



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

**PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN MUJERES INFÉRTILES  
CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE: SUBESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA  
REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA:**

**CAROLINA PORRAS DORANTES**

**TUTOR**

**DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

**MÉXICO, DF. NOVIEMBRE, 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

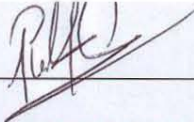
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TITULO DE TESIS**

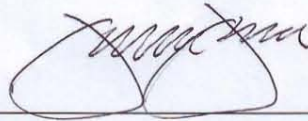
PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO EN MUJERES INFÉRTILES  
CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO



---

**DR. RODRIGO AYALA YÁÑEZ**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA DR. ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES



---

**DR. JULIO FRANCISCO DE LA JARA DÍAZ**

SUBDIRECTOR DE MEDICINA REPRODUCTIVA Y PROFESOR TITULAR DE LA  
ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA DR. ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES



---

**DR. ENRIQUE REYES MUÑOZ**  
DIRECTOR DE TESIS

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA DR. ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

---

# ÍNDICE

## PÁGINA

HOJA DE FIRMAS .....	2
ÍNDICE .....	3
RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN .....	12
CONCLUSIÓN .....	13
BIBLIOGRAFÍA .....	14

## RESUMEN

**INTRODUCCION.** El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un desorden endocrino común que afecta a una considerable proporción de mujeres en edad reproductiva. Recientemente se ha reportado una relación estrecha entre hipotiroidismo subclínico (HSC) y SOP en mujeres infértiles.

**OBJETIVO.** Conocer la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en mujeres con SOP e infertilidad y las características clínico-bioquímicas de mujeres con HSC vs mujeres sin HSC y SOP.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Estudio transversal comparativo, se incluyeron mujeres con infertilidad y diagnóstico de SOP por criterios de Rotterdam, se excluyeron mujeres con antecedente de hipotiroidismo con tratamiento, mujeres con hipertiroidismo y mujeres sin perfil tiroideo. El HSC se consideró con una TSH  $>4$  mIU/l, con T3T y T4 libre normales. Se determinó la prevalencia de HSC y se compararon las características clínico-bioquímicas entre mujeres con HSC vs sin HSC.

**RESULTADOS.** Se incluyeron 558 mujeres con SOP, la prevalencia de HSC fue 17% (n= 95). En mujeres infértiles con nivel de TSH promedio de  $5.6 \pm 1.4$  mIU/l. En la evaluación del HOMA – IR , se encontró una diferencia estadísticamente significativa, la cual fue mayor en las mujeres con hipotiroidismo subclínico comparado con las mujeres con función tiroidea normal ( $4.3 \pm 2.9$  vs.  $3.5 \pm 2.9$ , respectivamente;  $P= 0.02$ ).

**CONCLUSIONES.** Los hallazgos muestran una prevalencia de SOP e hipotiroidismo subclínico en mujeres infértiles mayor a lo reportado en mujeres jóvenes en general.

**PALABRAS CLAVE.** Hipotiroidismo subclínico, síndrome de ovario poliquístico, infertilidad.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder that affects a significant proportion of women of reproductive age. Recently founding a close relationship with subclinical hypothyroidism and SOP in infertile women.

**OBJECTIVE.** To determine the prevalence of patients with PCOS and subclinical hypothyroidism in infertile women.

**PATIENT(S).** Women diagnosed with infertility and PCOS according to the Rotterdam criteria (n= 558) Group 1 (n= 95) women with infertility ,PCOS and subclinical hypothyroidism. Group 2 (n=463) women with infertility, PCOS and normal thyroid function. We excluded patients admitted for recurrent pregnancy loss.

**INTERVENTION.** Clinical, hormonal parameters were evaluated, subclinical hypothyroidism was defined as TSH levels of 4.0-10 mIU/L.

**RESULTS.** The prevalence of subclinical hypothyroidism and PCOS was 17% (n = 95) in infertile women with average TSH level of  $5.6 \pm 1.4$  mIU / l. The evaluation of HOMA - IR, we found a statistically significant difference, which was higher in women with subclinical hypothyroidism compared with women with normal thyroid function ( $4.3 \pm 2.9$  vs.  $3.5 \pm 2.9$ , respectively,  $P = 0.013$ ).

**CONCLUSION.** The findings show a higher prevalence of PCOS and subclinical hypothyroidism in infertile women compared with that reported in young women in general.

**KEYWORDS.** Subclinical hypothyroidism, polycystic ovary syndrome, infertility.

## INTRODUCCION

El SOP es un desorden metabólico-endocrino común que afecta el 5-10 % de las mujeres en edad reproductiva, usando parámetros bioquímicos y/o clínicos. Basado en ultrasonido la prevalencia es del 20% o más. (1)

Las características principales del SOP son hiperandrogenismo y oligoanovulación y está presente en el 40% de las pacientes con infertilidad. (2)

Las anormalidades metabólicas asociadas con este síndrome (obesidad, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y dislipidemia) no están incluidas en la definición del síndrome debido a que aún no está claro si son intrínsecas a la enfermedad o no. (3)

Se considera como una hipótesis que el SOP es un desorden ovárico primario, determinado genéticamente y que resulta en la producción de andrógenos excesiva. (6)

Algunos autores han afirmado que el hipotiroidismo es un estado de resistencia a la insulina y la resistencia a la insulina ha sido considerada el principal factor en la génesis del SOP.(7)(8)

Estudios recientes han reportado una alta prevalencia de signos clínicos y metabólicos compatibles con SOP en mujeres jóvenes con HSC. ( Poppe et al 2007)(9)

El HSC se encuentra en el 4-10 % de la población general , sin embargo, en mujeres jóvenes de 12-39 años, la prevalencia es del 2%.(10)

La prevalencia de HSC en mujeres infértiles va de 1% a 4 % y en la mayoría de los casos, se asoció con disfunción ovulatoria. (10)

El HSC ha sido relacionado con muchos desórdenes metabólicos, es bien conocido que afecta la función gonadal, pubertad y fertilidad y puede también influir en la expresión del fenotipo de SOP. La relación entre HSC y parámetros de resistencia a la

insulina han sido de interés en las recientes décadas, así como el HSC se relacionó recientemente con enfermedad coronaria.(12)

Aún no está claro si el HSC induce un incremento en la prevalencia del SOP o si el HSC es una consecuencia del SOP y de sus factores etiológicos.

Debido a que las hormonas tiroideas están involucradas con la secreción de estradiol y progesterona por las células de la granulosa, el HSC puede interferir con la función ovárica y la fertilidad. (12)

La enfermedad tiroidea está asociada con aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. (15). La hipercolesterolemia en el hipotiroidismo se caracteriza por niveles elevados de colesterol LDL y Apo B, esto causado por una disminución del catabolismo de LDL debido a una reducción en el número de receptores LDL sobre la superficie de las células hepáticas. Este proceso está bajo el control de T3L. La elevación de los triglicéridos en HSC está causada por una reducción de la tasa de eliminación de triglicéridos debido a que disminuye la actividad de la lipasa hepática. (16)(17)

El objetivo principal del presente estudio es conocer la prevalencia del HSC en mujeres con SOP, como objetivo secundario comparar las características clínico- bioquímicas de mujeres con SOP con y sin HSC.



MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio transversal, comparativo de mujeres que ingresaron al Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” con diagnóstico de infertilidad, en el periodo del año 2008 al 2012. El diagnóstico de las pacientes con SOP se realizó de acuerdo a los criterios de Rotterdam: hiperandrogenismo clínico fue definido por la presencia de hirsutismo ( Escala de Ferriman Gallwey  $\geq 8$  ) o acné e hiperandrogenismo bioquímico definido por testosterona libre  $\geq 2.7$  pg/ml o androstenediona  $\geq 3.6$  ng/ml, oligo- ovulación o anovulación fue definido por ciclos menstruales de duración  $> 35$  días y progesterona sérica  $P < 4$  ng/dl con medición entre los días 21-23 después del sangrado menstrual, el ovario políquístico fue definido por la presencia por ultrasonido de 12 o más folículos en cada ovario de 2-9 mm en diámetro y / o incremento del volumen ovárico  $> 10$  ml. El diagnóstico de hipotiroidismo subclínico se realizó con niveles de TSH de 4.0- 10 mIU/l siendo T3T y T4L normal. El grupo 1 incluyó mujeres con historia de infertilidad, SOP e HSC. El grupo 2 incluyó mujeres infértiles con SOP y con función tiroidea normal. Se excluyeron mujeres con antecedente de hipotiroidismo con tratamiento, mujeres con hipertiroidismo y mujeres sin perfil tiroideo. Se determinó la prevalencia de HSC y se compararon las características clínico-bioquímicas entre mujeres con HSC vs sin HSC. La información fue recabada del expediente clínico y los datos se recolectaron en base de datos del programa Excel, posteriormente se codificaron en el programa Statistical Package for Social Science (SPSS) versión 15 para el procesamiento de los datos. Se utilizó estadística descriptiva para la interpretación de los resultados y la prueba de  $\chi^2$  para evaluar las diferencias en proporciones. La significancia estadística fue establecida con  $P < 0.05$ .

## RESULTADOS.

Se identificaron 2000 mujeres que acudieron por primera vez al servicio de infertilidad, de las cuales 603 cumplieron los criterios diagnósticos de SOP, se excluyeron 2 por hipertiroidismo, 2 con hipotiroidismo clínico, 8 por hipotiroidismo con tratamiento previo y 33 por no contar con perfil tiroideo. Se incluyeron un total de 558 pacientes con SOP y pruebas de función tiroidea. La edad promedio de las mujeres fue  $28.7 \pm 4.2$  años, las concentraciones del perfil tiroideo en promedio fueron: TSH:  $2.6 \pm 1.6$  mIU/l , T3T:  $128 \pm 34.3$  mIU/l , T4L:  $1.2 \pm 0.2$  mIU/l .

Se encontró una prevalencia de HSC en mujeres con SOP del 17 % (n= 95) las características clínicas de mujeres con SOP con y sin HSC se muestran en el cuadro 1. Las mujeres con SOP e HSC mostraron un mayor peso e IMC que las mujeres sin HSC, ( $p=0.0001$ ). Se encontró diferencia significativa en cuanto a acantosis nigricans, siendo esta mayor en las pacientes con SOP y sin HSC vs con HSC. No se encontró diferencias entre los dos grupos en cuanto a hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico ( $P=0.58$  ; OR=0.8 IC 95% 0.5- 1.44 ), morfología de ovario poliquístico, acantosis, oligoanovulación ( $P= 0.57$ ; OR=1.2 IC 95% 0.52-3.14), acné e hirsutismo ( $P=0.16$ ; OR=1.4 IC 95% 0.86-2.25).

Cuadro1. Características clínicas en mujeres con SOP con y sin hipotiroidismo subclínico.

Característica	Grupo 1 Mujeres con HSC n=95	Grupo 2 Mujeres sin HSC n=463	p
Edad (años)	$29.1 \pm 4.4$	$28.6 \pm 4.1$	0.32
Peso (kg)	$76.7 \pm 14.1$	$70.6 \pm 12.9$	0.0001
Índice de masa corporal kg/m <sup>2</sup>	$31.2 \pm 4.9$	$29.1 \pm 4.6$	0.0001
AÑOS DE infertilidad	$5.2 \pm 2.7$	$5.4 \pm 3.8$	0.5

Tipo de infertilidad	PRIMARIA 75 (13.4%) SECUNDARIA 20 (3.5%)	PRIMARIA 363 (65%) SECUNDARIA 100 (17.9%)	0.92
Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico	71 (12.7%)	358 (64.1%)	0.5
Ovario poliquístico	65 (11.6 %)	293 (52.5%)	0.5
Acantosis	44 (7.8%)	134 (24%)	0.007
Oligo-anovulación	89 (15.9%)	426 (76.3%)	0.57
Acné	8 (1.4%)	45 (8%)	0.82
Hirsutismo	35 (6.2%)	118 (21.4%)	0.16

Valores expresados en media y desviación estándar y/o frecuencias y porcentajes.

Las características bioquímicas de la población de estudio se muestran en el cuadro 2. No hubo diferencias o si hubo diferencias en esto y aquello.

Tabla 2. Características bioquímicas de mujeres mexicanas con SOP con y sin hipotiroidismo subclínico.

Característica	Grupo 1 Mujeres con HSC n=95	Grupo 2 Mujeres sin HSC n=463	p
TSH	5.6± 1.4	2.0± 0.8	0.0001
T3T	138.2± 34.5	126.8± 34.0	0.004
T4L	1.1± 0.2	1.2±0.2	0.0001
FSH	5.3± 1.4	5.2±2.6	0.52
LH	6.6± 4.3	5.7±3.9	0.05
E2	53.2± 37.5	51.4±46.0	0.73
P4	1.0± 1.6	1.5±3.1	0.16
A4	3.9± 1.8	3.6± 1.6	0.14
SDHEA	174.4± 83.2	176.9± 95.3	0.82
TESTOS T	2.6± 7.5	2.7± 7.3	0.93
SHBG	29.2± 28.1	33.0± 28.5	0.29
IAL	8.4± 5.2	8.5± 10.0	0.92
17 HO- P	0.9± 0.7	1.2± 0.9	0.02

PRL	14.2± 15.2	14.6± 13.5	0.78
INSULINA	17.4± 10.4	14.8±11.1	0.05
GLUCOSA	97.3± 12.0	95.7±17.9	0.40
HOMA	4.3± 2.9	3.5±2.9	0.02

Se mostró diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a TSH (P= 0.0001), T3T (P= 0.004), T4L (P=0.0001), LH (P=0.05), 17 OH-P (P=0.02), Insulina (P= 0.05) HOMA (P = 0.02). Siendo la insulina mayor en el grupo de mujeres con HSC vs sin HSC.

En la evaluación del HOMA – IR, se encontró una diferencia estadísticamente significativa, la cual fue mayor en las mujeres con HSC comparado con las mujeres sin HSC (4.3±2.9 vs. 3.5±2.9, respectivamente; P= 0.02).

## DISCUSION.

El presente estudio mostró que el 17 % de las mujeres con SOP presentan hipotiroidismo subclínico, lo cual demuestra mayor prevalencia comparada con la prevalencia de 11.3 % encontrada por Laguna Benetti – Pinto y cols., en mujeres Brasileñas. El hipotiroidismo subclínico se encuentra en el 4-10 % de la población general, sin embargo, en mujeres jóvenes de 12-39 años, la prevalencia es del 2%.

(7) La prevalencia que encontramos en mujeres con SOP es mayor a la reportada en mujeres jóvenes en general, lo que muestra la posible asociación en HSC y mujeres con SOP e infertilidad

Ganie y colaboradores no encontraron diferencias entre valores HOMA- IR entre mujeres con SOP con y sin hipotiroidismo subclínico, si bien, el HOMA IR fue mayor en mujeres con HSC vs sin HSC ( $4.6 \pm 4.6$  vs  $3.3 \pm 3.4$ ) sin alcanzar diferencias significativas, sin embargo tamaño de muestra fue limitado y no compararon mujeres con y sin resistencia a la insulina, así mismo fueron mujeres más jóvenes(13) En nuestro estudio encontramos un valor de HOMA-IR significativamente mayor con SOP e hipotiroidismo subclínico, comparadas con las mujeres con SOP eutiroideas, al comparar resistencia a la insulina también fue mayor en mujeres con HSC, sin embargo incluimos mujeres de mayor edad y con mayor IMC que las mujeres estudiadas por Ganie y Cols. (13)

En roedores diabéticos obesos el tratamiento con hormona tiroidea mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la hiperglucemia e hiperinsulinemia (Koritschner et al 2001). Las hormonas tiroideas también co-operan con catecolaminas para mejorar la lipólisis y reducir la masa grasa visceral y así disminuye la resistencia a la insulina. (9)

La disfunción tiroidea esta asociada con infertilidad femenina, se encontraron niveles mas altos de prolactina en el grupo de mujeres con hipotiroidismo subclínico, un factor que es conocido para inducir infertilidad y que puede ser consecuencia de un incremento de los niveles de TRH. (7) En este estudio los niveles de prolactina fueron muy similares en el grupo de SOP e hipotiroidismo subclínico (  $14.2 \pm 15.2$ ) y en el grupo de SOP y función tiroidea normal (  $14.6 \pm 13.5$ ).

#### CONCLUSION.

Nuestros hallazgos muestran una prevalencia de HSC del 17% en mujeres mexicanas con SOP e Infertilidad. Las mujeres con SOP e HSC mostraron mayor IMC y Resistencia a la insulina que las mujeres sin HSC.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Goverde A. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Human Reproduction*, vol 24, no. 3 pp. 710-717, 2009.
2. Reyes E. The risk of gestational diabetes mellitus among Mexican women with a history of infertility and polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*; vol. 97, no. 8, 2012.
3. Dewailly D. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Human Reproduction* , vol 26, no. 11 pp. 3123-3129, 2011
4. Hamilton F. Anovulation. *BMJ* Vol 327. 2003
5. Azziz R. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*; vol .91(2) 2009.
6. Stephen F. A Debate: Does POCS Have Developmental Origins?. *Fertility and Sterility*, 97(1),2012
7. Laguna Benetti- Pinto C. Subclinical hypothyroidism in Young women with polycystic ovary síndrome: an analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters. *Fertility and Sterility* vol 99, no .2 2013.
8. Marla E. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Pitfalls and Controversies. *Journal Obstetrics and Gynaecologist*; 30(8): 671-679, 2008.

9. Mueller A. Thyroid-stimulating hormone is associated with insulin resistance independently of body mass index and age in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* , vol 24, No. 11 pp. 2924- 2930, 2009.
10. Poppe K. Thyroid disease and female reproduction. *Clinical Endocrinology*, 66 , 309-321, 2007
11. Unuane D. Disorders and female infertility. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 25 , 861-873, 2011.
12. Onno E Janssen, High prevalence of autoimmune thyroiditis in patients with polycystic ovary syndrome, *European Journal of Endocrinology* (2004) 150 363-369.
13. Ahmed AI, Subclinical Hypothyroidism is associated with early insulin resistance in Kuwaiti Women, *Endocrine Journal* 2006, 53 (5), 653-657.
14. Morteza S. Metformin decreases thyrotropin in overweight women with polycystic ovarian syndrome and hypothyroidism. *Diabetes and Vascular Disease Research* 8 (1), 47-48, 2011.
15. Arojoki M. Hypothyroidism among infertile women in Finland. *Gynecology and Endocrinology*; 14: 127-131 , 2000
16. Roos A. Thyroid Function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92 (2); 491-496, 2007.
17. Dimitriadis G. Insulin Action in Adipose Tissue and Muscle in Hypothyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 91(12);4930-4937, 2006
18. Maratou E. Studies of insulin resistance in patients with clinical and subclinical hypothyroidism. *European Journal of Endocrinology* 160 785-790, 2009.



19. Dittrich R. Association of thyroid-stimulating hormone with insuline resistance and androgen parameters in women with POCS. *Reproductive Biomedicine* , vol 19, no. 3 2009.
20. Martin I. Subclinical Thyroid Disease. *Scientific Review and Clinical Applications*, *JAMA* , vol 291, no. 2, 2004.