

Mecanismos fisiopatológicos del hipotiroidismo en la infertilidad femenina

Josefina Sofía San Martín¹, Francia Loreto Martínez¹.

Physiopathological mechanisms of hypothyroidism on feminine infertility

Resumen: *Introducción y objetivo:* El hipotiroidismo es una condición frecuente en mujeres en Chile. Existe evidencia contundente de una fuerte asociación entre esta patología e infertilidad femenina. El objetivo de esta revisión es resumir los principales mecanismos fisiopatológicos descritos en la literatura que explicarían la infertilidad femenina en mujeres hipotiroideas. *Métodos:* Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica por medio PubMed con los términos: hipotiroidismo, infertilidad y fisiopatología. De todos los artículos se seleccionaron únicamente los correspondientes a población femenina. Incluimos tanto hipotiroidismo clínico como subclínico, y mujeres eutiroideas con anti-TPO (+). *Resultados:* Clasificamos la literatura disponible en tres grupos de mecanismo fisiopatológicos. En primer lugar, la deficiencia de hormonas tiroideas T3 y T4 producirían alteraciones en la foliculogénesis, ovulación, implantación y placentación. En segundo lugar, la hiperprolactinemia secundaria al hipotiroidismo llevaría a un hipogonadismo hipogonadotrópico e insuficiencia en la fase lútea. En tercer lugar, los anticuerpos anti-TPO, independientemente de los niveles de hormonas tiroideas, podrían tener una reacción cruzada con proteínas presentes en el útero, afectando el proceso de implantación. *Conclusiones:* El hipotiroidismo produce infertilidad femenina por variados mecanismos fisiopatológicos. Dada la variabilidad de estos, existe un mayor espectro de aproximaciones terapéuticas para tratar mujeres hipotiroideas con problemas de fertilidad.

Palabras clave: Fisiopatología; Hipotiroidismo; Infertilidad femenina.

Abstract: *Introduction and objective:* Hypothyroidism is a frequent condition in Chile in women in Chile. There is strong evidence of an association between this pathology and feminine infertility. The objective of this review is to summarize the main physiopathological mechanisms described in the literature that explain infertility in women with hypothyroidism. *Methods:* We performed a bibliographic search on PubMed with the terms: hypothyroidism, infertility, physiopathology. Among all the articles we selected only the ones regarding to feminine population. We included both clinical and subclinical hypothyroidism, and euthyroid women with Anti-TPO (+). *Results:* We classified the available literature into three groups of physiological mechanisms. In the first place, decreased thyroid hormones T3 and T4 may lead to alterations on folliculogenesis, ovulation, implantation and placentation. Secondly, hyperprolactinemia secondary to hypothyroidism would produce hypogonadotropic hypogonadism and luteal phase insufficiency. Thirdly, anti-TPO antibodies, independently on thyroid hormones levels, may have a cross reactivity towards proteins in the womb, negatively affecting the process of implantation. *Conclusions:* Hypothyroidism produces infertility through varied physiopathological mechanisms. Due to their variability, there is a wider scope for therapeutical approaches to treat women with hypothyroidism and fertility problems.

Keywords: Feminine infertility; Hypothyroidism; Physiopathology.

1. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

*Correspondencia:
Josefina Sofía San Martín Covacevich
jssanmartin@uc.cl

Conflictos de intereses. Lo autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Financiamiento. Los autores declaran no tener ninguna fuente de financiamiento.

Recibido: 1402-2022
Aceptado: 09-03-2022

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Introducción

El hipotiroidismo corresponde al síndrome clínico derivado del déficit de las hormonas tiroideas T3 y T4, que produce un enlentecimiento generalizado del metabolismo¹. Según datos de la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017, un 18,6% de la población chilena tiene sospecha de hipotiroidismo, siendo más frecuente en mujeres². El 18,9% de las mujeres chilenas tiene hipotiroidismo subclínico y un 2,6%, hipotiroidismo clínico². La OMS define infertilidad como "enfermedad del sistema reproductivo, definido por el fracaso en lograr un embarazo clínico después de 12 meses o más de actividad sexual sin protección de manera regular"³. En Chile, se estima que la infertilidad afecta aproximadamente un 15% de la población en edad fértil⁴.

Por su parte, el hipotiroidismo se ha asociado a función ovárica alterada, irregularidades menstruales, subfertilidad y mayores tasas de pérdidas prematuras⁴. El objetivo de este resumen basado en la literatura es identificar los mecanismos fisiopatológicos que explican la infertilidad femenina en mujeres hipotiroideas.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica por medio de la base de datos PubMed, utilizando el sistema de búsqueda MESH con los siguientes términos: "(("Hypothyroidism"[Mesh]) AND "Infertility"[Mesh]) AND "physiopathology" [Subheading]).

Seleccionamos artículos que hablaran exclusivamente de infertilidad femenina, e incluimos mujeres con hipotiroidismo clínico, hipotiroidismo subclínico o que fueran eutiroideas con presencia de anticuerpos anti-TPO (+).

Resultados

A partir de toda la literatura disponible, clasificamos los mecanismos fisiopatológicos que explicaría la relación entre hipotiroidismo e infertilidad femenina en tres grandes grupos: 1) deficiencia de hormonas tiroideas T3 y T4; 2) hiperprolactinemia secundaria al hipotiroidismo; 3) presencia de anticuerpos anti-TPO.

Discusión

1. Deficiencia hormonas tiroideas T3 y T4

1.1 Foliculogénesis y ovulación

Se ha demostrado la presencia de receptores de hormonas tiroideas, transportadores para éstas y de yodinasas en los ovarios, sugiriendo una función reguladora de estas hormonas a nivel reproductor⁵. T3 cumple un rol fundamental durante la foliculogénesis, actuando como un amplificador biológico de la acción de FSH sobre las células de la granulosa durante la fase folicular⁵. La FSH se encarga del crecimiento y preservación de estas células, y en conjunto con T3, activan la vía PI3K/Akt, anti-apoptótica y pro-proliferativa, y por otro lado, aumentan la expresión de CYP51, enzima encargada de la esteroidogénesis necesaria para la foliculogénesis⁶. Esto indica que bajos niveles de hormonas tiroideas, como ocurre en el caso de hipotiroidismo clínico, pueden alterar el proceso

madurativo de los folículos ováricos, dificultando la ovulación y produciéndose oligomenorrea la que se explica tanto por la disfunción de la foliculogénesis como por la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. En la foliculogénesis las células de la granulosa secretan estrógenos que ejercen un feedback positivo sobre el hipotálamo e hipófisis justo antes de la ovulación, incrementando la liberación de FSH y LH desde la adenohipófisis, y siendo la LH primordial para la liberación del ovocito desde el folículo⁷. Al no producirse este peak de LH por falta de feedback positivo ocurre anovulación y consecuente oligomenorrea en la mujer hipotiroidea, con menores chances de quedar embarazada.

En la fase post-ovulatoria, se ha visto en modelos experimentales con ratas que la presencia de hipotiroidismo aumenta los niveles de estrógeno post-ovulación llevando a irregularidades cíclicas⁵. En condiciones normales, T3 regula de forma inhibitoria los niveles de mRNA de CYP19 en las células de la granulosa, limitando la conversión de andrógenos en estrógeno según corresponda⁸. Bajos niveles de T3 aumentan la expresión de CYP19 y se producen altos niveles de estrógenos, incluso en la fase lútea, lo cual favorece la sobrevivencia del cuerpo lúteo⁸. Este efecto sólo es perjudicial si no hay fecundación, ya que, en caso de haberla, el cuerpo lúteo mantiene el embarazo hasta que la placenta madure⁹. Sin embargo, al no haber fecundación, el cuerpo lúteo seguirá secretando progesterona y aumentará el feedback negativo sobre el hipotálamo y la hipófisis prolongando la fase lútea por más tiempo, extendiendo la duración del ciclo menstrual de la mujer y distanciando las ovulaciones⁷.

1.2 Implantación

La implantación es el contacto directo entre el embrión y una interfase materna receptiva, adecuadamente revestida e inhibida inmunológicamente para no rechazar al embrión. En ambos procesos son claves niveles adecuados de progesterona⁵. El endometrio expresa de yodinasas y receptores de hormonas tiroideas⁵. Un estudio in vitro mostró que T4 combinada con insulina y gonadotropinas eleva la producción de progesterona en las células de granulosa humana⁵ por lo que bajos niveles de T4 producirían menores concentraciones de progesterona, afectando negativamente la implantación.

1.3 Placentación

La placentación es la migración de vellosidades trofoblásticas a las arterias espiraladas maternas⁵. La placenta expresa los tres tipos de de yodinasas¹⁰ y también receptores tiroideos, por lo que respondería a T3^{11,12}. Las moléculas de adhesión celular, metaloproteinasas (MMP-2 y MMP-3), inhibidores tisulares de metaloproteinasas, fibronectina e integrina $\alpha 5\beta 1$ son fundamentales en la placentación⁵. T3 aumenta la expresión de MMP-2, MMP-3, fibronectina fetal e integrina $\alpha 5\beta 1$ en las vellosidades trofoblásticas placentarias, por lo que regularía la invasión de las vellosidades trofoblásticas⁵. Se ha demostrado que T3 estimula la expresión y liberación de lactógeno placentario en trofoblastos humanos en cultivo⁵ el que aumenta el suministro de glucosa al feto. Por su parte, T4

aumenta el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en los trofoblastos y la altura del epitelio trofoblástico⁴. En síntesis, T3 y T4 aumentan los factores pro-placentacionales por lo que su deficiencia podría significar una mayor tasa de pérdidas asintomáticas (fecundación sin implantación) y/o abortos.

2. Hiperprolactinemia secundaria a hipotiroidismo

El 25% de los pacientes con hipotiroidismo presenta hiperprolactinemia¹ la que altera la pulsatilidad de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) lo que se asocia a alteraciones de la fase lútea, anovulación y amenorrea¹³ ya sea por 1) aumento de la secreción hipotalámica de TRH, que estimula la secreción de PRL 2) clearance disminuido de PRL 3) menor sensibilidad de los lactotrofos a la dopamina 4) mayor producción de PRL al faltar inhibición de las mismas hormonas tiroideas¹⁴.

2.1 Hipogonadismo hipogonadotropo

La hiperprolactinemia induce hipogonadismo hipogonadotrópico al inhibir la secreción de kisspentina lo que, a su vez, inhibiría la pulsatilidad de GnRH determinando que la adenohipófisis libere menos FSH y LH, alterando así la secreción ovárica de estrógenos y progesterona¹.

2.2 Insuficiencia de la fase lútea

La insuficiencia lútea es la maduración inadecuada del endometrio glandular y/o estromal por bajos niveles de progesterona¹⁵ siendo una de las causas de falla de implantación y pérdidas prematuras¹⁶. La pulsatilidad de GnRH es esencial para la función ovárica normal y la apropiada función del cuerpo lúteo. Cerca de la mitad de las deficiencias lúteas se deben a pulsatilidad alterada de GnRH¹⁶.

3. Presencia de anticuerpos anti-tpo

La causa más prevalente de disfunción tiroidea en mujeres en edad reproductiva es la autoinmunidad. La mayoría de las mujeres con anticuerpos anti-TPO es eutiroidea, a pesar de lo cual, pueden presentar problemas de fertilidad. Algunos estudios han asociado a los anti TPO a subfertilidad independientemente de los niveles de hormonas tiroideas⁵.

Los anti-TPO pueden encontrarse en el fluido folicular y traspasar la placenta. Sin embargo, la expresión de RNAm de TPO es ausente o baja en el endometrio, útero y placenta. Por esto, un efecto directo de anti-TPO sobre estos tejidos es poco probable⁴. Dado que la TPO no se expone al sistema inmune por su ubicación apical en el tirocito y comparte similitudes estructurales con otras proteínas en contacto con el sistema inmune, como la mieloperoxidasa (MPO) los anti-TPO podrían realmente dirigirse contra MPO⁵. Además, en algunas pacientes se ha encontrado reacción sérica cruzada entre MPO y TPO¹⁷. Por otra parte, el útero expresa genes con dominio MPO como PTGS2 que codifica para la enzima prostaglandina endoperoxidasa sintasa que cataliza la síntesis de prostaglandina¹⁸. Niveles endometriales bajos de prostaglandinas conducirían a una menor receptividad endometrial al retrasar la ventana de implantación¹⁹. Los anti-TPO atacarían a PTGS2 por la similitud estructural entre TPO y PTGS2, con mayor probabilidad de falla de implantación

por bajos niveles de prostaglandinas⁴. En síntesis, se puede especular que los anti-TPO están realmente dirigidos contra otras moléculas estructuralmente similares a la TPO como MPO o PTGS que sí se expresan en el útero, aunque no hay evidencia contundente que confirme esta hipótesis.

Aspectos controversiales

En primer lugar, la mayoría de estos hallazgos se basan en estudios *in vitro*, en cultivos celulares o en ratones, lo que impide extrapolarlos con certeza a humanos. En segundo lugar, hacen falta estudios de intervención clínica que permitan determinar si la suplementación de hormona tiroidea mejora la fertilidad en mujeres con hipotiroidismo. En tercer lugar, está en duda el real beneficio de tratar con Levotiroxina a mujeres eutiroideas TPO (+). En este sentido, administrar hormonas tiroideas a estas mujeres puede inducir un hipertiroidismo farmacológico por sobretratamiento que también es perjudicial. Sumado a lo anterior, se debe considerar que tampoco se tiene certeza que los "valores normales" de hormonas tiroideas en embarazadas sean realmente "normales".

Conclusiones

En síntesis, los mecanismos fisiopatológicos que explicarían la infertilidad en mujeres hipotiroideas con déficit de hormonas tiroideas (T3 y T4) involucrarían alteraciones en la foliculogénesis, ovulación, implantación y placentación y son los siguientes: 1) Foliculogénesis y ovulación: en la fase preovulatoria, bajos niveles de T3 producen menor amplificación biológica de FSH por lo que disminuye tanto la proliferación folicular como la síntesis de estrógenos, por lo que no se produce el feedback positivo necesario que genera el peak de LH gatillante de la ovulación. En la fase post-ovulatoria, los bajos niveles de T3 desinhiben a CYP19 por lo que aumenta la concentración de estrógenos, prolongándose la fase lútea, lo que genera ciclos menstruales irregulares. Por su parte, la hiperprolactinemia produciría hipogonadismo hipogonadotropo al alterar la pulsatilidad de GnRH, alterando el funcionamiento ovárico. Los bajos niveles de progesterona generarían un endometrio poco desarrollado, ocurriendo insuficiencia lútea 2) Implantación: bajos niveles de T4 producirían bajos niveles de progesterona lo que afectaría negativamente la implantación al haber menor revestimiento endometrial y menor inhibición de la respuesta inmune materna 3) Placentación: bajos niveles de T3 disminuirían la expresión de moléculas de invasión en las vellosidades trofoblásticas con un menor éxito de placentación. También disminuirían los niveles de lactógeno placentario con menor aporte de glucosa al feto lo que se asociaría a mayor tasa de pérdidas prematuras. Es importante recalcar que estos hallazgos surgen de estudios con modelos animales o *in vitro* por lo que su extrapolación a seres humanos es directa, por esto, hacen falta estudios clínicos en humanos.

Los anticuerpos anti-TPO podrían estar dirigidos realmente contra MPO y SGTP2 lo que explicaría la infertilidad en mujeres eutiroideas TPO (+). Sin embargo, esto no está demostrado. Se hace necesario contar con estudios de intervención terapéutica para analizar la eficacia de administrar hormonas tiroideas a

ARTÍCULO DE REVISIÓN

mujeres eutiroideas TPO (+) pues podrían sufrir hipertiroidismo farmacológico. También es necesario estudiar cuáles son los niveles de hormonas tiroideas normales en embarazadas para saber cuándo y cómo tratar a mujeres embarazadas con hipotiroidismo. Todo lo anterior permitirá al clínico entregar un tratamiento adecuado a esta condición que afecta a muchas mujeres que desean concebir hijos y cuya dificultad produce stress emocional tanto a ella como a su pareja al no poder formar una familia con hijos.

Agradecimientos. Este artículo de revisión fue elaborado con el apoyo de la Dra. Flavia Nilo, Departamento de Endocrinología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Referencias

1. Arteaga, E. *Endocrinología clínica*. 2ª ed. Santiago: Editorial Mediterráneo, 2018.
2. Ministerio de Salud de Chile, 2018. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. Segunda entrega de resultados. Hallado en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/01/2-Resultados-ENS_MINSAL_31_01_2018.pdf. Acceso el 16 de junio de 2019.
3. World Health Organization. (2016). *Infertility definitions and terminology*. Hallado en: <https://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en>. Acceso el 16 de junio de 2019.
4. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile, Lampert MP (2018). Acceso a Tratamientos para la Infertilidad en Chile, España, Estados Unidos. Hallado en: https://www.bcn.cl/obtienearchivo?id=repositorio/10221/26682/1/BCN__reproduccion_asistida_Chile_Espana_EE.UU._Final.pdf. Acceso el 16 de junio de 2019.
5. Vissenberg R, Manders VD, Mastenbroek S, Fliers E, Afink GB, Ris-Stalpers C, et al. Pathophysiological aspects of thyroid hormone disorders/thyroid peroxidase autoantibodies and reproduction. *Human Reproduction Update*. 2015; 21(3): 378-387.
6. Liu J, Tian Y, Ding Y, Heng D, Xu K, Liu W, et al. Role of CYP51 in the Regulation of T 3 and FSH-Induced Steroidogenesis in Female Mice. *Endocrinology*. 2017; 158(11): 3974-3987.
7. Messinis IE. Ovarian feedback, mechanism of action and possible clinical implications. *Human Reproduction Update*. 2006; 12(5): 557-571.
8. Hatsuta M. Effect of Thyroid Hormone on CYP19 Expression in Ovarian Granulosa Cells From Gonadotropin-Treated Immature Rats. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2004; 94(4): 420-425.
9. Rowan K, Meagher S, Teoh M, Vollenhoven, B, Choong S, & Tong S. Corpus luteum across the first trimester: size and laterality as observed by ultrasound. *Fertility and Sterility*. 2008; 90(5): 1844-1847.
10. Koopdonk-Kool JM, de Vijlder JJ, Veenboer GJ, Ris-Stalpers C, Kok JH, Vulmsa T, et al. Type II and type III deiodinase activity in human placenta as a function of gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 Jun; 81(6): 2154-2158.
11. Mukku VR, Kirkland JL, Hardy M, Stancel GM. Evidence for thyroid hormone receptors in uterine nuclei. *Metabolism*, 1983; 32(2): 142-145.
12. Maruo T, Hiramatsu S, Otani T, Hayashi M, Mochizuki M. Increase in the expression of thyroid hormone receptors in porcine granulosa cells early in follicular maturation. *Acta Endocrinol*. 1992; 127(2): 152-160.
13. Brugo-Olmedo S, Chillik C, Kopelman S. Definición y causas de la infertilidad. *Revista colombiana de Obstetricia y Ginecología*, 2003; 54(4): 227-248.
14. Carranza S. Frecuencia de tirotopina elevada en mujeres. *Revista Médica del Instituto Mexicano de Seguro Social*. 2017; 55(1): 53-57.
15. Jefferson L. Insuficiencia de la fase lútea en infertilidad. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*. 1993; 39(14): 12-15. Hallado en: <http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/view/1346/1298>.
16. Shah D, Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2013; 17(1): 44.
17. McLachlan SM, Rapoport B. Thyroid peroxidase as an autoantigen. *Thyroid*. 2007 Oct; 17(10): 939-948.
18. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med*. 2012 Dec; 18(12): 1754-1767.
19. Achache H, Tsafirir A, Prus D, Reich R, Revel A. Defective endometrial prostaglandin synthesis identified in patients with repeated implantation failure undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2010; 94(4): 1271-1278.