



Hipotiroidismo asociado con infertilidad en mujeres en edad reproductiva

Hypothyroidism associated with infertility in women in reproductive age.

Linda Carmín Jiménez-Ibáñez,¹ Yazmín del Socorro Conde-Gutiérrez,² Juan Antonio Torres-Trejo¹

Resumen

OBJETIVO: Revisar la bibliografía más reciente para valorar y sintetizar los aspectos más importantes relacionados con las repercusiones del hipotiroidismo y su asociación con infertilidad en la mujer en edad reproductiva.

METODOLOGÍA: Estudio de investigación documental consistente en la búsqueda en las bases electrónicas de PubMed y Google Scholar (1993-2018) con las palabras clave: hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo, disfunción tiroidea, hipofunción tiroidea, enfermedad de tiroides subclínica, pérdida de embarazo, aborto y embarazo; escritos en español e inglés y estudios retrospectivos publicados en libros de texto.

RESULTADOS: Se incluyeron 39 documentos y se seleccionaron los de mayor relevancia científica y epidemiológica. El hipotiroidismo afecta a las mujeres en edad reproductiva con prevalencia de 0.4-0.5% para el evidente y 2-8% para el subclínico, este último puede resultar en infertilidad femenina y pobres desenlaces reproductivos.

CONCLUSIÓN: El hipotiroidismo es una enfermedad que afecta más a las mujeres que a los hombres, con mayor incidencia en la etapa fértil. El diagnóstico y tratamiento oportuno mejoran el pronóstico de la fertilidad, embarazo y vida del recién nacido.

PALABRAS CLAVE: Hipotiroidismo; infertilidad femenina; fertilidad; aborto espontáneo; enfermedad tiroidea; embarazo.

Abstract

OBJECTIVE: To review the most recent bibliography to assess and synthesize the most important aspects in relation to the repercussions of hypothyroidism and its association with infertility in women of reproductive age.

METHODOLOGY: Documentary research study carried out based on the search in PubMed and Google Scholar; from the years 1993 to 2018 with the keywords: sub-clinical hypothyroidism, hypothyroidism, thyroid dysfunction, thyroid hypofunction, subclinical thyroid disease, pregnancy loss, abortion and pregnancy in Spanish and English and retrospective study in textbooks.

RESULTS: 39 documents were included, selecting the ones with the highest scientific and epidemiological relevance. Hypothyroidism affects women of reproductive age with a prevalence of 0.4-0.5% for the obvious and 2-8% for the subclinical, the latter can result in female infertility and poor reproductive results.

CONCLUSION: Hypothyroidism is a pathology that affects women, with a higher incidence in the fertile stage. A timely diagnosis and treatment improve the prognosis of fertility, pregnancy and life of the newborn.

KEYWORDS: Hypothyroidism; Infertility Female; Fertility; Abortion Spontaneous; Thyroid disease; Pregnancy.

¹ Adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia.

² Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez,
Villahermosa, Tabasco.

Recibido: abril 2019

Aceptado: diciembre 2019

Correspondencia

Linda Carmín Jiménez Ibáñez
linda.iba90@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Jiménez-Ibáñez LC, Conde-Gutiérrez YS, Torres-Trejo JA. Hipotiroidismo asociado con infertilidad en mujeres en edad reproductiva. Ginecol Obstet Mex. 2020 mayo;88(5):321-329.
<https://doi.org/10.24245/gom.v88i5.3156>

ANTECEDENTES

Los cambios fisiológicos naturales que ocurren en diferentes etapas de la vida de la mujer repercuten en el funcionamiento de la glándula tiroides y pueden originar, eventualmente, algún padecimiento.¹ Los datos de la OMS señalan que las mujeres en etapa reproductiva se encuentran en los límites de edad entre 15-44 años.² A lo largo de la historia se ha estudiado que al aumentar la edad de la mujer disminuye su fertilidad.

La declinación de la fertilidad femenina comienza a los 30 años y se hace más pronunciada a los 40. La posibilidad de embarazo a esta edad es de 50% en comparación con las mujeres más jóvenes, mientras que la incidencia de abortos espontáneos se duplica o triplica.³

Las hormonas tiroideas tienen múltiples funciones en todas las células del cuerpo humano: aumentan la tasa metabólica, la síntesis de proteínas, regulan el crecimiento de los huesos largos y la maduración neural. Las hormonas son esenciales para el óptimo desarrollo y diferenciación de las células. Por lo que hace a la reproducción, la falla de estas hormonas puede afectar casi todas las fases de este proceso desde los ciclos ovulatorios, foliculogénesis e implantación embrionaria.

La Sociedad Española de Fertilidad, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología y la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción definen a la infertilidad como el hecho de no conseguir el embarazo después de un año de relaciones sexuales sin usar métodos anticonceptivos.⁴ La mayor parte de los estudios efectuados en países industrializados indican que 15% de todas las parejas experimentan infertilidad primaria o secundaria en algún momento de su vida reproductiva.⁵

La evidencia demuestra que el hipotiroidismo tiene efecto en la fertilidad. La afecta directamente, pues produce disfunción ovárica y alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. La prevalencia de la enfermedad evidente es de aproximadamente 0.4 a 0.5%, mientras que el hipotiroidismo subclínico varía entre 2-4%.⁶

El objetivo de este estudio fue: revisar la bibliografía más reciente para valorar y sintetizar los aspectos más importantes relacionados con las repercusiones del hipotiroidismo y su asociación con infertilidad en la mujer en edad reproductiva.

METODOLOGÍA

Estudio de investigación documental consistente en la búsqueda en bases de datos electrónicas en PubMed y Google Scholar; de los años 1993 a 2018 con las palabras clave: hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo, disfunción tiroidea, hipofunción tiroidea, enfermedad de tiroides subclínica, disfunción tiroidea, pérdida de embarazo, aborto y embarazo; escritos en español e inglés y estudios retrospectivos publicados en libros de texto.

RESULTADOS

Se encontraron 55 artículos pero solo se seleccionaron 39 que cumplieron con los criterios de inclusión: se referían al hipotiroidismo y su asociación con infertilidad en la mujer en edad reproductiva. Esos estudios eran de tipo observacional, serie de casos, casos y controles, guías de práctica clínica y revisiones bibliográficas.

FISIOLOGÍA DE LA TIROIDES

Desde el punto de vista embriológico, la glándula tiroidea fetal es la primera glándula en formarse. Su desarrollo se inicia a partir del día 24, posterior a la fecundación, como una proliferación epitelial en el suelo de la farin-



ge, en un punto que más adelante indicará el agujero ciego.⁷ La producción de hormonas tiroideas fetales, como la hormona liberadora de tirotropina (TRH) y la tirotropina (TSH), se encuentran desde las semanas 8-10 del embarazo.⁸

La síntesis y secreción de hormonas tiroideas la controla la tirotropina hipofisaria (TSH), y se regula por retroalimentación mediante la concentración de hormonas tiroideas. La tiroides está constituida por un tejido multifolicular en cuyo interior se sintetizan dos hormonas, una con tres yodos: triyodotironina (T3) y la otra con cuatro: tiroxina (T4); pasan a la circulación para llevar a cabo su efecto biológico, prácticamente en todos los tejidos del organismo.¹

HIPOTIROIDISMO

La Sociedad Americana de Tiroides define al hipotiroidismo como una glándula hipoactiva. Esto significa que la glándula no es capaz de producir suficiente hormona tiroidea para mantener el cuerpo funcionando de manera normal. Se ha determinado que el factor autoinmunitario es la causa principal de la alteración, y la enfermedad es la tiroiditis de Hashimoto; sin embargo, también existen otras causas, como la escisión quirúrgica, la ablación radioactiva y los tumores.⁶

Con base en los reportes epidemiológicos, un tercio de la población mundial vive en áreas con deficiencia de yodo, tema de gran importancia por las consecuencias devastadoras en el desarrollo neurológico de los fetos y los niños, que son claramente reconocidos.⁹

Esta enfermedad, como se menciona en múltiples textos, tiene una incidencia por género 10 veces mayor en mujeres que en varones y se asocia, comúnmente, con enfermedades inmunológicas. Aparece debido a una alteración en la

síntesis de hormonas tiroideas, por la apoptosis (destrucción celular programada) de las células tiroideas producida por un trastorno inmunitario, con infiltración linfocitaria de la tiroides, anticuerpos antitiroides circulantes (anti-TPO en 90-95%) y antitiroglobulina (20-50%) y, frecuentemente, se asocia con otras enfermedades autoinmunitarias.^{10,11}

COMPLICACIONES CLÍNICAS

Aparato reproductor

Los datos epidemiológicos muestran una tendencia de la mujer a padecer enfermedades endocrinas. En lo que corresponde a hipotiroidismo, la disfunción de esta hormona afecta el crecimiento y maduración folicular.

El hipotiroidismo se asocia con alteraciones menstruales, anovulación y esterilidad. Interfiere con la secreción normal de gonadotropinas y afecta la conversión de estrógenos precursores a estrógenos, lo que resulta en alteración de la secreción de la hormona folículoestimulante y la hormona luteinizante. También se observan efectos directos de la hormona tiroidea en la esteroidogénesis ovárica.¹²

El sistema reproductor requiere una cantidad normal de hormona tiroidea para que funcione adecuadamente. Las mujeres con hipotiroidismo, a menudo, padecen trastornos menstruales (menometrorragia y oligomenorrea) que se relacionan con esterilidad; en las mujeres que consiguen embarazarse, la hormona tiroidea es aún más importante, no sólo para el desarrollo fetal sino también para el mantenimiento del embarazo, porque se asocia con un alto índice de abortos espontáneos.¹³

El aumento de las concentraciones de TSH influye en las de la hormona antimülleriana, esta hormona la producen pequeños folículos prima-

rios y antrales en crecimiento (reserva funcional ovárica). Por lo tanto, si la hormona tiroidea afecta el crecimiento folicular y su desarrollo, la consecuencia será la baja reserva ovárica. Esto se refleja en infertilidad en la mujer en etapa reproductiva.¹⁴

Los anticuerpos antitiroideos en el fluido folicular del ovario en mujeres, como la peroxidasa o tiroglobulina, tienen un efecto directo en el tejido ovárico; esto se debe a que estas células pasan por la barrera de sangre folicular y dan lugar a un entorno citotóxico que daña la maduración del ovocito.¹⁵

Fertilidad

La fecundidad seguida del embarazo es el proceso fundamental para mantener la vida y requiere una estrecha interacción entre el funcionamiento normal y la adaptación de los sistemas inmunitario y endocrino. Además de los estrógenos y la progesterona, necesarios para la receptividad uterina, la maduración de los ovocitos exige concentraciones normales de hormona tiroidea. La infertilidad y el deterioro reproductivo pueden, por lo tanto, estar relacionados con anomalías en el sistema endocrino o inmunitario, o ambos.¹⁶

Estos sistemas, también, están directamente vinculados con la glándula tiroides porque la autoinmunidad tiroidea es la causa más frecuente de hipotiroidismo en mujeres en edad reproductiva.¹⁷

El hipotiroidismo se asocia, frecuentemente, con irregularidades menstruales. Krassas y sus colaboradores mostraron que la prevalencia de oligomenorrea fue de 23% entre mujeres hipotiroides, en comparación con 8% en controles eutiroideos.¹⁸ La gravedad de las anomalías menstruales se asoció con la elevación de las concentraciones séricas de hormona estimulante

de la tiroides (TSH).¹⁸ Esta enfermedad también se asocia con menorragia debido a la producción alterada de factores de coagulación, como la disminución de las concentraciones de factores VII, VIII, IX y XI.¹⁹

El hipotiroidismo severo conduce a la disfunción ovulatoria, debido a numerosas interacciones de hormonas tiroideas con el sistema reproductor femenino. Los receptores de estas hormonas se han descrito en los ovocitos humanos, donde se sinergizan con el receptor de la hormona luteinizante-gonadotropina coriónica humana, mediado por la hormona estimulante del folículo, para ejercer efectos estimuladores directos en la función de las células de la granulosa y en la diferenciación trofoblástica.²⁰

Cramer y sus coautores demostraron que las concentraciones de TSH en suero son un predictor significativo del fracaso de la fertilización in vitro en mujeres con infertilidad. Esto porque las concentraciones de TSH elevadas producen ovocitos que no logran la fertilización.²¹ Por lo tanto, en toda paciente en protocolo de infertilidad, pérdida gestacional recurrente y alteraciones menstruales deben descartarse de manera intencionada las alteraciones en la función tiroidea.

Implantación y embarazo

La implantación y el desarrollo del embrión son etapas muy importantes que implican la interacción entre múltiples sistemas: el blastocito y el útero, que es el receptor de la fecundación y el reservorio de la gestación. La ventana de implantación, con una duración de 4 días, es un periodo crítico en la gestación.

Varios estudios mencionan que la hormona tiroidea (TH) es un factor decisivo en la regulación de muchos procesos biológicos: crecimiento, diferenciación, metabolismo, desarrollo embrionario y reproducción femenina. Los trastornos en las



concentraciones de TH se asocian con foliculogénesis alterada, menor tasa de fertilización y calidad embrionaria reducida, y en casos severos conducen a insuficiencia ovárica.²²

Los datos de la bibliografía respaldan la hipótesis de que las hormonas tiroideas (T4 y T3) juegan un papel importante durante la implantación y las primeras etapas del desarrollo embrionario. La implantación exitosa es el resultado de la interacción del blastocito y el útero receptivo. Los estudios de distribución del espacio temporal de los receptores nucleares de la hormona tiroidea (TR), que actúan como factores de transcripción dependientes de ligandos, y los receptores TSH acoplados a la proteína G (TSHR), han demostrado su amplia expresión en la unidad feto materna durante la ventana de implantación, lo que sugiere una acción local de la TH y TSH en el endometrio y en el embrión.²³

Si hay disfunción tiroidea no se alcanza el requerimiento que debe cumplir esa hormona para continuar con el proceso de implantación. Aumenta el requerimiento de yodo, incluso a 250-1100 mcg/día, que en caso de una deficiencia disminuye la formación de esa hormona.²⁴

La glándula tiroidea fetal inicia su desarrollo entre las semanas 10 y 12 de la gestación, pero no es sino hasta la semana 20 que da comienzo su actividad. Debido a ello la función tiroidea en el feto durante el primer trimestre depende, en su totalidad, del paso transplacentario de hormonas tiroideas maternas.^{25,26} La importancia de un adecuado y regulado paso transplacentario de estas hormonas radica en que de estas depende el adecuado desarrollo neurológico fetal.²⁶

Es importante tener en cuenta cualquier anormalidad en el patrón de desarrollo fetal durante la gestación para así iniciar el tratamiento adecuado y prevenir complicaciones irreversibles.

Diagnóstico

El hipotiroidismo es más frecuente en la mujer, afecta a 2% de las adultas. Sin embargo, el inicio de esta enfermedad se asocia, con frecuencia, con el embarazo y el periodo postparto, etapas donde la mujer es propensa a padecer esta enfermedad.

Lo común es que se manifieste de forma insidiosa y con síntomas inespecíficos, que dependen del tiempo de evolución de la enfermedad, edad, velocidad de inicio y su causa. Los síntomas más comunes son: intolerancia al frío, astenia, anorexia, aumento de peso, somnolencia, pérdida de memoria, cambios en la personalidad, disminución en la audición y sentido del gusto, depresión, ataxia, debilidad, dolor articular, calambres, náuseas, estreñimiento, disminución de tolerancia al ejercicio físico, reducción de la libido, disminución de la fertilidad, alteraciones menstruales, piel áspera y fría, cara hinchada y blanda, caída de vello y cabello. Los signos más comunes son: hipotermia, somnolencia, bradicardia, bradilitalia, bradipsiquia, disminución en la audición y sentido del gusto, depresión, ataxia e hiporreflexia, rigidez articular, síndrome del túnel del carpo, macroglosia, voz grave, derrame pericárdico o pleural, palidez de tegumentos, alopecia de la ceja, edema periorbitario, cara y dorso de manos y tobillos, y uñas estriadas.²⁷

La revisión física debe incluir la palpación de la glándula tiroideas y en las pacientes con crecimiento tiroideo debe solicitarse el perfil tiroideo (TSH y T4L), aun cuando se encuentren asintomáticas.²⁸

El diagnóstico de hipotiroidismo (primario, secundario, evidente o subclínico) requiere la determinación de TSH y T4L. La confirmación se hace con una cuantificación de TSH (el valor normal es de 4.5 mUI/L) mayor de 10 mUI/mL y T4L menor de 0.9 ng/dL para el hipotiroidismo

primario. Las concentraciones de TSH menores de 1 UI/mL y T4L menor de 0.9 ng/dL confirman el diagnóstico de hipotiroidismo secundario, lo que amerita el envío al endocrinólogo para identificar la deficiencia de otras hormonas: luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH), adrenocorticotropa (ACTH) y del crecimiento (GH).²⁹

En el caso del hipotiroidismo subclínico el diagnóstico se establece con TSH entre 4.5 y 10 mUI/L y T4L normal (0.9 a 1.9 ng/dL); puede complementarse con determinación de anticuerpos contra la peroxidasa tiroidea (AcTPO).³⁰

En la mujer embarazada se considera hipotiroidismo con TSH mayor de 10 mUI/L, independientemente de las concentraciones de T4L. El hipotiroidismo subclínico se determina con concentraciones de TSH mayores de 2.5 mUI/L con existencia o no de AcTPO positivos.³¹

La identificación de esta enfermedad en la mujer en edad fértil puede contribuir a resolver casos de infertilidad o de abortos repetidos. En las embarazadas, la detección es muy importante por las complicaciones que puede ocasionar: hipertensión arterial y probabilidad de preeclampsia y eclampsia; y por los efectos en el feto: muerte, defectos en su desarrollo, bajo peso al nacer y otros.³¹

Tratamiento

La finalidad del correcto establecimiento del diagnóstico es determinar si se requiere tratamiento o no. En personas con TSH superior a 10 mUI/L está indicado el inicio de tratamiento, independientemente de los valores de T4L.²⁹ Ante concentraciones de TSH superiores a las establecidas para normalidad y concentraciones bajas de T4 libre debe iniciarse el tratamiento por hipotiroidismo manifiesto:³² 1.6 a 1.8 µg/

kg/ día de tiroxina o 25 µg diarios durante dos semanas, con reevaluación para incremento de dosis cada dos a cuatro semanas hasta llegar a eutiroidismo clínico y bioquímico. Será necesario repetir pruebas de función tiroidea 8 a 12 semanas después de iniciado el tratamiento hasta alcanzar la meta y, en pacientes con TSH en meta (concentración normal) revalorar en 4 a 6 meses y, después, cada año.^{33,34} El objetivo será mantener concentraciones de TSH entre 0.5 y 4.5 mUI/mL.³⁰

Las pacientes con hipotiroidismo subclínico tienen comportamiento clínico variable que va desde asintomático a síntomas leves inespecíficos. Las consecuencias son variables y pueden depender de la duración y el grado de elevación de la TSH.³⁵

Se recomienda iniciar el tratamiento con levotiroxina en hipotiroidismo subclínico en el caso de: pacientes con síntomas, con factores de riesgo cardiovascular, embarazo, con bocio y anti-TPO positivos, infertilidad.³⁰ La dosis inicial será de 1.1-1.2 mcg/kg/día.³⁶

Tratamiento y seguimiento en la paciente embarazada

La terapia de reemplazo hormonal es segura durante el embarazo siempre y cuando haya vigilancia estrecha. Se recomienda iniciar el tratamiento con levotiroxina en hipotiroidismo clínico y embarazo con concentraciones de TSH mayores o iguales a 2.5 mUI/L con T4L disminuida, mayor o igual a 10.0 mUI/L, independientemente de las concentraciones de T4L y las pacientes con hipotiroidismo subclínico con anti-TPO positivos.³⁷ La dosis inicial recomendada es de 1.2 mcg/kg/día.³⁸

Las metas de tratamiento recomendadas se fundamentan en las concentraciones de TSH durante el embarazo y cambian según el trimestre: en el



primero: 0.1-2.5 mUI/L, en el segundo: 0.2-3.0 mUI/L y en el tercero: 0.3-3.0 mUI/L. Posterior a la terminación del embarazo debe practicarse una determinación de TSH a las 6 semanas.³⁷ En caso de cursar con hipotiroidismo subclínico deben reevaluarse a los 6 y 12 meses después del parto, para asegurar los requerimientos de levotiroxina.

En las mujeres con hipotiroidismo que desean embarazarse se recomienda mantener una TSH menor a 2.5 mUI/L.³⁸ En las que cursan con hipotiroidismo preexistente y que se embarazan se recomienda aumentar la dosis de levotiroxina en 25 a 30% al momento de la evaluación prenatal.³⁷

Repercusiones materno-fetales

Cerca de 70% de las mujeres con hipotiroidismo no tratado tienen ciclos anovulatorios y, consecuentemente, reducción de la fertilidad. El hipotiroidismo manifiesto se ha asociado con incremento del riesgo gestacional con el consiguiente incremento de la morbilidad y mortalidad perinatal: pérdida fetal (20%), alteraciones estructurales (20%), preeclampsia (44%), anemia (33%), desprendimiento de placenta (20%), hemorragia posparto (20%) y bajo peso al nacer (30%).³⁹

Además, se ha descrito una estrecha relación entre el hipotiroidismo no controlado y las alteraciones en el neurodesarrollo fetal. Hay mayor riesgo de alteración del desarrollo neurológico y puntuaciones más bajas en las pruebas de inteligencia infantiles. Todos estos efectos adversos graves parecen desaparecer o, en todo caso, disminuir si se lleva a cabo un buen control y tratamiento de la enfermedad, sobre todo si se inician a partir del primer trimestre. Por esto se recomienda identificar a la paciente hipotiroida en la primera visita obstétrica.³⁹

La mayor parte de las sociedades científicas recomiendan el cribado universal de disfunción tiroidea en el primer trimestre del embarazo. Esta recomendación se sustenta en la mejoría de los desenlaces materno-fetales y de coeficiente intelectual de los niños de madres con hipotiroidismo franco que reciben tratamiento sustitutivo con levotiroxina durante el embarazo.³⁹

CONCLUSIONES

El hipotiroidismo es una enfermedad que afecta más a las mujeres que a los hombres, con mayor incidencia durante los años fértiles. El diagnóstico tardío puede dar lugar a múltiples complicaciones en el deseo de fertilidad y en los desenlaces obstétricos y neonatales.

Uno de los mayores avances terapéuticos al inicio del siglo XX fue la indicación de la levotiroxina, que cambió de manera muy importante el pronóstico del hipotiroidismo, de un padecimiento con alta morbilidad a uno que puede controlarse con tratamiento efectivo y seguro. Por lo tanto, el médico general que atiende pacientes embarazadas, o el especialista, deben estar informados de esta enfermedad porque es frecuente que las pacientes acudan a consulta y no se integren ni el diagnóstico ni el tratamiento oportuno.

Recomendaciones

1. En la consulta deben identificarse las pacientes con factores de riesgo para no omitir diagnósticos porque no existe un consenso en relación con el tamizaje universal.
2. El medicamento de elección es la levotiroxina (L-T4).
3. El tratamiento se inicia luego de establecer el diagnóstico de hipotiroidismo, con o sin síntomas.

4. El hipotiroidismo subclínico debe tratarse cuando la TSH es mayor a 10 U/L, anticuerpos positivos o factor de riesgo cardiovascular.
5. Hipotiroidismo e infertilidad: concentraciones de TSH mayores de 2.5 U/L y anticuerpos antitiroideos positivos.
6. Embarazo e infertilidad: no hay consenso en relación con un tamizaje universal. Deben alcanzarse las metas en cada trimestre del embarazo.
7. El diagnóstico y tratamiento oportunos mejoran el pronóstico materno-fetal.

REFERENCIAS

1. Zárate A, et al. Enfermedad tiroidea: un tema de revisión constante por el ginecólogo, por su frecuencia en las mujeres. *Ginecol Obstet Mex* 2009;78(1):96-102.
2. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo. 2018 https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49550/9789275320334_spa.pdf?ua=1
3. Brugo-Olmedo S, et al. Definición y causas de la infertilidad. *Rev. Colomb. Obstet. Ginecol.* 2003;54(4):227-48.
4. Remohí J, et al. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana. Aspectos clínicos. México: Editorial Médica Panamericana, 2018 (1): 5-14.
5. Vite Vargas J, et al. Análisis epidemiológico de la infertilidad en una población mexicana. *Ginecol Obstet Mex* 2005; 73: 360-4.
6. Mateo-Sáñez HA, et al. Hipotiroidismo e infertilidad femenina. *Rev Mex Reprod* 2012; 5 (1): 3-6.
7. Sadler OW. Embriología médica. Filadelfia: Wolters Kluwer, 2012; 12 (17): 274.
8. Gratacós E, et al. Medicina Fetal. Barcelona: Editorial Médica Panamericana, 2007; 12 (11): 587.
9. Poppe K, et al. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4 (7): 394-405. doi: 10.1038/ncpendmet0846
10. Gómez-Meléndez GA, et al. Hipotiroidismo. *Med Int Mex* 2010; 26 (5): 462-471.
11. McGrogan A, et al. The incidence of autoimmune thyroid disease: a systematic review of the literature. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 ;69(5):687-96. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03338.x
12. Cooper DS, et al. The thyroid gland. In: Gardner DG, Shoback D, editors. *Greenspan's basic and clinical endocrinology*. 8va.ed. New York: McGraw-Hill Companies, 2007;244.
13. Inzucchi SE, et al. Glándula tiroideas y reproducción. En: Yen SSC, Jaffe Rb, Barbieri RL, editores. *Endocrinología de la reproducción: fisiología, fisiopatología y manejo clínico*. 4a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2001; 440-64.
14. Weghofer A, et al. What affects functional ovarian reserve, thyroid function or thyroid autoimmunity? *Reprod Biol Endocrinol*. 2016; 14: 26. doi 10.1186/s12958-016-0162-0
15. Korevaar, Tim, et al. The association of thyroid function and autoimmunity with ovarian reserve in women seeking infertility care. *Thyroid*. 2018; 28 (10): 1349-58. doi: 10.1089/thy.2017.0582
16. Poppe K, et al. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008; 4 (7): 394-405. doi: 10.1038/ncpendmet0846
17. Hollowell JG, et al. Serum TSH, T₄, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (2): 489-99. doi:10.1210/jcem.87.2.8182.
18. Krassas GE, et al. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50 (5): 655-9. doi:10.1046/j.1365-2265.1999.00719.x
19. Ansell JE. The Blood in Hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, editors, *Werner and Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996(a): 821-25. [Google Scholar].
20. Wakim AN, et al. Thyroid hormones in human follicular fluid and thyroid hormone receptors in human granulosa cells. *Fertil Steril*. 1993; 59 (6): 1187-90. doi:10.1016/s0015-0282(16)55974-3
21. Cramer DW, et al. Serum prolactin and TSH in an in vitro population: is there a link between fertilization and thyroid function? *J Assist Reprod Genet*. 2003; 20 (6): 210-5. doi:10.1023/a:1024151210536
22. Meng L, et al. Dietary-Induced Chronic Hypothyroidism Negatively Affects Rat Follicular Development and Ovulation Rate and Is Associated with Oxidative Stress1. *Biol Reprod*. 2016; 94 (4): 90. doi: 10.1095/biolreprod.115.136515
23. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Subclinical hypothyroidism in the infertile female population: a guideline. *Fertil Steril*. 2015; 104 (3): 545-53. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.028
24. Rodríguez ND, et al. Yodo y gestación. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2016; 7 Weetman AP. Thyroid function effects on mother and baby unraveled. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 6; 8 (2): 69-70. doi: 10.1038/nrendo.2011.217
25. Weetman AP . Thyroid disease in pregnancy in 2011: Thyroid function--effects on mother and baby unraveled.



- Nat Rev Endocrinol. 2011; 8 (2): 69-70. doi: 10.1038/nrendo.2011.217
26. Luton D, et al. Management of Graves' Disease during Pregnancy: The Key Role of Fetal Thyroid Gland Monitoring. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90 (11): 6093-98. doi: 10.1210/jc.2004-2555
 27. Pérez-Unanua MP, et al. Manejo de la patología tiroidea en atención primaria I. Cribado de patología tiroidea. Hipotiroidismo. SEMERGEN 2008; 34 (9): 450-54. doi. org/10.1016/S1138-3593(08)75204-3
 28. American Thyroid Association. Hipotiroidismo; 2017. <http://www.thyroid.org/wpcontent/uploads/patients/brochures/espanol/hipotiroidismo.pdf>.
 29. UK Guidelines for the Use of Thyroid Function Test. United Kingdom; 2006. Disponible en <http://www.acb.org.uk/docs/TFTguidelinefinal.pdf>.
 30. Biondi B, et al. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29 (1): 76-131. doi:10.1210/er.2006-0043
 31. Stagnaro-Green A, et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Thyroid. 2011; 21 (10): 1081-125. doi: 10.1089/thy.2011.0087
 32. Fatourechi V. Subclinical hypothyroidism: an update for primary care physicians. Mayo Clin Proc. 2009; 84 (1): 65-71. doi: 10.1016/S0025-6196(11)60809-4
 33. Baskin HJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) medical guidelines for clinical practice for the evaluation and treatment of hyperthyroidism and hypothyroidism. Endocr Pract 2002; 8 (6):457-69.
 34. Okosieme O, et al. Management of primary hypothyroidism: statement by the British Thyroid Association Executive Committee. Clin Endocrinol (Oxf). 2016; 84 (6): 799-808. doi: 10.1111/cen.12824
 35. Pearce S, et al. 2013 ETA Guideline: Management of Sub-clinical Hypothyroidism. Eur Thyroid J. 2013 Dec; 2 (4): 215-28. doi: 10.1159/000356507
 36. Brenta G, et al. Task Force on Hypothyroidism of the Latin American Thyroid Society (LATS). Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2013; 57 (4): 265-91. doi:10.1590/s0004-27302013000400003
 37. Stagnaro-Green A, et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. Thyroid. 2011; 21 (10): 1081-125. doi: 10.1089/thy.2011.0087
 38. Lazarus J, et al. European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. B. Eur Thyroid J. 2014; 3 (2): 76-94. doi: 10.1159/000362597
 39. Protocols Medicina Materno-fetal Hospital Clínic-Hospital Sant Joan De Déu-Universitat De Barcelona 2017. https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetricia/tiroides_y_embarazo.pdf

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res 2017;25(11):239-42. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogbf.2015.04.015>