The evidence found shows the presence of thyroid dysfunction compatible with subclinical hypothyroidism in women of reproductive age with infertility, suggesting that this condition could contribute as an unnoticed cause of infertility, which merits follow-up and further research, given the complexity involved in reproductive health that results in infertility.

Keywords: Diagnosis; female fertility; thyroid function; reproductive health.

Resumo

O hipotiroidismo é uma condição caracterizada pela disfunção da tireoide, que pode afetar diversas funções do organismo, incluindo a fertilidade. Da mesma forma, a infertilidade é um problema de saúde multifatorial, o que levou ao objetivo de relacionar o hipotiroidismo com a infertilidade em mulheres em idade reprodutiva no Centro Médico de Riobamba, em 2023. Foi realizado um estudo descritivo, transversal e retrospectivo, com amostra mista abordagem e âmbito explicativo. A população amostral foi constituída por 280 processos de mulheres em idade fértil (18 a 40 anos) atendidas no período de janeiro a julho de 2023 e diagnosticadas com infertilidade, selecionadas de acordo com os critérios. Foram identificadas alterações do perfil tiroideu em 23,2% das mulheres com infertilidade com concentrações elevadas de hormona tireoestimulante ou TSH de $6,478 \pm 1,421$ mIU/L, e níveis normais ou dentro do intervalo de referência de triiodotironina ou T3, e tiroxina ou T4. A prevalência de infertilidade no grupo de mulheres foi de 27,7% no período estudado, com maior frequência ($p < 0,01$) no grupo dos 28-37 anos, no entanto, não foi demonstrada associação estatística entre o hipotiroidismo e a infertilidade em mulheres dos 28 aos 37 anos. As evidências encontradas demonstram a presença de disfunção tiroideia compatível com hipotiroidismo subclínico em mulheres em idade reprodutiva com infertilidade, sugerindo que esta condição pode contribuir como uma causa não percebida de infertilidade, o que merece acompanhamento e investigação adicional, dada a complexidade envolvida na saúde reprodutiva .

Palavras-chave: Diagnóstico; fertilidade feminina; função da tireoide; saúde reprodutiva.

Introducción

La infertilidad es un problema de salud pública mundial que afecta a entre el 8 y el 12% de las parejas en edad reproductiva en todo el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la infertilidad se define como “*una enfermedad del sistema reproductor masculino o femenino caracterizada por la imposibilidad de lograr un embarazo después de 12 meses o más de relaciones sexuales regulares sin protección*” (1). Asimismo, los trastornos de la tiroides afectan a casi el 14% de las mujeres adultas y se encuentran entre las endocrinopatías más comunes en mujeres en edad reproductiva (2). En particular, el sexo femenino parece ser un factor de riesgo independiente para la disfunción tiroidea, ya que las mujeres tienen entre 3 y 5 veces más probabilidades de ser tratadas por trastornos de la tiroides que los hombres (3). De manera similar, se han informado mayores probabilidades de enfermedad tiroidea en algunos subgrupos, como individuos con sobrepeso o poblaciones de mujeres con disfunción tiroidea autoinmunitaria del este de Asia (4). Desafortunadamente, muchos trastornos de la tiroides están asociados con efectos adversos para la salud reproductiva y metabólica (5).

En un estudio transversal y descriptivo en pacientes de la provincia Pinar del Río, en Cuba donde la mayor parte de las mujeres tenían infertilidad secundaria y, además, el hipotiroidismo subclínico (SCH) resultó más frecuente. Los valores medios de TSH resultaron mayores en mujeres con infertilidad primaria, quienes presentaron de manera significativa niveles menores de triyodotironina (T3) en suero, la mitad tuvo un tiempo de infertilidad entre dos y cinco años y predominó el sobrepeso (6).

El hipotiroidismo constituye un motivo de consulta frecuente a nivel mundial y el Ecuador no escapa a esta problemática. En este país de un total de 2.451 pacientes atendidos en el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS)- La Libertad, con sospecha de enfermedad tiroidea, 617 cumplieron los criterios de hipotiroidismo primario, lo cual representó una prevalencia del 25,2%. El SCH fue del 70,8% y el hipotiroidismo clínico de 29,2%, siendo más frecuentes en mujeres. En cuanto al grupo etario, el SCH se presentó con mayor frecuencia en el grupo de adultos (44,9%) y en adultos jóvenes (24,8%). Lo que deja en evidencia que existe una alta prevalencia de hipotiroidismo primario, los hombres mayoritariamente con hipotiroidismo clínico y las mujeres tienen mayor frecuencia de SCH (7).

Otro estudio en mujeres de 40-60 años hospitalizadas en Cuenca Ecuador, demostró que el hipotiroidismo primario en la población estudiada estuvo presente en el 16,2% y fue ligeramente

más frecuente en el grupo etario de 40-44 años (18,03%), en las mujeres residentes en el sector rural (18,18%) y con sobrepeso (53,34%) y obesidad (22,22%) (8). Asimismo, una investigación sobre las causas de la infertilidad en mujeres de Santo Domingo-Ecuador, permitió evidenciar que la obstrucción de trompas, endometrioma y mioma uterino fueron las principales patologías ginecológicas presentes en las mujeres con infertilidad (9).

En el estudio de Kicińska y col. (10) se describe que una de las causas más comunes de infertilidad es el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Mecanismos inmunometabólicos estrechamente interrelacionados subyacen al desarrollo de este síndrome y conducen a la infertilidad. La causa directa de la infertilidad en el SOP son los trastornos de la ovulación y la implantación causados por inflamación del tejido ovárico y del endometrio. La respuesta inmunitaria sistémica, en particular la inflamatoria, junto con los trastornos metabólicos, la resistencia a la insulina (RI), el hiperadrenalismo, la secreción insuficiente de progesterona y el estrés oxidativo conducen no solo a enfermedades cardiovasculares, cáncer, autoinmunidad y trastornos del metabolismo lipídico, sino también a la infertilidad, lo que es un tema de interés para investigaciones futuras.

Está claro que los trastornos tiroideos afectan la reproducción femenina de forma pleiotrópica, con efectos directos e impactos indirectos en varios niveles del eje reproductivo femenino. Las hormonas tiroideas regulan la secreción de sustancias y otras hormonas, afectando la disponibilidad biológica de esteroides sexuales, por lo que un estado eutiroideo facilita la función y el desarrollo del tracto reproductivo femenino normal y regula desarrollo placentario y fetal durante el embarazo (11).

En Ecuador algunos estudios evidencian la necesidad de profundizar en los trastornos tiroideos y la infertilidad. Esta compleja interacción entre la tiroides y la reproducción femenina merece una investigación exhaustiva, como la que se realizó en la presente investigación retrospectiva donde se planteó relacionar el hipotiroidismo con la infertilidad en mujeres en edad reproductiva atendidas en el Centro Médico de Riobamba durante el año 2023.

Planteamiento del problema de investigación

En el aparato reproductor femenino, la esterilidad o infertilidad puede deberse a trastornos de las trompas uterinas; las cuales pueden estar obstruidas, lo cual puede ser consecuencia de infecciones de transmisión sexual no tratadas o de complicaciones de un aborto peligroso, septicemia puerperal o una intervención quirúrgica abdominal o pélvica; un trastorno uterino de origen inflamatorio

(endometriosis), congénito (útero tabicado) o benigno (fibroma); un trastorno ovárico, como la poliquistosis ovárica y otros trastornos foliculares; trastornos del sistema endocrino que alteran los niveles de hormonas reproductivas, como los que afectan al hipotálamo y la hipófisis, que pertenecen a este sistema. El cáncer de hipófisis y el hipopituitarismo son ejemplos de trastornos comunes que afectan al sistema endocrino (11).

La infertilidad es una condición que puede causar perjuicios psicológicos, físicos, mentales y espirituales al paciente. La cualidad única de esta condición médica es que afecta tanto al paciente como a su pareja. Asimismo, la infertilidad es un problema de salud pública que afecta a alrededor de 48 millones de parejas y 186 millones de personas en todo el mundo, con gran impacto ya que las parejas pueden experimentar depresión, ansiedad, angustia, disminución de la autoestima y un sentimiento de culpa y remordimiento durante el proceso (12). Tres factores principales que influyen en la tasa de concepción natural incluyen el período de intención de concebir, la edad de la pareja femenina y la infertilidad relacionada con condiciones médicas (10).

Los factores que afectan la fertilidad masculina y femenina incluyen disfunción gonadal, hiperprolactinemia, disfunción ciliar, fibrosis quística, infecciones, trastornos sistémicos y factores relacionados con el estilo de vida/enfermedad. Mientras tanto, la insuficiencia ovárica prematura (IOP), el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la endometriosis, los fibromas uterinos y los pólipos endometriales pueden provocar infertilidad femenina. Además, las sustancias químicas que alteran el sistema endocrino también pueden estar relacionadas con la infertilidad al interferir en el metabolismo (13). La glándula tiroides tiene efectos reguladores complejos sobre el metabolismo, la reproducción, las emociones y produce hormonas que actúan sobre casi todas las células del cuerpo humano. Algunas enfermedades tiroideas, como el hipotiroidismo subclínico (SCH), no solo aumentan la tasa de incidencia del SOP, sino que también exacerban sus anomalías metabólicas asociadas y los trastornos reproductivos. Curiosamente, el SOP también aumenta la incidencia de algunas enfermedades tiroideas (14). El SOP es la enfermedad endocrina y metabólica más común en mujeres en edad reproductiva, que afecta entre el 3 y el 15% de éstas en todo el mundo (15).

Otro trastorno tiroideo es el hipotiroidismo subclínico (SCH), definido como una condición de falla tiroidea moderada caracterizada por niveles normales de triyodotironina (T3) y tiroxina (T4) con concentraciones séricas moderadamente elevadas de hormona estimulante de la tiroides (TSH). La prevalencia de SCH es mayor en pacientes con SOP que en la población general (16).

Raj y col. (17) realizaron un estudio de mujeres pakistaníes de entre 18 y 30 años para determinar la incidencia de SCH en pacientes con SOP. Al comparar 200 pacientes con SOP con 200 pacientes control sin SOP, determinaron que el SCH era más frecuente en pacientes con SOP (43,5%) que en participantes sin SOP (20,5%). También encontraron que el aumento de peso y el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes con SOP fueron significativamente mayores que los de aquellos sin SOP. Este estudio demostró la fuerte asociación de SCH en mujeres con SOP en comparación con sus contrapartes normales. Por lo tanto, la implicación clínica es mantener un alto índice de sospecha de signos y síntomas de SCH y es necesario que las mujeres estén al tanto para mejorar los resultados reproductivos y clínicos del embarazo.

Dado que el hipotiroidismo es común en pacientes con SOP, esta correlación sugiere firmemente un mayor riesgo de enfermedad tiroidea con SOP; por lo tanto, es importante explicar su impacto clínico y determinar su frecuencia y condiciones. El SCH puede también causar anomalías metabólicas leves. Un estudio clínico de 4.065 pacientes con SOP de 12 a 40 años de edad reveló que más pacientes con SCH tenían sobrepeso/obesidad, obesidad central y bocio en comparación con el grupo con tiroides normal (16).

Las mujeres con SCH tienen niveles anormales de glucosa en ayunas (GA) y en el modelo homeostático para evaluar RI (HOMA-IR) que las mujeres sin SCH. Además, un estudio de 4.821 participantes, compuesto por 1.300 pacientes con SOP con SCH y 3.521 pacientes con SOP sin SCH, encontró que los niveles de HOMA-IR, triglicéridos (TG), colesterol total sérico (CT), lipoproteína de baja densidad (LDL), GA, péptido C en ayunas (FCP) y prolactina eran más altos, mientras que los niveles de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C), hormona luteinizante (LH) y testosterona eran más bajos en las pacientes con SCH (18). Estos resultados indican que la incidencia del síndrome metabólico (SMet) es mayor en el grupo SCH, lo que sugiere que el SCH puede agravar los trastornos metabólicos lipídicos y la glucosa en pacientes con SOP, con las consecuencias ya conocidas en el embarazo y la fertilidad.

La infertilidad se divide en primaria y secundaria según la presencia o ausencia de un embarazo previo. Es conocido que muchos factores pueden influir en la infertilidad femenina, y uno de los más importantes es la enfermedad tiroidea no diagnosticada y no tratada. En el hipotiroidismo primario, se secretan altos niveles de hormona liberadora de tirotrópina (TRH) para aumentar los niveles de THS, lo que resulta en hiperprolactinemia, oligomenorrea y anovulación (19). El hipotiroidismo puede causar aborto espontáneo y la muerte fetal, parto prematuro y trastornos del

desarrollo neurológico, incluyendo el coeficiente intelectual (CI) y el desarrollo del lenguaje del niño, aunque los hallazgos hasta el momento, son controversiales (20).

Los anticuerpos tiroideos conducen espontáneamente a resultados negativos en la fertilización *in vitro* (FIV) porque su mimetismo molecular interfiere con la interacción entre la zona pelúcida y el espermatozoide (21). Por lo tanto, la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) es preferida en mujeres con autoanticuerpos tiroideos positivos (22). Además, los autoanticuerpos tiroideos afectan negativamente al embrión y conducen a la pérdida temprana del embarazo (23). Se sabe que los niveles de TSH en pacientes eutiroideos no afectan los resultados de la inseminación intrauterina (24, 25).

Es evidente que el SCH está asociado con el SOP, un trastorno reproductivo caracterizado por hiperandrogenismo, disfunción ovulatoria y morfología ovárica poliquística (26). En mujeres con SOP, el SCH está asociado con comorbilidades como dislipidemia y RI (27). Entre las mujeres con trastornos tiroideos autoinmunes, como la enfermedad de Graves o la tiroiditis de Hashimoto, las tasas de infertilidad se acercan al 50%, junto con una mayor prevalencia de IOP (28). Los trastornos tiroideos afectan la reproducción femenina de manera pleiotrópica, con impactos tanto directos como indirectos en varios niveles del eje reproductivo femenino (29). A nivel hipotálamo-hipofisario, las hormonas tiroideas (HT) regulan la secreción de kisspeptina y la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), tanto directamente como a través de señales metabólicas como la prolactina y la leptina (30).

Además, las HT afectan la disponibilidad biológica de los esteroides sexuales a través de alteraciones en las proteínas de unión (31). El estado eutiroideo facilita la función y el desarrollo del tracto reproductivo femenino normal (32) y regula el desarrollo placentario y fetal durante el embarazo (33). El hipotiroidismo, un trastorno endocrino caracterizado por la deficiencia de hormonas tiroideas, es una condición de salud pública que afecta a millones de personas en todo el mundo, y en particular a las mujeres en edad reproductiva. Este trastorno tiene una amplia gama de efectos adversos sobre el metabolismo, el crecimiento, el desarrollo y la función reproductiva, por lo que su conocimiento brinda información sobre los disruptores o factores predisponentes potencialmente modificables o no, asociados con la infertilidad femenina (34). La relación entre el hipotiroidismo y la infertilidad es un área crítica de investigación, ya que la infertilidad representa un desafío significativo para muchas parejas que desean tener hijos.

En la ciudad de Riobamba, la prevalencia de hipotiroidismo y su impacto en la fertilidad femenina aún no ha sido plenamente investigada, lo que subraya la necesidad de este estudio. La justificación social de este estudio se basa en varios factores cruciales. En primer lugar, la infertilidad es una condición que afecta no solo a las parejas a nivel individual, sino también a la sociedad en su conjunto. La infertilidad femenina se ha asociado con bajo peso, obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol y enfermedad tiroidea (35). Las parejas que enfrentan infertilidad pueden experimentar un estrés emocional y psicológico significativo, lo que puede llevar a problemas de salud mental como depresión y ansiedad. Estos problemas, a su vez, pueden afectar negativamente sus relaciones interpersonales y su calidad de vida general. Además, la infertilidad puede tener implicaciones económicas, ya que las parejas a menudo gastan grandes sumas de dinero en tratamientos de fertilidad, lo que puede llevar a dificultades financieras y aumentar la carga económica sobre los sistemas de salud pública y privada. Lo que hace que la carga de la infertilidad sea grave desde diferentes niveles (36).

En segundo lugar, el hipotiroidismo, si no se diagnostica y se trata adecuadamente, puede tener efectos devastadores en la salud de la mujer. Además de la infertilidad, el hipotiroidismo puede causar una serie de problemas de salud, incluyendo fatiga crónica, aumento de peso, depresión, enfermedades cardiovasculares (ECV) y complicaciones durante el embarazo. Estos problemas no solo afectan a las mujeres en lo individual, sino que también pueden tener un impacto en sus familias y en la comunidad en general. Un diagnóstico y tratamiento oportunos del hipotiroidismo pueden mejorar significativamente la calidad de vida de las mujeres afectadas y reducir el riesgo de complicaciones graves (10,14).

Asimismo, es de gran relevancia social identificar a las mujeres en riesgo de infertilidad debido a afecciones tiroideas, al permitir con esta información crucial para el desarrollo de estrategias de intervención temprana y programas de educación y concienciación sobre la importancia del control de la función tiroidea en la salud reproductiva. Los hallazgos de este estudio podrían contribuir a mejorar las políticas de salud pública y la práctica clínica, permitiendo a los proveedores de atención médica ofrecer cambios al implementar tratamientos más efectivos y personalizados a las mujeres con hipotiroidismo e infertilidad.

Desde una perspectiva científica, está demostrado que existe una amplia gama de factores que pueden estar asociados con la infertilidad; sin embargo, estos pueden diferir entre países o etnias y las implicaciones son relevantes (37), de allí que el presente estudio permitirá conocer la realidad

de esta problemática y permitirá hacer estimaciones en comunidades con características demográficas y socioeconómicas similares a las de Riobamba. Los hallazgos pueden ser aplicables a otras regiones.

Esta compleja interacción de la tiroides, específicamente el hipotiroidismo y la reproducción femenina merece una revisión exhaustiva, es por ello que en el presente estudio se identificaron alteraciones del perfil tiroideo (TSH, T3 y T4), en mujeres en edad reproductiva, se estableció la prevalencia de la infertilidad en el grupo de mujeres seleccionado y se evaluó la asociación estadística de estas variables en mujeres en edad reproductiva atendidas en el Centro Médico privado de la ciudad de Riobamba durante el año 2023.

Antecedentes

El estudio documental de revisión llevado a cabo por Jiménez, Conde y Torres (37) en el 2020 a nivel global con el tema hipotiroidismo asociado con infertilidad en mujeres en edad reproductiva, tuvo el objetivo revisar bibliografía reciente para valorar y sintetizar los aspectos relacionados con las repercusiones del hipotiroidismo y su asociación con infertilidad en la mujer en edad reproductiva. Se incluyeron 39 documentos. Los resultados evidenciaron que el hipotiroidismo afecta a estas mujeres con prevalencia de 0,4-0,5% para el hipotiroidismo evidente y de 2-8% para el subclínico, este último puede resultar en infertilidad y malos desenlaces reproductivos. Concluyen que el hipotiroidismo afecta más a las mujeres, en su mayoría en la etapa fértil. El diagnóstico y tratamiento oportuno mejoran el pronóstico de la fertilidad y embarazo.

El estudio transversal y descriptivo sobre el tema Infertilidad e hipotiroidismo subclínico llevado a cabo por Valle-Pimienta y col. (38) en el año 2020 en Cuba, tuvo como objetivo identificar la presencia de SCH en mujeres con infertilidad. Se obtuvieron datos de las historias clínicas de 214 pacientes atendidas en el servicio de reproducción asistida. La mayor parte de las mujeres tenían infertilidad secundaria y el hipotiroidismo subclínico resultó más frecuente en la infertilidad secundaria. Los valores medios de TSH resultaron mayores en mujeres con infertilidad primaria, quienes presentaron de manera significativa niveles menores de T3 o triyodotironina en suero, la mitad tuvo un tiempo de infertilidad entre dos y cinco años y predominó el sobrepeso. Se concluye que la mayor prevalencia de SCH se presenta entre las mujeres con infertilidad secundaria.

En la investigación documental publicada en el 2023 por Kicińska y col. (4) con el tema Causas inmunológicas y metabólicas de infertilidad en el SOP, describen evidencias que muestran que el

SOP es una de las causas de infertilidad, aunque son los trastornos de la ovulación y la implantación causados por una inflamación del tejido ovárico y endometrial que, resultan de trastornos del sistema inmunológico y metabólico. Estos en conjunto, la RI, el hiperadrenalismo, la secreción insuficiente de progesterona y el estrés oxidativo conducen no solo a otras patologías, sino también a la infertilidad. Concluyen que se deben establecer protocolos de tratamiento, aplicando un enfoque terapéutico específico al factor subyacente identificado para restablecer la fisiología y la homeostasis del organismo y, por lo tanto, la fertilidad en pacientes con SOP.

El estudio retrospectivo de casos y controles con el tema Papel de las hormonas tiroideas, las vitaminas y los microelementos en la infertilidad femenina realizado por Aghayeva y col. (39) publicado en el 2023, tuvo el objetivo de comparar los efectos de la disfunción tiroidea, la deficiencia de vitaminas y de microelementos en pacientes fértiles e infértiles en Turquía. Incluyeron 380 pacientes infértiles y 346 embarazadas. No hubo diferencia entre pacientes en los grupos infértiles y embarazadas en los niveles séricos bajos normales y altos de T3 y T4 respectivamente, ni de niveles normales y altos de anti-TPO. Tampoco con respecto a pacientes con niveles bajos, insuficientes y suficientes de vitamina D. Se concluye que los niveles séricos de ácido fólico, ferritina y zinc en pacientes infértiles fueron inferiores y el SCH fue frecuente en las pacientes infértiles.

Ortiz y col. (40) en el estudio de cohorte retrospectivo publicado en el 2023 con el tema Impacto de la tirotropina preconcepcional en los resultados obstétricos en la población fértil en Argentina, determinaron si los niveles de TSH preconcepcional se asociaban con resultados obstétricos adversos en mujeres eutiroideas. Evaluaron 3.265 historias clínicas de gestantes. La población se dividió según categorías: TSH 0,5-2,4 mU/l (óptima) y TSH 2,5-4,6 mU/l (subóptima). No se encontraron diferencias en la ocurrencia de eventos obstétricos adversos entre los dos grupos. Tampoco al ajustar por autoinmunidad tiroidea, edad, diabetes e hipertensión arterial previas. Concluyen que el rango de referencia de TSH utilizado en la población general podría ser utilizado en mujeres que buscan un embarazo, incluso en presencia de autoinmunidad tiroidea.

Brown y col. (41) en el estudio de revisión publicado en el 2023 sobre el tema Eje de la hormona tiroidea y la reproducción femenina, describen que la función tiroidea afecta a múltiples sitios del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal (HPG) femenino y se ha relacionado con la disfunción reproductiva en mujeres y con irregularidades menstruales, infertilidad, resultados adversos del embarazo y afecciones ginecológicas como IOP y SOP. Concluyen que los trastornos tiroideos se

asocian con anomalías reproductivas, incluyendo IOP, SOP, infertilidad, ciclos irregulares, sangrado anormal y resultados adversos del embarazo. Sin embargo, los efectos reproductivos directos de las HT se confunden por la asociación entre los estados de enfermedad autoinmune y los trastornos tanto de la tiroides como del eje reproductivo.

La investigación publicada en el año 2023 por De Geyter y col. (42) con el tema Mujeres infértiles con hipotiroidismo subclínico, con o sin anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea, la TSH sérica y las hormonas tiroideas durante el embarazo, en Suiza. Compararon la prevalencia y reproducibilidad de dos niveles de corte de SCH en una cohorte de 177 mujeres infértiles con 171 que no buscaban el embarazo. También se monitoreó el impacto de distintos puntos de ajuste de TSH en la preconcepción (con o sin anti-TPO) durante el embarazo en 87 mujeres previamente infértiles. Las probabilidades de hipotiroidismo subclínico en mujeres infértiles y controles fueron similares. Concluyen que, en el embarazo, los niveles de TSH son similares a los previos a la concepción, incluso con tiroxina suplementaria, mientras que los anti-TPO disminuyen.

Halici y col. (43) en el estudio retrospectivo publicado en el 2023, con el tema Hormonas tiroideas y reserva ovárica: un estudio integral de mujeres que buscan atención por infertilidad en Turquía, investigaron la relación entre los niveles de TSH y los marcadores de reserva ovárica o cantidad de ovocitos que quedan en el ovario. De 1.443 mujeres que buscaban atención por infertilidad, se reclutaron los datos de 1.396 mujeres de entre 20 y 45 años que tenían IMC entre 18 y 30 kg/m². La mediana de edad, hormona folículo estimulante (FSH), la hormona antimülleriana (AMH) y niveles de TSH fueron 36,79 años, 9,55 UI/L, 3,57 pmol/L y 1,80 mUI/L, respectivamente. Concluyen que existe una correlación entre los valores de TSH y AMH en una población de mujeres infértiles, un valor de TSH de 2,88 mUI/L arroja el resultado de AMH más alto.

La investigación transversal retrospectiva desarrollada por van der Ham y col. (44) publicada en el año 2023 sobre el tema Prevalencia de disfunción tiroidea e hiperprolactinemia en mujeres con SOP en los países bajos, incluyó datos de 1.429 mujeres con SOP y 299 mujeres sin SOP. Las principales mediciones incluyeron niveles de TSH, tiroxina libre (T4L) y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPOab), prevalencia de enfermedades tiroideas e hiperprolactinemia. La prevalencia de enfermedad tiroidea en mujeres con SOP fue similar a la de los controles. Los niveles de TSH también fueron similares. Se concluye que las mujeres con SOP no sufren disfunción tiroidea con mayor frecuencia que los controles. Además, la prevalencia de TPOab positivo, y la hiperprolactinemia fueron similares en ambos grupos.

La investigación publicada en el año 2024, llevada a cabo por Menotti y col. (12) con el tema Asociación entre el hipotiroidismo manifiesto durante el embarazo y desarrollo del lenguaje en la descendencia, centrándose en el aprendizaje y el lenguaje, incluyeron 31 mujeres italianas hipotiroideas con niveles elevados de TSH durante el embarazo y 21 mujeres eutiroideas con TSH normal. Los niños fueron sometidos a evaluaciones neuropsicológicas utilizando la escala Griffiths-II. Los hijos de madres hipotiroideas obtuvieron puntuaciones más bajas en el desarrollo neurocognitivo, con una correlación entre los niveles más altos de TSH materna. Se concluye que los fetos nacidos de madres hipotiroideas tienen una puntuación APGAR reducida al nacer y el desarrollo neurocognitivo parece afectar el lenguaje más que el cociente de desarrollo.

Robles (16) en el año 2024, publicó la investigación documental de análisis actual sobre hipotiroidismo en mujeres de edad fértil. Se seleccionaron 32 fuentes relevantes. Los resultados indican que la medición de TSH y T4 libre son fundamentales para el diagnóstico. El hipotiroidismo (manifiesto y subclínico), se asocia con irregularidades menstruales y un aumento en la tasa de abortos espontáneos. En conclusión, el hipotiroidismo en mujeres en edad fértil es una condición que requiere atención médica especializada; un diagnóstico temprano y un manejo adecuado, esenciales para mejorar la fertilidad y reducir las complicaciones obstétricas. La investigación futura debe enfocarse en establecer pautas claras para el tratamiento del hipotiroidismo subclínico en mujeres que desean concebir, asegurando así mejores resultados en salud reproductiva.

Lee y col. (35) en el estudio publicado en el año 2024, con el tema Análisis de los factores de riesgo de infertilidad en mujeres. Reclutaron 986 pacientes mujeres que visitaron seis importantes clínicas de infertilidad en Corea. Se seleccionaron controles fértiles de la misma edad. Las mujeres con un $IMC < 18,5 \text{ kg/m}^2$ tenían 1,35 veces más probabilidades de infertilidad, mientras que aquellas con un $IMC \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ tenían probabilidades aún mayores en comparación con las mujeres con un IMC normal. Las fumadoras, las que consumían ≥ 7 vasos de alcohol y con enfermedad tiroidea mostraron 4,94; 3,13 y 1,44 veces más probabilidades de infertilidad, respectivamente. Se concluye que la infertilidad femenina en Corea se asoció con bajo peso, obesidad, tabaquismo, consumo de alcohol y enfermedad de la tiroides.

El estudio realizado por Shi y col. (45) en 2024 con el tema Aplicaciones y descubrimientos de la metabolómica y la proteómica en el estudio de la infertilidad femenina, emplearon datos del Biobanco del Reino Unido para identificar metabolitos y proteínas vinculados a la infertilidad. Los

resultados mostraron que la proteína 1C y los metabolitos péptidos de escisión de fibrinógeno y 3-hidroxi-butirato tenían una correlación positiva con la infertilidad, mientras que la mayoría de los factores estudiados exhibieron una correlación negativa. Se concluye que los trastornos de la ovulación, las anomalías uterinas, la obstrucción tubárica y la disfunción ovárica son las causas más comunes de infertilidad. La causa más prevalente son las anomalías de la ovulación, que pueden ser causadas por el SOP, la disfunción ovárica y tiroidea, entre otros.

En el estudio de aleatorización mendeliana de Zhao y col. (46) publicado en el año 2024 con el tema Función tiroidea y SOP, investigaron si la función tiroidea está relacionada causalmente con el SOP. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) se adquirieron del Consorcio ThyroidOmics en China. En el análisis aleatorización mendeliana (MR) directo, incluyeron T4L (n = 49.269), TSH (n = 54.288), hipotiroidismo (n = 53.423) e hipertiroidismo (n = 51.823) como exposición. El resultado se definió como SOP en un tamaño de muestra de 16.380.318 individuos. La aparición de SOP se asoció con un mayor riesgo de hipertiroidismo. No hubo evidencia que sugiriera que otros fenotipos de la función tiroidea estuvieran relacionados con el SOP. Concluyen que los hallazgos demuestran una relación causal entre el SOP y el hipertiroidismo.

Kirkegaard y col. (47) en el 2024 publicaron el estudio de revisión sobre el tema Endometriosis, SOP y tiroides, en el cual definen la endometriosis y el SOP como trastornos ginecológicos comunes que constituyen una carga significativa de enfermedad en mujeres en edad fértil. En la revisión se identificaron 8 estudios originales sobre endometriosis y enfermedad tiroidea y 30 estudios originales sobre el SOP y la enfermedad tiroidea. Los trastornos comparten un vínculo con la reproducción femenina y la infertilidad; sin embargo, se han propuesto efectos divergentes en el ciclo menstrual, las hormonas relacionadas y la composición corporal. En conclusión, existe asociación entre la endometriosis y anticuerpos contra el receptor de la TSH; no se sabe con certeza si la asociación es causada por el hipotiroidismo o por los autoanticuerpos tiroideos.

Fundamentos teóricos

Hipotiroidismo

La tiroides, una glándula en forma de mariposa situada en la parte frontal del cuello, produce principalmente dos hormonas: la triyodotironina (T3) y la tiroxina (T4). Estas hormonas son cruciales para regular el metabolismo del cuerpo, el crecimiento, y el desarrollo. El hipotiroidismo

es el resultado de niveles bajos de hormonas tiroideas con etiología y manifestaciones variadas. El hipotiroidismo se divide en primario, secundario, terciario y periférico. El hipotiroidismo primario es causado por una deficiencia de T4, el hipotiroidismo secundario es causado por una deficiencia de TSH y el hipotiroidismo periférico es causado por una deficiencia de la hormona liberadora de tirotropina. Tanto el hipotiroidismo secundario como el terciario constituyen el hipotiroidismo central. El hipotiroidismo central y periférico (extratiroideo) se observan muy raramente (<1%) (48).

En las zonas con una cantidad suficiente de yodo, la tiroiditis autoinmune crónica, también llamada tiroiditis de Hashimoto, es el principal factor causal del hipotiroidismo primario. En la mayoría de las personas que padecen la enfermedad de Hashimoto, se encuentran altos niveles de anticuerpos antitiroideos, que involucran principalmente la peroxidasa tiroidea (TPO), así como anticuerpos antitiroglobulina. Se encuentra un aumento en los niveles de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea en aproximadamente el 12% de las personas normales. En las que padecen SCH, los niveles de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea son muy útiles para determinar la progresión de la enfermedad. Los pacientes positivos para anticuerpos anti-TPO tienen altas probabilidades de convertir el hipotiroidismo subclínico en hipotiroidismo manifiesto (49).

El hipotiroidismo central es poco común y tiene la misma prevalencia en ambos sexos. Aunque suele incluir a ambos, las enfermedades hipofisarias e hipotalámicas se asocian con mayor frecuencia a él. Las características bioquímicas del hipotiroidismo central incluyen niveles bajos de TSH y niveles muy bajos de T4L. En raras ocasiones, el nivel de TSH es ligeramente superior, muy probablemente debido a una bioactividad disminuida. Los adenomas hipofisarios son la causa principal de más de la mitad de los casos de hipotiroidismo central. Las funciones deterioradas de la glándula pituitaria y el hipotálamo provocadas por apoplejía pituitaria, traumatismo en la cabeza, síndrome de Sheehan, radiación, diferentes procedimientos quirúrgicos, genética y enfermedad infiltrativa son causas adicionales de hipotiroidismo central (50).

Es posible que no siempre estén presentes las manifestaciones clínicas clásicas, que incluyen intolerancia al frío, hinchazón, disminución de la sudoración y cambios en la piel. En la mayoría de los pacientes, generalmente se utiliza un nivel sérico de TSH para evaluar el hipotiroidismo primario inicialmente. Los hallazgos de laboratorio s del hipotiroidismo incluyen niveles elevados de TSH y niveles bajos de T4 libre (T4L). En el hipotiroidismo, la deficiencia de hormonas puede tener un impacto significativo en diversas funciones corporales. Entre los síntomas más comunes

se encuentran fatiga y debilidad, aumento de peso, metabolismo lento, intolerancia al frío, piel seca y cabello quebradizo, depresión y otras afecciones en el estado de ánimo, irritabilidad y fallas en la memoria o cognitivas, trastornos menstruales, estreñimiento y edema facial (32).

Asimismo, el hipotiroidismo puede tener varias causas, entre las más comunes están la Tiroiditis de Hashimoto que es un trastorno autoinmunitario en el que el sistema inmunológico ataca la tiroides, causando inflamación y daño; tratamientos para el hipertiroidismo con yodo radiactivo o cirugía, radioterapia utilizada en el tratamiento de cánceres de cabeza y cuello, deficiencia de yodo, enfermedades congénitas y algunos fármacos. El tratamiento del hipotiroidismo generalmente implica la administración diaria de hormonas tiroideas sintéticas (levotiroxina) y aliviar los síntomas. La dosis del medicamento debe ser ajustada de acuerdo con las necesidades individuales del paciente y debe realizarse un seguimiento regular para garantizar y monitorear su efectividad (51).

Prevalencia del hipotiroidismo y factores predisponentes

La tasa de prevalencia del hipotiroidismo primario en la población general varía del 0% al 4% y del 4% al 8% en la población de los Estados Unidos de América y del 0% al 3% y del 4% al 7% en la población europea. Un estudio meta-analítico realizado en nueve países de Europa estimó que la prevalencia del hipotiroidismo no diagnosticado, se estima en alrededor del 5% - 6% (52). La diferencia en la cantidad de yodo presente en la sangre tiene un gran efecto en la tasa de prevalencia del hipotiroidismo, que se encuentra con mayor frecuencia en personas que tienen una mayor ingesta de yodo que otras y en personas con deficiencia grave de este mineral. La ingesta excesiva puede inhibir la síntesis de la hormona tiroidea y causar un aumento de la TSH. La función tiroidea alterada es más frecuente en mujeres, en mayores de 65 años y en población blanca, aunque los datos sobre diferencias étnicas son pocos (9).

Los defectos de la glándula tiroides se observan comúnmente en personas que padecen enfermedades autoinmunes como diabetes tipo 1, enfermedad celíaca o la presencia de múltiples trastornos endocrinos autoinmunes. Las personas que padecen síndrome de Down o Turner tienen mayores probabilidades de tener deficiencias en el funcionamiento de la tiroides. Por el contrario, fumar y tomar cantidades moderadas de alcohol, pueden tener una relación con menores probabilidades de desarrollar hipotiroidismo. Estudios epidemiológicos han aportado sobre la frecuencia del SCH en mujeres en edad fértil, revelando que es una condición relativamente común,

con una prevalencia que oscila entre el 4% y el 10%. Sin embargo, esta cifra puede variar según una serie de factores, como la edad, la etnia y el entorno geográfico (49).

La prevalencia del hipotiroidismo tiende a aumentar con la edad, con tasas más altas observadas en mujeres de mayor edad. A medida que las mujeres envejecen, se observa un aumento en la incidencia de esta condición, lo que sugiere una mayor susceptibilidad con el paso del tiempo. Este fenómeno puede estar relacionado con una serie de cambios fisiológicos y factores que se vuelven más prominentes con la edad. La glándula tiroidea puede volverse menos eficiente en la producción de hormonas tiroideas, lo que puede predisponer a las mujeres mayores a desarrollar SCH. Este deterioro de la función tiroidea puede ser exacerbado por otros factores relacionados con el envejecimiento, como cambios hormonales, aumento de la RI y mayor prevalencia de enfermedades crónicas (40).

Las mujeres mayores que desean concebir tienen una mayor probabilidad de infertilidad y complicaciones durante el embarazo, como aborto espontáneo, parto prematuro y preeclampsia. El hipotiroidismo en estas mujeres puede agravar aún más estos riesgos y afectar negativamente la salud materna y neonatal. Por lo tanto, es fundamental que las mujeres en edad fértil, especialmente aquellas de edad avanzada que desean concebir, sean conscientes del impacto que la edad puede tener en la función tiroidea y su salud reproductiva. La evaluación tiroidea regular y la detección temprana del hipotiroidismo son fundamentales para identificar y tratar esta condición en mujeres mayores y minimizar el riesgo de complicaciones durante el embarazo y el parto (3, 8).

Además, se han observado diferencias en la prevalencia entre distintos grupos étnicos con algunas poblaciones, mostrando una mayor predisposición a desarrollar esta condición. El entorno geográfico también puede influir en la prevalencia del SCH, con variaciones observadas entre regiones y países. Factores ambientales, como la ingesta de yodo en la dieta, pueden desempeñar un papel en estas. Esta variabilidad subraya la importancia de la detección temprana y el tratamiento individualizado. Reconocer y abordar esta condición oportunamente ayuda a prevenir complicaciones y mejorar la calidad de vida de las mujeres afectadas. Promover hábitos de vida saludables, como una dieta equilibrada, ejercicio regular y manejo del estrés, puede ayudar a mantener la función tiroidea óptima y mejorar los resultados de salud reproductiva en mujeres (51). Los abortos espontáneos recurrentes son otra preocupación importante en mujeres en edad fértil y pueden estar asociados con el SCH. Se ha observado que las mujeres con antecedentes de abortos espontáneos tienen un mayor riesgo de disfunción tiroidea, incluido el SCH. El desequilibrio

hormonal causado por esta condición puede aumentar la probabilidad de abortos espontáneos y complicar los intentos de concepción en el futuro. Por lo tanto, es fundamental evaluar la función tiroidea en mujeres con antecedentes de abortos espontáneos recurrentes para identificar y tratar cualquier anomalía que pueda contribuir a esta complicación. Además, las mujeres con antecedentes de complicaciones obstétricas previas, como parto prematuro, preeclampsia o restricción del crecimiento fetal, pueden tener un mayor riesgo de SCH (19).

La evaluación y el manejo adecuados de la función tiroidea en mujeres con antecedentes de infertilidad, abortos espontáneos recurrentes o complicaciones obstétricas previas son fundamentales para mejorar los resultados reproductivos y obstétricos. Esto puede incluir pruebas de detección regulares de la función tiroidea, como la medición de los niveles de TSH y hormonas tiroideas, así como el tratamiento temprano del hipotiroidismo para optimizar las posibilidades de concepción y reducir el riesgo de complicaciones durante el embarazo y el parto. Además, se necesita una mayor conciencia y educación sobre la importancia de la salud tiroidea en estas poblaciones para promover el diagnóstico y manejo tempranos de esta condición y mejorar los resultados de salud reproductiva y obstétrica (21).

El historial familiar de trastornos tiroideos, como el hipotiroidismo o la enfermedad de Graves, puede ejercer una influencia significativa en el riesgo de desarrollar hipotiroidismo en mujeres en edad fértil. Esta predisposición genética puede aumentar la probabilidad de que las mujeres hereden una tendencia a desarrollar disfunción tiroidea, incluyendo el SCH. La identificación temprana de estos antecedentes familiares puede ser crucial para orientar las estrategias de evaluación y manejo, y así reducir el riesgo de complicaciones asociadas con el SCH (27).

La predisposición genética puede influir en la función tiroidea y aumentar la probabilidad de desarrollar hipotiroidismo en respuesta a factores desencadenantes ambientales o de estilo de vida. Por lo tanto, es fundamental que las mujeres con antecedentes familiares de trastornos tiroideos sean conscientes de su mayor riesgo y se sometan a evaluación tiroidea regular para detectar cualquier anomalía oportunamente (28). Asimismo, la identificación temprana de estos antecedentes puede guiar las estrategias de evaluación y manejo para reducir el riesgo de complicaciones asociadas con el SCH (32).

Los factores de estilo de vida, como la dieta y el ejercicio, desempeñan un papel crucial en la salud tiroidea y pueden influir en el riesgo de desarrollar hipotiroidismo en mujeres en edad fértil. Una dieta equilibrada que incluya suficientes nutrientes esenciales para la función tiroidea, como yodo

y selenio, así como otros nutrientes clave, puede ayudar a prevenir el SCH. Del mismo modo, el ejercicio regular y el mantenimiento de un peso corporal saludable pueden tener un efecto positivo en la función tiroidea y reducir el riesgo de SCH. La dieta desempeña un papel crucial en la salud tiroidea, ya que proporciona los nutrientes necesarios para la producción de estas hormonas. Por lo tanto, es importante incluir fuentes de yodo en la dieta, para garantizar una ingesta adecuada de este nutriente (34).

Además, el selenio es otro nutriente importante para la función tiroidea, ya que actúa como cofactor en la conversión de la hormona tiroidea T4 a T3, la forma activa de la hormona. Las fuentes alimenticias de selenio incluyen nueces, semillas, carne de res, pescado y mariscos. Consumir una dieta rica en yodo y selenio puede ayudar a mantener la función tiroidea óptima y prevenir el desarrollo de hipotiroidismo subclínico (39).

El ejercicio regular también puede tener un impacto positivo en la salud tiroidea y reducir el riesgo de SCH. El ejercicio ayuda a aumentar la actividad metabólica y mejorar la sensibilidad a las hormonas tiroideas en los tejidos periféricos, lo que puede favorecer el equilibrio hormonal y la función tiroidea adecuada. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el exceso de ejercicio o la restricción calórica extrema pueden tener un impacto negativo en la función tiroidea, al agotar las reservas de energía y aumentar el estrés corporal, que podría afectar negativamente funciones corporales entre ellas la función tiroidea. Por lo tanto, es importante encontrar un equilibrio adecuado entre el ejercicio y la ingesta calórica para mantener una función tiroidea óptima (5, 49). La exposición a factores ambientales representa una preocupación significativa en relación con la función tiroidea y el riesgo de hipotiroidismo en mujeres en edad fértil. Entre estos factores, se destacan los disruptores endocrinos y la radiación ionizante, que pueden tener un impacto adverso en la salud tiroidea y aumentar la probabilidad de desarrollar SCH. La identificación y mitigación de estas exposiciones ambientales son fundamentales como parte de una estrategia integral de prevención del hipotiroidismo en mujeres en edad fértil. Los disruptores endocrinos son compuestos químicos que pueden interferir con el sistema endocrino al imitar o bloquear la acción de las hormonas naturales (2). Estos compuestos pueden tener efectos adversos en la función tiroidea al interferir con la producción, transporte o acción de las hormonas tiroideas. Entre los disruptores endocrinos más comunes se encuentran los ftalatos, los bifenilos policlorados (PCB), los pesticidas organoclorados y los compuestos perfluorados (PFC), que pueden encontrarse en productos de consumo cotidiano, alimentos, agua y el medio ambiente en general. La exposición a

estos disruptores endocrinos puede aumentar el riesgo de hipotiroidismo al afectar la regulación hormonal y la función tiroidea (34).

La radiación ionizante, como la radioterapia en la región cervical, representa otra causa importante de daño tiroideo y aumento del riesgo de SCH. La exposición a radiación ionizante puede provocar lesiones en las células tiroideas y reducir su capacidad para producir hormonas de manera adecuada. Esto puede manifestarse como hipotiroidismo, especialmente en mujeres expuestas a tratamientos de radioterapia en el cuello o la cabeza, como parte del tratamiento para el cáncer de tiroides, linfoma o tumores de cabeza y cuello. La identificación y mitigación de estas exposiciones ambientales son esenciales como parte de una estrategia integral de prevención del hipotiroidismo (11). La prevención del hipotiroidismo también puede incluir medidas como la reducción de la exposición a disruptores endocrinos mediante la elección de productos y alimentos menos contaminados, así como la implementación de políticas de regulación y control ambiental para limitar la liberación de estos compuestos al medio ambiente. Además, se debe prestar especial atención a las mujeres expuestas a tratamientos de radioterapia en la región cervical, asegurando un seguimiento adecuado de la función tiroidea y la administración de tratamientos preventivos si es necesario (13).

Infertilidad

La infertilidad es una condición clínica que puede causar perjuicios psicológicos, físicos, mentales, espirituales y médicos al paciente. La cualidad única de esta condición médica es que afecta tanto al paciente como a su pareja como pareja. Aunque la infertilidad masculina es una parte importante de cualquier discusión sobre infertilidad, este artículo revisará la evaluación, el manejo y el tratamiento de la infertilidad femenina. Es necesario comprender la fecundidad normal, la probabilidad de lograr un embarazo en un ciclo menstrual, para comprender la infertilidad. Este conocimiento básico ayudará al equipo de atención en salud a asesorar adecuadamente al paciente sobre las derivaciones y brindar educación y comprensión básicas de esta condición médica (1).

Según hallazgos previos, la fecundidad es del 25% en los primeros tres meses de relaciones sexuales sin protección y luego disminuye al 15% durante los nueve meses restantes. Esta investigación ha ayudado a la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (ASRM) a establecer cuándo una pareja debe someterse a una evaluación de infertilidad. La ASRM recomienda iniciar una evaluación de infertilidad después de no lograr el embarazo dentro de los

12 meses posteriores a las relaciones sexuales sin protección o la inseminación terapéutica con donante en mujeres menores de 35 años o dentro de los 6 meses en mujeres mayores de 35 años. El estudio más grande identificó que el 85% de las mujeres conciben en un plazo de 12 meses (1, 53). Diagnóstico y tratamiento del hipotiroidismo en mujeres en edad fértil

El diagnóstico de hipotiroidismo se realiza generalmente mediante pruebas que cuantifican los niveles de TSH (hormona estimulante de la tiroides) y las hormonas tiroideas T3 y T4. Un nivel alto de TSH y niveles bajos de T3 y T4 indican hipotiroidismo. Es una condición clínica tratable, pero que puede tener un impacto significativo en la calidad de vida si no se aborda adecuadamente. La identificación temprana y el tratamiento óptimo son fundamentales para controlar los síntomas y prevenir complicaciones a largo plazo, en especial en mujeres en edad fértil son de vital importancia, debido a su asociación con complicaciones en la salud reproductiva y obstétrica (16). Las hormonas tiroideas desempeñan un papel crucial en la regulación del ciclo menstrual, la ovulación y la fertilidad. Por lo tanto, niveles anormales de hormonas tiroideas pueden afectar la capacidad de concebir y llevar a término un embarazo de manera exitosa (20).

El hipotiroidismo no solo puede influir en la fertilidad, sino que también aumenta el riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro, preeclampsia y afectación del desarrollo fetal. Es por eso que es esencial detectar y tratar esta condición en mujeres que están planeando o ya están embarazadas. Además, el SCH no tratado puede progresar a hipotiroidismo clínico con el tiempo. Esta transición aumenta significativamente el riesgo de complicaciones de salud a largo plazo, como ECV, trastornos metabólicos y afecciones neurológicas. Por lo tanto, abordar el hipotiroidismo de manera temprana no solo protege la salud reproductiva, sino que puede prevenir complicaciones. Los tratamientos generalmente incluyen la administración de hormona tiroidea sintética para normalizar los niveles de TSH y mantener un equilibrio hormonal adecuado (18).

Según el tipo de prueba utilizada y la población estudiada, el hipotiroidismo primario se caracteriza por valores de TSH superiores al rango de referencia estándar (más frecuentemente 0,5-5 mUI/L) y niveles de T4 libre (T4L) inferiores al rango de referencia. Los rangos de referencia para embarazadas son 0,1-2,5 mUI/L (primer trimestre), 0,2-3,0 mUI/L (segundo trimestre) y 0,3-3,5 mUI/L (tercer trimestre). El hipotiroidismo subclínico (SCH), se define como una afección asintomática en la que un paciente tiene un nivel sérico de TSH que excede el umbral superior de un intervalo de referencia de laboratorio específico (definido como 4,5 mUI/L) pero un nivel

normal de T3 y T4. Los pacientes con SCH a menudo se clasifican además como pacientes que tienen niveles de TSH entre 4,5 y 10,0 mUI/L o mayores de 10,0 mUI/L (54).

Estos pacientes se clasifican, además, como que tienen niveles de TSH "bajos pero detectables" (aproximadamente de 0,1 a 0,4 mUI/L) o "claramente bajos" o "indetectables" (<0,1 mUI/L). Por otro lado, a pesar de su nombre, el hipotiroidismo clínico o "manifiesto" no requiere la presencia de síntomas y se ha definido bioquímicamente por un nivel elevado de TSH y un nivel bajo de T3 y T4. Como tal, abarca una gama de niveles bajos de T4 que pueden o no estar asociados con un conjunto de síntomas clínicos relativamente sutiles y no específicos, como fatiga, sensación de frío, aumento de peso, caída del cabello y estreñimiento. Los pacientes con hipotiroidismo grave presentan una secreción de TSH muy alta (54).

Efecto de la disfunción tiroidea sobre la reproducción

Dado el papel altamente interconectado de la HT con la fisiología reproductiva, no es sorprendente que la disfunción relacionada con la tiroides aparezca con una prevalencia más alta en varias patologías reproductivas, incluida la subfertilidad, el SOP y las disfunciones endometriales (galactorrea, hipermenorrea, polimenorrea) y estados hipocoagulables (55). En mujeres no embarazadas los principales resultados clínicos asociados con el hipotiroidismo son aumento de peso, disminución de la fertilidad, galactorrea, hipermenorrea, polimenorrea y estados hipocoagulables (56); mientras que en embarazadas podría generar desprendimiento de placenta, hemorragia posparto, parto prematuro grave, preeclampsia, bajo peso al nacer e hipertensión gestacional (57).

En mujeres no embarazadas el hipertiroidismo cursa con pérdida de peso, amenorrea, oligomenorrea y estados de hipercoagulabilidad; en las embarazadas produce preeclampsia, placenta previa, ruptura placentaria, parto prematuro, hipertensión gestacional, ruptura prematura pretérmino y aborto espontáneo (58). El efecto más destacado del hipotiroidismo primario sobre el eje HPG femenino se relaciona con la hiperprolactinemia concomitante, que suprime la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). Por ejemplo, las GnRH se asociaron inversamente con TSH y prolactina en un estudio de mujeres premenopáusicas hipotiroideas. Además, este fenómeno puede ser subestimado, ya que ~20% de los individuos con SCH tienen niveles elevados de prolactina, lo que puede suprimir el eje HPG (59).

No se han establecido los mecanismos precisos y el alcance de las alteraciones en gonadotropinas y esteroides sexuales en el hipertiroidismo; sin embargo, dada la prevalencia de anomalías menstruales y ciclos anovulatorios en mujeres hipertiroides, es concebible que el hipertiroidismo tenga influencia tanto central como periféricamente (41).

Hipotiroidismo e infertilidad en mujeres

La investigación científica ha dedicado considerable atención a explorar la prevalencia, los efectos y los factores de riesgo asociados con el hipotiroidismo en mujeres, proporcionando una comprensión más profunda de esta condición y cómo manejarla de manera efectiva. Numerosos estudios epidemiológicos han investigado la prevalencia del hipotiroidismo en mujeres, revelando que es una condición relativamente común, especialmente en ciertos grupos demográficos, como mujeres mayores y aquellas con antecedentes familiares de enfermedades tiroideas. Los efectos adversos de los trastornos relacionados con la tiroides sobre la función ovárica han sido bien documentados, y se han observado efectos negativos posteriores sobre la fertilidad (3).

En una revisión sistemática reciente, Hasegawa y col. (60) investigaron la hormona antimulleriana (AMH), un marcador cuantitativo ampliamente utilizado para la reserva ovárica, en participantes en varios estudios e identificaron niveles significativamente más bajos de AMH en mujeres con trastorno tiroideo autoinmune (AITD) sin diferencias entre individuos eutiroideos e hipotiroideos. Este vínculo observado entre AITD y reserva ovárica disminuida se ha replicado en varios otros estudios, con Chen y col. (61) encontrando una asociación entre positividad de TPOAb y baja reserva ovárica idiopática. En particular, en este estudio no observó una asociación significativa entre su respectivo resultado reproductivo y los niveles de TSH.

Una etiología autoinmune común puede explicar estos efectos, ya que tanto la tiroiditis de Hashimoto como la enfermedad de Graves son afecciones hipotiroideas e hipertiroides mediadas por fenómenos de autoinmunidad, respectivamente, y ambas están asociadas con altas tasas de infertilidad (47% y 52%, respectivamente) (29). De manera similar, los TPOAbs, pero no la TSH, se correlacionaron con tasas más bajas de nacidos vivos y tasas más altas de aborto espontáneo en un estudio de 1468 mujeres infértiles (62).

De la misma manera, un estudio más reciente de mujeres sin infertilidad encontró una asociación negativa entre los niveles de TPOAbs y las tasas de concepción natural. Al investigar el impacto de los niveles de TSH frente a los de la autoinmunidad, no se identificaron diferencias en las tasas

de embarazo entre mujeres infértiles con AITD sometidas a fertilización *in vitro* al comparar TSH "baja" versus "alta" (<2,5 versus >2,5 mU/L), lo que sugiere que la destrucción autoinmune en lugar de la TSH sérica reducida vincula las patologías tiroideas y reproductivas. Además, los estudios han identificado una serie de factores de riesgo asociados con el desarrollo del hipotiroidismo en mujeres, que incluyen factores genéticos, exposición a ciertos medicamentos o sustancias químicas, y condiciones médicas subyacentes, entre otros (63).

Metodología

Diseño y tipo del estudio

El estudio fue de diseño descriptivo, transversal, retrospectivo, con enfoque mixto y de alcance explicativo, donde se recolectaron los datos desde los registros médicos de mujeres con infertilidad en edad reproductiva atendidas en el Centro Médico de Riobamba desde enero a julio del 2023. El diseño es descriptivo por que el fin es la observación y registro de acontecimientos sin intervenir en el curso natural de éstos. Es transversal porque analiza datos de variables recopiladas en un periodo de tiempo y corresponderán a una medición y única vez en el periodo de tiempo. Es retrospectivo porque el diseño es posterior a los hechos estudiados y los datos se obtienen de mediciones o hechos del pasado. Es de enfoque mixto por que se analizan e integran datos cuantitativos y cualitativos y explicativo porque busca establecer causa – efecto entre sus variables (64).

Población y muestra

La población de estudio estuvo compuesta por 1010 mujeres en edad atendidas reproductiva atendidas desde enero a julio del año 2023 en el Centro Médico de Riobamba, ubicado en la Ciudad de Riobamba en la provincia de Chimborazo, Ecuador. El universo muestral constó de 280 historias clínicas de mujeres en edad reproductiva, una vez realizado el cálculo de la muestra aplicando la fórmula para poblaciones finitas, en la cual se estableció que el número de muestras mínimo era de 280, asegurando así la representatividad de la muestra (65). El cálculo se dio empleando una precisión deseada del 5% y un nivel de confianza del 95%. Donde:

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{(e^2 * (N-1)) + k^2 * p * q}$$
$$n = \frac{1.96^2 * 0.5 * 1 - 0.5 * 1010}{(5.0^2 * (1010 - 1)) + 1.96^2 * 0.50 * 1}$$
$$n = 280$$

n= Numero de la muestra
N= Tamaño del universo
k= Nivel de confianza (1.96)
e= Error de muestra deseado
p= 0.5
q= 1.0

Criterios de selección

Se aplicaron los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Se seleccionaron sin discriminación de etnia o procedencia mujeres adultas en edad reproductiva (18-40 años) diagnosticadas con infertilidad en su consulta médica especializada.
- Pacientes que hayan sido atendidas en el Centro Médico privado de la ciudad de Riobamba durante el año 2023.
- Con disponibilidad de registros médicos completos para las pruebas de función tiroidea.

Criterios de exclusión:

- Mujeres fuera del rango de edad del estudio
- Con patologías oncológicas declaradas
- Registros médicos incompletos o faltantes que no permitan una evaluación adecuada de los resultados de las pruebas de función tiroidea.
- Mujeres con antecedentes de tiroidectomía total o parcial.
- Mujeres con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune.

Consideraciones éticas

Se tramitaron documentos para la obtención de autorización para ejecutar la investigación ante las autoridades de los entes auspiciantes: Dirección del Centro Médico de Riobamba y la Universidad Estatal del Sur de Manabí, asegurando de esa manera el cumplimiento de normas éticas nacionales e internacionales y lo establecido en la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (66).

Asimismo, el proyecto se sometió a la consideración para su aprobación ante el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH) del Instituto Superior Tecnológico Portoviejo (ITSUP), haciendo constar en el acta de aprobación codificada bajo el N° 1724976260, con fecha 21 de septiembre de 2024. También, antes del inicio de la ejecución se socializó el planteamiento del problema y la justificación del estudio, dando a conocer previamente los objetivos establecidos ante las instituciones correspondientes.

Instrumento de recolección de datos

El registro de los casos seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión se realizó en una base de datos elaborada en un archivo Excel anonimizada con el uso de códigos en numeración contigua, seguida del año de recolección de las muestras y las iniciales del nombre (1-2023-CP), con el objetivo de asegurar que los datos fuesen anónimos y que no contengan información personal que pudiera identificar de alguna manera al paciente. También se incluyeron los resultados de las mediciones de interés para la investigación (pruebas de función tiroidea y diagnóstico de infertilidad).

Métodos de diagnóstico

Cada paciente incluido en el estudio fue sometida a la recolección de muestras de sangre venosa en ayuno, utilizando el sistema de recolección al vacío en tubos sin anticoagulantes, previa antisepsia de la zona a puncionar por personal calificado, especialista y autorizado para ello, una vez centrifugada la muestra, se separa el suero para ser utilizado para la detección de los metabolitos de la función tiroidea (TSH, T3 y T4) de manera automatizada y utilizando reactivos estandarizados, haciendo uso del analizador para inmunoensayo por quimioluminiscencia totalmente automático de la serie MAGLUMI 600 Plus (reactivos y equipo marca Snibe Diagnostic®). Para la correcta interpretación de los resultados y según la casa comercial de los reactivos utilizados se establecieron como valores de referencia los siguientes:

TSH: 0,3 a 4,5 mIU/L

T3: 0,75 a 2,10 ng/ml

T4: 52,0 a 127,0 ng/ml

Las muestras fueron desechadas como residuos siguiendo la normativa vigente en Ecuador (67).

Cálculo de la prevalencia

Se determinó la proporción de mujeres en edad reproductiva con infertilidad atendidas durante el periodo del estudio que abarca el año 2023, aplicando la siguiente fórmula:

Prevalencia: Número de casos de infertilidad /Total de la población de mujeres estudiada durante el periodo de tiempo del estudio x 100

También se estableció la prevalencia de hipotiroidismo en mujeres con infertilidad y las frecuencias absolutas y relativas según la edad de las mujeres con infertilidad e hipotiroidismo subclínico y sin esta condición.

Análisis estadístico

En el análisis estadístico descriptivo, los resultados se expresaron en porcentajes de frecuencias relativas y absolutas de acuerdo a las variables, fueron tabulados y analizados haciendo uso del software estadístico Graph Pad Prism 8.0®. Para el análisis estadístico inferencial se aplicó la prueba del Ji-cuadrado, con test exacto de Fisher para la determinación de la asociación de las variables. El nivel de significancia que se consideró fue de $p < 0,05$.

Resultados

Con la finalidad de identificar alteraciones del perfil tiroideo (TSH, T3 y T4) en mujeres en edad fértil atendidas en el centro Médico de salud privado de Riobamba durante el periodo de enero a julio de 2023, se seleccionaron bajo los criterios de inclusión y exclusión del estudio 280 registros de mujeres en edad reproductiva en un rango de 18 a 40 años de edad, con un promedio y desviación estándar de $29,64 \pm 5,72$ años.

Tabla 1: Pruebas de perfil tiroideo en mujeres en edad reproductiva atendidas en el Centro Médico de Salud privado de Riobamba durante el periodo de enero a julio de 2023.

Pruebas de perfil tiroideo											
Hormona estimulante de la tiroides (TSH)						Tiroxina (T4)					
Normal			Alterado			Normal			Alterado		
0,4-4,5 mIU/L			> 4,5 mIU/L			0,75-2,10 ng/ml			>2,10 ng/ml		
n	%		n	%		n	%		n	%	
215	76,8		65	23,2		277	98,9		3	1,1	
									280	100	0
											-

Interpretación: Según las pruebas de perfil tiroideo el 76,8% de las pacientes con infertilidad resultaron eutiroideas con nivel normal de TSH; mientras que el 23,2% de las mujeres infértiles presentaron hipotiroidismo subclínico, con nivel alterado por encima del rango de referencia de TSH y niveles normales de T4 en el 100% de los casos, mientras que la T3 solo se observó alterada en el 1,1% de la población analizada (Tabla 1).

Para dar cumplimiento al segundo objetivo de la investigación, se estableció la prevalencia de infertilidad en el grupo de 280 mujeres seleccionadas según los criterios del estudio, del total de 1010 registros de mujeres en edad reproductiva atendidas en el Centro Médico de Salud privado de Riobamba durante el periodo de enero a julio de 2023, aplicándose la siguiente fórmula:

Prevalencia de periodo: Número de casos con infertilidad / Total de la población de mujeres en edad reproductiva atendidas durante el periodo de tiempo del estudio x 100, sustituyendo:

Prevalencia de infertilidad en el periodo de estudio: $280/1010 \times 100 = 27,7\%$

Para demostrar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en el grupo de mujeres infértiles seleccionadas, se realizaron los siguientes cálculos:

Prevalencia de hipotiroidismo en mujeres con infertilidad en el periodo de estudio:

$65/280 \times 100 = 23,2\%$

Tabla 2: Prevalencia de hipotiroidismo subclínico según la edad de las mujeres con infertilidad atendidas en el centro Médico de salud privado de Riobamba durante el periodo de enero a julio de 2023.

Grupos de edad (años)	Con hipotiroidismo		Sin hipotiroidismo		TOTAL	
	n	%	n	%	n	%
18-27	22	33,8	50	23,3	72	25,7
28-37	39	60,0*	125	58,1*	164*	58,6
38-40	4	6,2	40	18,6	44	15,7
TOTAL	65	23,2	215	76,8	280	100

* $p < 0,01$ al comparar con el resto de los grupos etarios.

Interpretación: Al calcular la frecuencia de hipotiroidismo subclínico según los grupos etarios de las mujeres con infertilidad, se observó una mayor frecuencia ($p < 0,01$) entre el grupo etario de 28-

37 años al comparar con el resto de los grupos, tanto en las mujeres infértiles con hipotiroidismo, como sin hipotiroidismo y en el total analizado (Tabla 2).

Tabla 3: Relación entre la presencia de hipotiroidismo subclínico e infertilidad en mujeres en edad reproductiva atendidas en el Centro Médico de Salud privado de Riobamba durante el periodo de enero a julio de 2023.

Parámetros de función tiroidea	Alteraciones		Total mujeres infértiles	χ^2
	Presente	Ausente		
	n	n	n	
TSH	65	215		p= 0,386
T3	3	277	280	p=0,999
T4	0	280		p= 0,577

Interpretación: Para demostrar la relación estadística entre el hipotiroidismo y la infertilidad presente en las mujeres en edad reproductiva bajo estudio, se aplicó la prueba de Chi cuadrado χ^2 no encontrándose un nivel significativo de asociación, entre los niveles de las hormonas y la presencia de hipotiroidismo (Tabla 3).

Discusión

La disfunción tiroidea manifiesta es una causa aceptada de infertilidad femenina. Su forma más leve, el hipotiroidismo subclínico (SCH), también se ha implicado como un factor que contribuye a la alteración de la función reproductiva. Debido a la falta de estudios poblacionales sobre mujeres infértiles con SCH en Riobamba, se planteó como objetivo de esta investigación relacionar el hipotiroidismo con la infertilidad en mujeres en edad reproductiva atendidas en el Centro Médico de Riobamba en el año 2023, al tiempo que se determinó la prevalencia en el periodo e identificaron alteraciones en el perfil tiroideo de estas mujeres.

La prevalencia de SCH fue de 23,2% en este estudio, resultados menor a lo descrito por Ojha y col. (68) en la India, quienes encontraron 28,0% de SCH en un grupo de 2396 mujeres con infertilidad. También Mansuri y col. (69) en la India, encontraron en 230 mujeres infértiles una prevalencia de SCH de 32%. Mientras que la prevalencia del SCH de 23,2% encontrada en esta investigación en

un grupo de mujeres ecuatorianas de Riobamba, resulta mayor al comparar con la descrita por Akande y col. (70) en un grupo de 125 mujeres de Nigeria, donde el SCH se informó en el 4,0% de las mujeres con infertilidad y que la informada por Lugo y col. (71) en México del 5% en 398 mujeres con diagnóstico de infertilidad. Mientras que, en Cuba, Valle-Pimienta y col. (72) refieren el diagnóstico de SCH en el 11,85% de las mujeres con infertilidad.

Asimismo, la prevalencia de infertilidad entre las pacientes atendidas en el centro privado de Riobamba durante el periodo de este estudio fue de 27,7%. Jagun, Andu y Olawale (73), en su estudio reciente describen una prevalencia de infertilidad en 495 pacientes ginecológicas atendidas en una clínica en Nigeria del 38,8% y de SCH entre las mujeres infértiles estudiadas del 11,7%. Todas las mujeres infértiles estudiadas con SCH presentaron infertilidad secundaria. En la presente investigación no se evaluó el tipo de infertilidad, por lo que sería un valor agregado en investigaciones futuras, una vez que se ha demostrado una alta prevalencia de infertilidad en este grupo de mujeres en edad reproductiva.

En cuanto a los promedios séricos elevados de TSH fuera del rango de referencia ($6,478 \pm 1,421$ mIU/L) en las pacientes con SCH e infertilidad, se presentaron en el 98,9% de las mujeres con valores normales de T3 ($2,449 \pm 10,58$ ng/ml) y en el 100% de éstas con valores de T4 normales ($71,27 \pm 14,18$ ng/ml), lo que permitió confirmar la presencia del SCH y confirmar condición eutiroidea en el 76,8% de las mujeres analizadas. Sin embargo, no se encontró asociación significativa entre la disfunción tiroidea y la presencia de infertilidad. Estos resultados se corresponden a los encontrados en investigaciones previas que describen promedios de TSH sérica elevados de $3,19 \pm 4,38$ mIU/L, y normales $0,29 \pm 0,074$ ng/dl para T3 y $0,33 \pm 0,071$ ng/dl de T4, en el 11,7% de las mujeres con infertilidad, no obstante, no fue estadísticamente significativa la prueba de asociación, por lo que concluyen que la detección de rutina de SCH entre mujeres infértiles podría ser innecesaria (73).

Otro estudio que corrobora lo encontrado en esta investigación fue realizado en Irán, en 300 mujeres con infertilidad inexplicada de entre 18 y 39 años, el 52,7% de estas pacientes tenían TSH $\geq 2,5$ mUI/L y aunque una proporción muy significativa de mujeres tenían niveles elevados de TSH, no se encontró una asociación significativa entre los niveles de TSH, la infertilidad, la edad o el índice de masa corporal, concluyendo que existe mucha controversia en los estudios sobre el alto nivel de TSH e infertilidad (74). Otros autores explican estos resultados revelando que la infertilidad en las mujeres es una condición muy compleja que puede variar por diferentes razones,

incluidas las genéticas, ambientales, sociales, nutricionales, endocrinas, neurológicas y familiares (75).

Se observó que el 58,6% de las mujeres analizadas tenían entre 28-37 años de edad. No encontrándose diferencias estadísticas en la edad entre los diferentes grupos según el estado tiroideo, solo se encontraron diferencias intragrupos con el resto de los rangos etarios. El resultado fue similar al de Aliu-Ayo y col. (76) donde el SCH fue el trastorno tiroideo más prevalente (7,5%) identificado en las mujeres infértiles, sin diferencias por edad; no obstante, es evidente que la disfunción de la tiroides es uno de los trastornos endocrinos más comunes que se observan en mujeres en edad reproductiva, como se observó en este estudio y como se ha informado en otros previos (44, 77).

En el presente estudio se evidenció un alto porcentaje de disfunción tiroidea compatible con SCH en mujeres con infertilidad en edad reproductiva, lo que aporta evidencia a que esta afección sigue siendo en gran medida una causa inadvertida de infertilidad, debido a que es asintomático y es la afección endocrinológica más común en las mujeres que presentan disfunción ovulatoria que resulta en infertilidad. Su forma más leve, el SCH caracterizado por niveles levemente elevados de TSH, T4 libre normal y T3 libre también, y puede contribuir a la alteración de la función reproductiva. Una revisión exhaustiva y reciente de los datos disponibles en la literatura sobre la relación entre la función tiroidea y sus anomalías y algunos trastornos que puedan afectar la reproducción como el SOP, permitió concluir que el SOP y los trastornos tiroideos están estrechamente relacionados y su coexistencia puede identificar a las pacientes con mayor riesgo reproductivo y metabólico (78).

Una limitación del presente estudio fue no poder registrar la condición clínica o subyacente relacionada al diagnóstico de infertilidad en este grupo de pacientes, por lo que una recomendación sería realizar pruebas periódicas de detección de la función tiroidea específicos en mujeres con SOP u otra condición asociada, en particular antes y durante el embarazo.

Otro hallazgo de relevancia en esta investigación fue que la mayoría (76,8%) de las mujeres infértiles tenían una función tiroidea normal, es decir, eutiroidea, lo que demuestra que otras causas de infertilidad podrían ser responsables de esta infertilidad femenina. Este resultado es comparable con los estudios de Nasir y col. (79) y Fariha y col. (80) en el que el 80% y el 65,0% de las mujeres infértiles eran eutiroideas. A este respecto es de destacar que el hipotiroidismo afecta entre el 2% y el 4% de las mujeres en edad reproductiva y puede afectar la fertilidad a través de ciclos

anovulatorios, defectos de la fase lútea, hiperprolactinemia y desequilibrios de las hormonas sexuales.

Investigaciones previas, incluyendo la presente, demuestran que las mujeres con infertilidad constituyen un grupo selecto de pacientes a quienes se les debe realizar un cribado sistemático de trastornos tiroideos, incluyendo registro de los antecedentes y factores de riesgo asociados, adicionales a los anteriormente mencionados, como antecedentes gineco-obstétricos (tasa de concepción, número de abortos) y la valoración de la autoinmunidad tiroidea (TAI), definida por la presencia de anticuerpos antitiroideos circulantes dirigidos a la peroxidasa tiroidea (TPOAb) y la tiroglobulina (TgAb), es prevalente entre las mujeres en edad reproductiva y es la causa más frecuente de disfunción tiroidea (81); por lo tanto, se recomienda complementar con estudios prospectivos estos aspectos.

En resumen, la presente investigación da a conocer la prevalencia real en el año 2023 de la infertilidad en el grupo de mujeres con SCH de la ciudad de Riobamba en la provincia de Chimborazo, donde no existen antecedentes de datos locales, así como la prevalencia del SCH en mujeres infértiles, contribuyendo al conocimiento de los factores inherentes a la infertilidad que afecta la salud mental y la calidad de vida de las parejas. Aun cuando no se encontró asociación entre las variables, no confirmándose la hipótesis del estudio, se proporciona una comprensión más profunda de la relación entre el SCH y la infertilidad en el contexto de la atención médica en Riobamba, lo que podría informar y mejorar futuras estrategias de prevención y tratamiento en las mujeres infértiles con SCH e investigar nuevos parámetros y asociaciones en las eutiroideas.

Finalmente, y dado que la búsqueda de factores que expliquen la infertilidad en las mujeres es muy dinámica, se sugiere la investigación de uno de los parámetros más recientemente investigado es la Vitamina D [25(OH)D], dada las complejas interacciones moleculares entre la vitamina D y la glándula tiroides. De hecho, un estudio retrospectivo llevado a cabo por Modi y Garg (82) en 286 pacientes entre 18 y 60 años de edad, identificó SCH en 120 pacientes, mientras que la deficiencia de vitamina D estuvo presente en el 82,87% de las participantes, con una asociación significativa entre la deficiencia de vitamina D y la presencia de trastornos tiroideos y el SOP se observó en el 36,01% de estas pacientes. Concluyendo que se deben realizar pruebas de detección de los niveles de TSH y en todas las mujeres en edad reproductiva, no solo en aquellas que pertenecen a grupos de alto riesgo, ya que de lo contrario el SCH oculto puede pasar desapercibido.

Conclusiones

Se identificaron alteraciones del perfil tiroideo a expensas de altas concentraciones de hormona estimulante de la tiroides o TSH en el 23,2% de las mujeres con infertilidad atendidas en el centro Médico de salud privado de Riobamba durante el año 2023.

La prevalencia de infertilidad en el grupo de mujeres atendidas en el centro Médico de salud privado de Riobamba en el periodo del estudio alcanzó el 27,7%; observándose con mayor frecuencia entre el grupo etario de 28-37 años.

No se demostró relación estadística entre el hipotiroidismo y la infertilidad en las mujeres en edad reproductiva bajo estudio.

Recomendaciones

Dada la inexistencia de antecedentes locales, se recomienda dar a conocer a la institución auspiciante la prevalencia real en el periodo del año 2023 de la infertilidad en el grupo de mujeres con hipotiroidismo de la ciudad de Riobamba.

Realizar investigaciones futuras prospectivas que incluyan la caracterización clínica de las pacientes, otros factores inherentes a la infertilidad y parámetros tiroideos y novedosos recientemente asociados como la autoinmunidad tiroidea y la vitamina D en una población más numerosa, que permita sus respectivos controles y seguimiento.

Dar seguimiento local al grupo de mujeres con hipotiroidismo subclínico, ya que puede pasar desapercibido y ameritar tratamiento para mejorar la salud reproductiva de esta población en la provincia de Chimborazo, mejorando las condiciones de vida y de salud mental y emocional de las pacientes.

Diseñar futuras estrategias de prevención y seguimiento en las mujeres en edad fértil que puedan estar en desconocimiento de su afección tiroidea.

Referencias

1. World Health Organization. Fertility and Sterility. 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/infertility#:~:text=La%20esterilidad%20o%20infertilidad%20es,relaciones%20sexuales%20regulares%20sin%20protecci%C3%B3n.>

2. Strikić Đula I, Pleić N, Babić Leko M, Gunjača I, Torlak V, Brdar D, et al. Epidemiology of Hypothyroidism, Hyperthyroidism and Positive Thyroid Antibodies in the Croatian Population. *Biology (Basel)*. 2022; 11(3):394. doi: 10.3390/biology11030394. PMID: 35336768; PMCID: PMC8945477.
3. Abdulla J, Abubaker F, Saber FA. Thyroid dysfunction among adults in Bahrain: A hospital-based study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2020; 41(1):1-9. PMID: 32338855.
4. Dhillon-Smith RK, Tobias A, Smith PP, Middleton LJ, Sunner KK, Baker K, et al. The Prevalence of thyroid dysfunction and autoimmunity in women with history of miscarriage or subfertility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8): dgaa302. doi: 10.1210/clinem/dgaa302. PMID: 32593174.
5. Shekhar S, Hall JE, Klubo-Gwiedzinska J. The Hypothalamic Pituitary Thyroid Axis and Sleep. *Curr Opin Endocr Metab Res*. 2021; 17:8-14. doi: 10.1016/j.coemr.2020.10.002. PMID: 34322645; PMCID: PMC8315115.
6. Valle-Pimienta T, Lago-Díaz Y, Rosales-Álvarez G, Breña-Pérez Y, Ordaz-Díaz S, Pérez-Aguado A. Infertilidad e hipotiroidismo subclínico. *AMC*. 2020; 24(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552020000400008&lng=es.
7. Ponce Loor A. Hipotiroidismo en pacientes del Centro de Especialidades Médicas; IESS-La Libertad. *VIVE*. 2021; 4(11): 229 – 241. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v4i11.90>
8. Garcés Chiriboga K, Ortiz Álvarez M, Baculima Tenesaca JM. Prevalencia de hipotiroidismo primario en mujeres de 40-60 años hospitalizadas en el Hospital José Carrasco Arteaga, 2018. *Revista Médica HJCA*. 2021; 13(2): 107-111. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2022/11/1352363/660-texto-del-articulo-1067-1-10-20211217.pdf>
9. Castelo Rivas WP, Quiñonez A, Alcoser J, Macias J, Quisaguano L, Cárdenas S. Causas de la Infertilidad en Mujeres de la Clínica Santa Mónica Santo Domingo, Ecuador. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 2023; 7(5): 1782-1797. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i5.7843
10. Kicińska AM, Maksym RB, Zabielska-Kaczorowska MA, Stachowska A, Babińska A. Immunological and Metabolic Causes of Infertility in Polycystic Ovary Syndrome.

- Biomedicines. 2023;11(6):1567. doi: 10.3390/biomedicines11061567. PMID: 37371662; PMCID: PMC10295970.
11. International Agency for Research on Cancer Report of the advisory group to recommend priorities for the IARC monographs during 2020–2024. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2020; 2014: i–ix.
 12. Guideline Group on Unexplained Infertility; Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, Gersak K, et al. Evidence-based guideline: unexplained infertility†. Hum Reprod. 2023; 38(10):1881-1890. doi: 10.1093/humrep/dead150. PMID: 37599566; PMCID: PMC10546081.
 13. Wojsiat J, Korczyński J, Borowiecka M, Żbikowska HM. The role of oxidative stress in female infertility and in vitro fertilization. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2017;71(0):359-366. doi: 10.5604/01.3001.0010.3820. PMID: 28513460.
 14. Fan H, Ren Q, Sheng Z, Deng G, Li L. The role of the thyroid in polycystic ovary syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14:1242050. doi: 10.3389/fendo.2023.1242050. PMID: 37867519; PMCID: PMC10585146.
 15. Azziz R. Introduction: Determinants of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2016;106(1):4-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.05.009. PMID: 27238627.
 16. Robles Urgilez MD. Hipotiroidismo en Mujeres de Edad Fértil, Análisis Actual. Journal of American Health-JAH. 2024; 7(2). Disponible en: <https://www.jah-journal.com/index.php/jah/article/view/203>
 17. Raj D, Pooja F, Chhabria P, Kalpana F, Lohana S, Lal K, et al. Frequency of Subclinical Hypothyroidism in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Cureus. 2021;13(9): e17722. doi: 10.7759/cureus.17722. PMID: 34659936; PMCID: PMC8490937.
 18. Kamrul-Hasan A, Aalpona FTZ, Selim S. Impact of Subclinical Hypothyroidism on Reproductive and Metabolic Parameters in Polycystic Ovary Syndrome - A Cross-sectional Study from Bangladesh. Eur Endocrinol. 2020; 16(2):156-160. doi: 10.17925/EE.2020.16.2.156. PMID: 33117449; PMCID: PMC7572170.
 19. Chen A, Luo Z, Zhang J, Cao X. Emerging research themes in maternal hypothyroidism: a bibliometric exploration. Front Immunol. 2024; 15:1370707. doi: 10.3389/fimmu.2024.1370707. PMID: 38596686; PMCID: PMC11002152.

20. Menotti S, Mura C, Raia S, Bergianti L, De Carolis S, Romeo DM, et al. Overt hypothyroidism in pregnancy and language development in offspring: is there an association? *J Endocrinol Invest.* 2024 doi: 10.1007/s40618-024-02317-2. PMID: 38498228.
21. Miko E, Meggyes M, Doba K, Farkas N, Bogar B, Barakonyi A, et al. Characteristics of peripheral blood NK and NKT-like cells in euthyroid and subclinical hypothyroid women with thyroid autoimmunity experiencing reproductive failure. *J Reprod Immunol.* 2017; 124:62-70. doi: 10.1016/j.jri.2017.09.008. PMID: 29059580.
22. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2016; 22(6):775-790. doi: 10.1093/humupd/dmw019. Erratum in: *Hum Reprod Update.* 2016;22(6):793-794. doi: 10.1093/humupd/dmw034. PMID: 27323769.
23. Medenica S, Garalejic E, Arsic B, Medjo B, Bojovic Jovic D, Abazovic D, et al. Follicular fluid thyroid autoantibodies, thyrotropin, free thyroxine levels and assisted reproductive technology outcome. *PLoS One.* 2018; 13(10): e0206652. doi: 10.1371/journal.pone.0206652. PMID: 30372494; PMCID: PMC6205652.
24. Turgay B, Şükür YE, Ulubaşoğlu H, Sönmezer M, Berker B, Atabekoğlu C, et al. The association of thyroid stimulating hormone levels and intrauterine insemination outcomes of euthyroid unexplained subfertile couples. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 240:99-102. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.06.022. PMID: 31238206.
25. Pathare ADS, Loid M, Saare M, Gidlöf SB, Zamani Esteki M, Acharya G, et al. Endometrial receptivity in women of advanced age: an underrated factor in infertility. *Hum Reprod Update.* 2023; 29(6):773-793. doi: 10.1093/humupd/dmad019. PMID: 37468438; PMCID: PMC10628506.
26. Fatima M, Amjad S, Sharaf Ali H Sr, Ahmed T, Khan S, Raza M, et al. Correlation of subclinical hypothyroidism with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Cureus.* 2020;12(5): e8142. doi: 10.7759/cureus.8142. PMID: 32550062; PMCID: PMC7294880.
27. de Medeiros SF, de Medeiros MAS, Ormond CM, Barbosa JS, Yamamoto MMW. Subclinical Hypothyroidism Impact on the Characteristics of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. A Meta-Analysis of Observational Studies. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(2):105-115. doi: 10.1159/000485619. PMID: 30025406.

28. Hsieh YT, Ho JYP. Thyroid autoimmunity is associated with higher risk of premature ovarian insufficiency-a nationwide Health Insurance Research Database study. *Hum Reprod.* 2021;36(6):1621-1629. doi: 10.1093/humrep/deab025. PMID: 33569594.
29. Silva JF, Ocarino NM, Serakides R. Thyroid hormones and female reproduction. *Biol Reprod.* 2018; 99(5):907-921. doi: 10.1093/biolre/ioy115. PMID: 29767691.
30. Brown RSE, Khant Aung Z, Phillipps HR, Barad Z, Lein HJ, Boehm U, et al. Acute Suppression of LH Secretion by Prolactin in Female Mice Is Mediated by Kisspeptin Neurons in the Arcuate Nucleus. *Endocrinology.* 2019;160(5):1323-1332. doi: 10.1210/en.2019-00038. PMID: 30901026.
31. Zhu JL, Chen Z, Feng WJ, Long SL, Mo ZC. Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta.* 2019; 499:142-148. doi: 10.1016/j.cca.2019.09.010. PMID: 31525346.
32. Paisdzior S, Schuelke M, Krude H. What is the Role of Thyroid Hormone Receptor Alpha 2 (TR α 2) in Human Physiology? *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2022;130(5):296-302. doi: 10.1055/a-1716-7980. PMID: 35255520.
33. Mohammad SM. Treatment of recurrent pregnancy loss in women with euthyroid-based thyroid peroxidase antibody syndrome. *J Med Life.* 2023; 16(8):1220-1223. doi: 10.25122/jml-2023-0070. PMID: 38024813; PMCID: PMC10652668.
34. Ji X, Ye Y, Wang L, Liu S, Dong X. Association between nutrient intake and female infertility: a study based on NHANES database. *J Obstet Gynaecol.* 2023;43(2):2285025. doi: 10.1080/01443615.2023.2285025. PMID: 38010776.
35. Lee J, Choo CW, Moon KY, Lyu SW, Kim H, Lee JY, et al. Risk Factors for Infertility in Korean Women. *J Korean Med Sci.* 2024; 39(10): e85. doi: 10.3346/jkms.2024.39.e85. PMID: 38501182; PMCID: PMC10948255.
36. Groene EA, Mutabuzi C, Chinunje D, Shango E, Mkhosi ML, Mason SM, et al. Risk factors for infertility and barriers to treatment in Tanzania: a survey and medical records study. *Afr Health Sci.* 2023;23(4):462-471. doi: 10.4314/ahs.v23i4.50. PMID: 38974292; PMCID: PMC11225448.
37. Jimenez-Ibañez L, Conde-Gutierrez Y, Torres-Trejo JA. Hipotiroidismo asociado con infertilidad en mujeres en edad reproductiva. *Ginecol. obstet. Méx.* 2020; 88(5): 321-329. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i5.3156>.

38. Valle-Pimienta T, Lago-Díaz Y, Rosales-Álvarez G, Breña-Pérez Y, Ordaz-Díaz S, Pérez-Aguado A. Infertilidad e hipotiroidismo subclínico. *AMC*. 2020; 24(4): e7362. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552020000400008&lng=es.
39. Aghayeva S, Sonmezer M, Şükür YE, Jafarzade A. The Role of Thyroid Hormones, Vitamins, and Microelements in Female Infertility. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2023;45(11): e683-e688. doi: 10.1055/s-0043-1772478. PMID: 38029770; PMCID: PMC10686760.
40. Ortiz MI, Carrizo C, Russo Picasso MF, Otaño L, Knoblovits P. Impact of preconception thyrotrophin on obstetric outcomes in the fertile population. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2023; 70(4):262-269. doi: 10.1016/j.endien.2023.03.014. PMID: 37024331.
41. Brown EDL, Obeng-Gyasi B, Hall JE, Shekhar S. The Thyroid Hormone Axis and Female Reproduction. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(12):9815. doi: 10.3390/ijms24129815. PMID: 37372963; PMCID: PMC10298303.
42. De Geyter C, Matt L, De Geyter I, Moffat R, Meier C. In infertile women with subclinical hypothyroidism, with or without thyroid peroxidase antibodies, serum TSH during pregnancy follows preconception values and thyroid hormones remain stable. *Hum Reprod Open*. 2023;2023(4): hoad038. doi: 10.1093/hropen/hoad038. PMID: 37869413; PMCID: PMC10589916.
43. Halici M, Seker ME, Gebedek IY, Gokbak MN, Cetisli AF, Ciftci AB et al. Thyroid hormones and ovarian reserve: a comprehensive study of women seeking infertility care. *BMC Womens Health*. 2023; 23(1):570. doi: 10.1186/s12905-023-02725-1. PMID: 37925426; PMCID: PMC10625203.
44. van der Ham K, Stekelenburg KJ, Louwers YV, van Dorp W, Schreurs MWJ, van der Wal R, et al. The prevalence of thyroid dysfunction and hyperprolactinemia in women with PCOS. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14:1245106. doi: 10.3389/fendo.2023.1245106. PMID: 37854182; PMCID: PMC10579902.
45. Shi J, Wu X, Qi H, Xu X, Hong S. Application and discoveries of metabolomics and proteomics in the study of female infertility. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 14:1315099. doi: 10.3389/fendo.2023.1315099. PMID: 38274228; PMCID: PMC10810415.

46. Zhao Z, Gao Y, Pei X, Wang W, Wang R, Zhang H. Thyroid function and polycystic ovary syndrome: a Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15:1364157. doi: 10.3389/fendo.2024.1364157. PMID: 38586452; PMCID: PMC10995335.
47. Kirkegaard S, Uldall Torp NM, Andersen S, Andersen SL. Endometriosis, polycystic ovary syndrome, and the thyroid: a review. *Endocr Connect*. 2024; 13(2): e230431. doi: 10.1530/EC-23-0431. PMID: 38078917; PMCID: PMC10831546.
48. Persani L, Cangiano B, Bonomi M. The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018. *Endocr Connect*. 2019; 8(2): R44-R54. doi: 10.1530/EC-18-0515. PMID: 30645189; PMCID: PMC6373625.
49. Patil N, Rehman A, Anastasopoulou C, Jialal I. Hypothyroidism. 2024. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 30137821.
50. Cho YW, Fu Y, Huang CJ, Wu X, Ng L, Kelley KA, et al. Thyroid hormone-regulated chromatin landscape and transcriptional sensitivity of the pituitary gland. *Commun Biol*. 2023;6(1):1253. doi: 10.1038/s42003-023-05546-y. PMID: 38081939; PMCID: PMC10713718.
51. Zamwar UM, Muneshwar KN. Epidemiology, Types, Causes, Clinical Presentation, Diagnosis, and Treatment of Hypothyroidism. *Cureus*. 2023;15(9): e46241. doi: 10.7759/cureus.46241. PMID: 37908940; PMCID: PMC10613832.
52. Garmendia Madariaga A, Santos Palacios S, Guillén-Grima F, Galofré JC. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(3):923-31. doi: 10.1210/jc.2013-2409. PMID: 24423323.
53. Walker MH, Tobler KJ. Female Infertility. 2022. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32310493.
54. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2015;162(9):641-50. doi: 10.7326/M15-0483. PMID: 25798805.
55. Peyneau M, Kavian N, Chouzenoux S, Nicco C, Jeljeli M, Toullec L, et al. Role of thyroid dysimmunity and thyroid hormones in endometriosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116(24):11894-11899. doi: 10.1073/pnas.1820469116. PMID: 31142643; PMCID: PMC6575600.

56. Thoyyib M, Garg S, Gupta N, Aggarwal S, Pandit S. Study on Coagulation Factor VIII and Fibrinogen Levels in Patients with Thyroid Disorders. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018; 22(4):479-484. doi: 10.4103/ijem.IJEM_583_17. PMID: 30148093; PMCID: PMC6085976.
57. Derakhshan A, Peeters RP, Taylor PN, Bliddal S, Carty DM, Meems M, et al. Association of maternal thyroid function with birthweight: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(6):501-510. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30061-9. PMID: 32445737; PMCID: PMC8168324.
58. Alves Junior JM, Bernardo WM, Ward LS, Villagelin D. Effect of Hyperthyroidism Control During Pregnancy on Maternal and Fetal Outcome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13:800257. doi: 10.3389/fendo.2022.800257. PMID: 35813653; PMCID: PMC9263848.
59. Kaminski J, Junior CM, Pavesi H, Drobrzenski B, Amaral GMD. Effects of oral versus transdermal estradiol plus micronized progesterone on thyroid hormones, hepatic proteins, lipids, and quality of life in menopausal women with hypothyroidism: a clinical trial. *Menopause.* 2021; 28(9):1044-1052. doi: 10.1097/GME.0000000000001811. PMID: 34183565.
60. Hasegawa Y, Kitahara Y, Osuka S, Tsukui Y, Kobayashi M, Iwase A. Effect of hypothyroidism and thyroid autoimmunity on the ovarian reserve: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Med Biol.* 2021 Dec 7;21(1): e12427. doi: 10.1002/rmb2.12427. PMID: 34934402; PMCID: PMC8656199.
61. Chen CW, Huang YL, Tzeng CR, Huang RL, Chen CH. Idiopathic Low Ovarian Reserve Is Associated with More Frequent Positive Thyroid Peroxidase Antibodies. *Thyroid.* 2017; 27(9):1194-1200. doi: 10.1089/thy.2017.0139. PMID: 28810821.
62. Seungdamrong A, Steiner AZ, Gracia CR, Legro RS, Diamond MP, Coutifaris C, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. Preconceptional antithyroid peroxidase antibodies, but not thyroid-stimulating hormone, are associated with decreased live birth rates in infertile women. *Fertil Steril.* 2017; S0015-0282(17)31748-X. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.08.026. PMID: 29102040; PMCID: PMC8129952.

63. d'Assunção VRN, Montagna E, d'Assunção LEN, Caldas MMP, Christofolini DM, Barbosa CP, et al. Effect of thyroid function on assisted reproduction outcomes in euthyroid infertile women: A single center retrospective data analysis and a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:1023635. doi: 10.3389/fendo.2022.1023635. PMID: 36299456; PMCID: PMC9589421.
64. Manterola C, Quiroz G, Salazar P, García N. Metodología de los tipos y diseños de estudio más frecuentemente utilizados en investigación clínica. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2019; 30(1): 36-49. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.11.005>.
65. Fernandez-Matias R. El Cálculo del Tamaño Muestral en Ciencias de la Salud: Recomendaciones y Guía Práctica. *MOVE*. 2023;5(1):481-503. Disponible en: <https://publicaciones.lasallecampus.es/index.php/MOVE/article/view/915>
66. Asamblea Nacional del Ecuador. Ley Orgánica de Protección de Datos Personales. 2021. Disponible en: <https://www.telecomunicaciones.gob.ec/wp-content/uploads/2021/06/Ley-Organica-de-Datos-Personales.pdf>
67. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Manual: Gestión interna de los residuos y desechos generados en los establecimientos de salud. Quito. 2019. Disponible en: <https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/AC00036-2019.pdf>
68. Ojha PR, Kumar A, Kumar R. Pooled prevalence of hypothyroidism among Indian females with infertility: A systematic review & meta-analysis. *Indian J Med Res*. 2024;159(6):627-636. doi: 10.25259/IJMR_987_23. PMID: 39382471; PMCID: PMC11463871.
69. Mansuri T, Jadeja SHD, Singh M, Begum R, Robin P. Phosphodiesterase 8B Polymorphism rs4704397 Is Associated with Infertility in Subclinical Hypothyroid Females: A Case-Control Study. *Int J Fertil Steril*. 2020; 14(2):122-128. doi: 10.22074/ijfs.2020.6015. PMID: 32681624; PMCID: PMC7382679.
70. Akande AA, Isah IA, Aliyu IS, Adesiyun AG. Thyroid dysfunction in women of reproductive age: Laboratory protocol for infertility evaluation. *Ann Ib Postgrad Med*. 2022; 20(1):53-57. PMID: 37006645; PMCID: PMC10061663.
71. Lugo Montoya SF, García Pérez L, Domínguez Morales E, Martínez Hernández CM. Prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres con infertilidad en un hospital de tercer nivel. *Horizonte Sanitario*. 2019; 18(3): 319-324. <https://doi.org/10.19136/hs.a18n3.2961>.

72. Valle-Pimienta T, Lago-Díaz Y, Rosales-Álvarez G, Breña-Pérez Y, Ordaz-Díaz S, Pérez-Aguado A. Infertilidad e hipotiroidismo subclínico. *Arch Med Camagüey*. 2020; 24 (4). Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/7362>
73. Jagun OE, Andu BA, Olawale OO. Subclinical hypothyroidism among infertile women at a tertiary hospital in South-West Nigeria. *Afr Health Sci*. 2022; 22(2):444-450. doi: 10.4314/ahs.v22i2.51. PMID: 36407388; PMCID: PMC9652658.
74. Jalili M, Azizi R, Aflatoonian A, Ghadiri-Anari A. The association of higher thyroid stimulating hormone levels in the normal range with unexplained infertility: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed*. 2024; 22(5):357-362. doi: 10.18502/ijrm.v22i5.16434. PMID: 39091424; PMCID: PMC11290196.
75. Silvestris E, Lovero D, Palmirotta R. Nutrition and Female Fertility: An Interdependent Correlation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10:346. doi: 10.3389/fendo.2019.00346. PMID: 31231310; PMCID: PMC6568019.
76. Aliu-Ayo HI, Adesina KT, Jimoh AAG, Ikwuka AO, Udeh FC, Biliaminu SA, et al. Serum Levels of Thyroid Hormones in Infertile and Fertile Women Attending a Tertiary Care Hospital in North-Central Nigeria: A Comparative Reproductive Medicine Study. *Am J Med Sci Innov*. 2023; 2(2), 141–152. <https://doi.org/10.54536/ajmsi.v2i2.2044>.
77. Hazarika S, Dasari P, Chanu SM, Basu S. Factors Associated with Poor Ovarian Reserve in Young Infertile Women: A Hospital-based Cohort Study. *J Hum Reprod Sci*. 2023;16(2):140-147. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_28_23. PMID: 37547093; PMCID: PMC10404012.
78. Palomba S, Colombo C, Busnelli A, Caserta D, Vitale G. Polycystic ovary syndrome and thyroid disorder: a comprehensive narrative review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14:1251866. doi: 10.3389/fendo.2023.1251866. PMID: 37635968; PMCID: PMC10453810.
79. Nasir S, Ziaullah S, Alam S, Khan MM. Morphological spectrum of endometrium with thyroid hormone profile in infertile female population of Khyber Pakhtunkhwa province of Pakistan. *Pak J Med Sci*. 2020; 36(5):904-908. doi: 10.12669/pjms.36.5.1791. PMID: 32704261; PMCID: PMC7372647.

80. Fariha Hussain S, Aftab S, Aziz M, Bano Z, Memon E, Naqvi S. Subclinical hypothyroidism in infertile women. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. 2023; 30(17): 2071-2076. <https://doi.org/10.53555/jptcp.v30i17.2881>
81. 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. doi: 10.3389/fendo.2022.768363. PMID: 35721757; PMCID: PMC9204244.
82. Modi M, Garg P. Relationship between thyroid-stimulating hormone levels and the severity of vitamin D deficiency by age group. *Clin Exp Reprod Med*. 2024. doi: 10.5653/cerm.2023.06779. PMID: 39301768.

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).