



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL DE LA MUJER**

**“HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO COMO FACTOR DE RIESGO PARA
HIPERPROLACTINEMIA EN MUJERES CON INFERTILIDAD”**

**T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALISTA
EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA
DR. ALDO FERRIÑO IRIARTE**

**TUTOR
DR. JOSE ANTONIO MIRANDA RODRIGUEZ
ASESOR METODOLOGICO
DRA. MARTHA PATRICIA MORALES MORALES**



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.

AUTORIZACIONES

DRA. MARIA DE LOURDES CONCEPCION MARTINEZ ZUÑIGA

DIRECTOR MEDICO HOSPITAL DE LA MUJER

DRA. MARTHA PATRICIA MORALES MORALES

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

ASESOR METODOLOGICO

DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

DR. JOSE ANTONIO MIRANDA RODRIGUEZ

TUTOR

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

I.	RESUMEN	VI
II.	ABSTRACT	VI
III.	INTRODUCCIÓN	08
IV.	MARCO TEORICO	09
V.	JUSTIFICACIÓN	15
VI.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
VII.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
VIII.	OBJETIVOS	18
IX.	HIPOTESIS	19
X.	METODOLOGIA	20
XI.	ASPECTOS ETICOS	24
XII.	RESULTADOS	25
XIII.	DISCUSIÓN	37
XIV.	CONCLUSION	39
XV.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	40
XVI.	ANEXOS	42

I. RESUMEN

Antecedentes: El hipotiroidismo se relaciona con hiperprolactinemia, siendo esta causa de infertilidad por anovulación crónica hipofisaria y oligovulación. Existe controversia sobre el hipotiroidismo subclínico ya que no existe suficiente evidencia para concluir que el hipotiroidismo subclínico se relacione con hiperprolactinemia e infertilidad, no obstante, se recomienda en mujeres con infertilidad disminuir rangos de referencia diagnóstica del HSC, y se propone tratar esta entidad mediante reemplazo tiroideo, ya que se asocia a un mayor éxito reproductivo.

Objetivo: Determinar la relación que guarda el hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo para hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad primaria.

Material y método: Estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, comparativo, realizado en el Hospital de la Mujer con pacientes del servicio de Biología de la reproducción que acuden a consulta externa por Infertilidad durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2015 al 1 Marzo del 2018. Se analizaron las siguientes variables: edad, peso, talla, prolactina, TSH, T4L, y patrón de ciclo menstrual.

Resultados: Se atendieron 252 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. De acuerdo a su perfil tiroideo, 55.6% de las pacientes (n = 140) tenían hipotiroidismo subclínico. La prevalencia de hiperprolactinemia fue de 22.2% en la muestra estudiada. Al estudiar la prevalencia por estado tiroideo, esta fue mayor en el grupo de hipotiroidismo primario (38.5%), seguida del grupo de hipotiroidismo subclínico (21.4%). El 38.5% (n = 97) de las pacientes reportó opsomenorrea.

Conclusión: El hipotiroidismo subclínico es el estado tiroideo más frecuente de las pacientes que se estudian por infertilidad, sin embargo, en el presente estudio el estado subclínico no se asoció a una mayor proporción de hiperprolactinemia. Por otra parte, el hipotiroidismo primario sí fue un factor asociado a mayor concentración de prolactina e hiperprolactinemia, y casi la totalidad (94.9%) de las pacientes con hipotiroidismo primario presentaron alguna alteración de su ciclo menstrual.

Palabras clave: Infertilidad, hipotiroidismo, hiperprolactinemia.

II. ABSTRACT

Background: Hypothyroidism could have a significant impact on reproductive outcomes, it has been proved that hypothyroidism might cause anovulation and menstrual cycle disturbances, related to its connection with hyperprolactin. There are however, controversial studies about subclinical hypothyroidism (functional hypersecretion of tirotropine with normal T4L). The international guidelines indicate that subclinical hypothyroidism in primary infertility should be treated because better reproductive outcomes are achieved, however there is not enough evidence to support the treatment.

Objective: To determine the effect of subclinic hypothyroidism as a risk factor for hyperprolactinemia in women with primary infertility.

Material and methods: Observational, descriptive, transversal and retrospective study. Reviewed with primary infertility patients attending *Hospital de la Mujer* from January 1st 2015 to March 1st 2018. Considering the following variables: age, weight, prolactine, TSH, T4L and menstrual cycle.

Results: Records from 252 patients that met inclusion criteria were reviewed. Subclinical hypothyroidism frequency is 55.6% (n = 140). Prolactin values were the highest in primary hypothyroidism (15.82 ng/dL). Hyperprolactinemia was found in 22.2% of the patients, of which 38.5% had primary hypothyroidism, and 21.4% subclinical hypothyroidism. About 38.5% of the patients (n = 97) present opsomenorrhea, this value was statistically higher in primary hypothyroidism group (64.1%). It was also found amenorrhea in 13.5% of the patients.

Conclusion: Subclinical hypothyroidism was the most frequent thyroid entity in patients with primary infertility. However, in the present study we did not found a higher risk to present hyperprolactinemia, but primary hypothyroidism was associated with hyperprolactinemia: almost the whole group (94.9%) showed altered menstrual cycle. These disturbances in patients with infertility and subclinical hypothyroid could indicate hyperprolactinemia or even progression to clinical hypothyroidism.

Key words: Infertility, hypothyroidism, subclinical, hyperprolactinemia.

III. INTRODUCCIÓN

La infertilidad se define como la incapacidad de lograr el embarazo después de tener relaciones sexuales regularmente, sin el uso de métodos anticonceptivos durante un año. Dentro del estudio básico de infertilidad se valoran factor cervical, uterino, tuboperitoneal, ovárico, y neuroendocrino.

Pese a los avances descritos a nivel nacional e internacional en cuanto a técnicas de reproducción, aun existen variantes inespecíficas en cuanto al factor neuroendocrino, sobre las cuales un mayor entendimiento podría contribuir a mejorar las tasas de éxito para la concepción, previo a iniciar inducción de la ovulación o a utilizar técnicas costosas de alta complejidad.

Dentro del estudio del factor neuroendocrino en las mujeres con infertilidad se ha encontrado que el hipotiroidismo se relaciona con hiperprolactinemia, siendo esta causa de infertilidad por anovulación crónica hipofisaria y oligovulación. El hipotiroidismo subclínico (HSC) constituye una entidad en la cual existe una alteración funcional a nivel tiroideo o sistémico, sin embargo, esta compensada con hipersecreción de tirotropina (TSH) manteniendo así niveles normales de hormonas tiroideas. De acuerdo con la literatura nacional e internacional, no existe suficiente evidencia para concluir que el hipotiroidismo subclínico se relacione con hiperprolactinemia o infertilidad, no obstante, se recomienda en mujeres con infertilidad disminuir rangos de referencia diagnóstica del HSC, y se propone tratar esta entidad mediante reemplazo tiroideo, ya que se asocia a un mayor éxito reproductivo. Se ha observado también, sin evidencia concluyente, que el hipotiroidismo subclínico presenta síntomas inespecíficos de enfermedad tiroidea a pesar de mantener niveles normales de estas hormonas.

En la presente tesis se asocia en un estudio de carácter observacional, retrospectivo, transversal, comparativo, el hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo para hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad, buscando específicamente identificar una relación de riesgo entre TSH y prolactina, además de identificar y documentar alteraciones en el patrón del ciclo menstrual.

IV. MARCO TEORICO

3.1 Definiciones

Infertilidad: La infertilidad se define como la incapacidad de lograr el embarazo después de tener relaciones sexuales regularmente, sin el uso de métodos anticonceptivos durante un año. ¹

Hiperprolactinemia: La hiperprolactinemia es el resultado del aumento en la producción de la prolactina por encima de 20ng/ml. Es causa frecuente de anovulación crónica hipofisaria, defectos de la fase lútea, oligovulación, anovulación y amenorrea. ²

Hipotiroidismo: El hipotiroidismo es una enfermedad endocrina, causada por una inadecuada acción de las hormonas tiroideas, principalmente por disminución en la síntesis o secreción de estas y ocasionalmente por resistencia periférica a las hormonas tiroideas. Se define por concentraciones de Tirotropina (TSH) elevada mayor de 4.5mUI/L con niveles séricos de tiroxina libre (T4L) menor de 0.8 ng/dl. En infertilidad se modifica el rango de referencia de TSH a 2.5mUI/L. Se puede dividir en primario, originado por falla en la glándula tiroidea, representando el 99 por ciento de los casos y en menos del 1 por ciento de origen secundario o central, definido por una concentración normal, con niveles bajos de T4L (menor de 0.8ng/dl). ³

Hipotiroidismo subclínico: El hipotiroidismo subclínico (HSC) se define por la presencia de concentraciones de TSH por encima del límite superior de la normalidad, establecido como 4.5mUI/L en la población general, o 2.5mUI/L en Infertilidad, junto con concentraciones de T4L dentro del intervalo de referencia normal (0.8-2.0 ng/dl). ⁴

3.2 Antecedentes científicos

a) *Prolactina*

La hormona prolactina (PRL) es una hormona peptídica secretada por la hipófisis anterior. Es determinante en la homeostasis metabólica, lactancia y específicamente ejerce una amplia variedad de acciones sobre la regulación reproductiva.

La PRL se conforma de una proteína de 200 aminoácidos con masa molecular de 23 kDa. Ésta se produce principalmente a nivel de la hipófisis anterior, sin embargo, se ha demostrado que presenta a la vez secreción extrahipofisiaria, actuando de manera autocrina y paracrina.⁵

b) *Regulación de la prolactina*

La activación del receptor de prolactina ocurre a través de dimerización, mediante asociación de un ligando a las moléculas del receptor, lo cual implica la activación de una cascada intracelular, mediante cinasas induciendo fosforilación a nivel nuclear, iniciando la secuencia de transcripción génica de proteínas conocidas como STAT (Transductor de señal y activador de la transcripción), así entonces en respuesta a PRL, se secreta proteína STAT-1 que estimula el gen IRF-1 (Factor regulador de interferón 1), STAT-3 que induce la activación de interleucina 6 (IL-6), Y STAT-5 que a nivel mamario expresa caseína y beta-lactoglobulina estimulando la lactancia.⁶

La liberación de prolactina se regula a través de los lactotopos que son regulados principalmente por inhibición del sistema dopaminérgico. La dopamina inhibe tanto síntesis como secreción de PRL mediante unión a receptor D2R el cual se encuentra acoplado a proteína G y se sitúa en la membrana de los lactotopos, la unión hiperpolariza la membrana al aumentar la entrada de potasio e inactivar los canales de calcio, evitando la secreción de prolactina.⁷

c) Relación de la prolactina con hormonas tiroideas

En contraste con la dopamina, se ha demostrado que la hormona hipotalámica liberadora de tirotrópina (TRH) estimula la secreción de prolactina. La TRH se une a los receptores del tipo TRH 1 que expresan los lactotrofos estimulando la secreción de PRL, induciendo un aumento rápido y bifásico de los niveles intracelulares de calcio, permitiendo un incremento en la liberación de prolactina a través de activación MAP cinasas dependientes de calcio.⁷

d) Hiperprolactinemia

La hiperprolactinemia es el resultado del aumento en la producción de la prolactina por encima de 20ng/ml. Es causa frecuente de anovulación crónica hipofisaria, defectos de la fase lútea, oligovulación, anovulación y amenorrea. Las tres principales causas de hiperprolactinemia son: prolactinomas (56.2%), inducida por fármacos (14.5%) y macroprolactinemia (9.3%). Otras causas menos frecuentes fueron adenomas hipofisarios no funcionales (6.6%), hipotiroidismo primario (6.3%), hiperprolactinemia idiopática (3.6%) y acromegalia (3.2%). La causa más frecuente de hiperprolactinemia no tumoral, la constituyen los fármacos, que reducen la secreción o acción de la dopamina, destacando por su importancia los neurolépticos y/o antipsicóticos. Entre los medicamentos que producen hiperprolactinemia destacan: neurolépticos (fenotiazinas, haloperidol), antipsicóticos, antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de la mono amino oxidasa e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina), antihipertensivos (verapamilo, alfa metildopa, bloqueadores de los canales de calcio), antieméticos (metoclopramida, domperidona), ranitidina, reserpina y opiáceos. Ante la paciente con hiperprolactinemia en estudio, en el que se excluyen causas fisiológicas, farmacológicas y en el que los estudios de imagen son negativos a lesión estructural, se establece el diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática.⁸

e) Prolactina e infertilidad

La forma en la que el aumento de PRL repercute en el ciclo ovárico es a tres niveles: Interfiere con la retroalimentación negativa de estradiol a nivel de hipotálamo, bloquea la secreción cíclica de la hormona liberadora de Gonadotropinas (GnRH) e interfiere en la acción de gonadotropinas a nivel ovárico. Se ha observado que entre el 15 y 20% de las mujeres con amenorrea secundaria tiene prolactina alta, y cuando la secreción de prolactina disminuye, se restablecen los ciclos menstruales y la fertilidad. ⁹

f) Hormonas tiroideas

La función tiroidea es controlada por la hormona estimulante de tiroides o tirotrópina (TSH) de la adenohipófisis. A su vez, la secreción de dicha hormona es intensificada por la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) del hipotálamo. La principal hormona secretada por la glándula tiroides es la tiroxina (T4), y en cantidades menores la triyodotironina (T3), la última con mayor actividad biológica. ¹⁰

TSH incrementa la actividad del cotransportador Sodio/Yodo (Na/I) en la membrana basolateral del folículo tiroideo, el resultado es un incremento de la producción de hormonas tiroideas. Los niveles de yodo en la célula aumentan, permitiendo su entrada al lumen desde la célula tiroidea. La peroxidasa tiroidea oxida el yodo permitiendo la formación de hormonas tiroideas. A este nivel se secreta la tiroglobulina a la cual se une la tirosina, y ésta pasa por un proceso de yodinación y conjugación estimulado también por TSH. Finalmente, ocurre endocitosis de la tiroglobulina yodinizada la cual regresa a la célula tiroidea y posteriormente mediante estimulación de TSH, se secreta T3 Y T4 a la circulación. La TSH también estimula hiperplasia del folículo tiroideo, por lo que la sobre secreción crónica de la misma implica un aumento clínicamente valorable del volumen tiroideo. ¹¹

La disfunción tiroidea es causa frecuente de infertilidad, sub-infertilidad, abortos espontáneos y parto prematuro. Se asocia con anovulación y ciclos menstruales anormales. Así mismo se ha demostrado que la prevalencia de oligomenorrea es 3 veces mayor en mujeres hipotiroideas, comparadas con la población normal, y que la severidad de las anomalías menstruales está asociada con el grado de elevación de los niveles de TSH. Las hormonas tiroideas afectan directamente la función ovárica, disminuyendo los niveles circulantes de la proteína ligadora de hormonas sexuales e indirectamente a nivel

hipotalámico aumentando los niveles de prolactina, y modificando los pulsos de hormona liberadora de gonadotropinas.¹²

g) Hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico (HSC) constituye una variante del hipotiroidismo en la cual las alteraciones funcionales a nivel tiroideo y sistémico son compensadas con hipersecreción de TSH. Se estima que de un 25-50% de pacientes con HSC presenta síntomas inespecíficos de enfermedad tiroidea, tales como fatiga, xerosis, intolerancia al frío, aumento ponderal, alopecia, hirsutismo, y espasmo muscular.¹³

En 2011, Michalakis KG et al, en la revista Americana de Infertilidad reporto una prevalencia de 23% de hipotiroidismo subclínico en una cohorte de 1231 pacientes con diagnóstico de infertilidad en la población americana. Consideran menester realizar tamizaje para hipotiroidismo subclínico en la población que acuda a consulta por infertilidad.¹⁴

La guía de practica clínica de México sobre hipotiroidismo (actualización 2016) define el concepto de hipotiroidismo subclínico con valores de TSH mayor de 4.5mUI/L con niveles de T4L en rangos de normalidad (0.8-2.9 ng/dl) en pacientes de edad reproductiva. Mencionan que no existe suficientes datos para concluir una relación con infertilidad, sin embargo, reportan evidencia de que la disfunción tiroidea a nivel subclínico podría estar asociada con trastornos ovulatorios.¹⁵

Desde el año 2015 la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva publicó una guía en relación con el HSC en pacientes con infertilidad, debido a las posibles consecuencias de la patología en relación con el embarazo, mencionan que no existe suficiente evidencia para concluir que el hipotiroidismo subclínico se relacione con infertilidad, no obstante, se recomienda en mujeres con infertilidad, con nivel de evidencia C, modificar rangos de referencia considerando HSC con una TSH mayor de 2.5mUI/L, y así entonces se propone mantener mediante reemplazo tiroideo los niveles de TSH debajo de 2.5mUI/L, ya que se asocia a un mayor éxito reproductivo.¹⁶

Así mismo la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva y la Asociación Americana de Endocrinólogos, han reportado tasas de éxito para la concepción mediante

el manejo del hipotiroidismo subclínico asociado a infertilidad, manteniendo niveles de TSH por debajo de 2.5mUI/L.

La Revista Europea de Medicina Interna, en 2016, realizó un estudio prospectivo que incluyó a 1859 mujeres en edad reproductiva, de las cuales 1303 (70%) tenían función tiroidea normal y 596 (30%) cursaban con hipotiroidismo subclínico (Definido como TSH >2.5 mU/L). Se encontró hiperprolactinemia en 42.19% de las pacientes con hipotiroidismo primario, y en 34.93% de las pacientes con hipotiroidismo subclínico. Demostraron que la prolactina sérica resultó ser significativamente mayor en las pacientes con hipotiroidismo en comparación con pacientes eutiroideas. Concluyeron como recomendación realizar evaluación rutinaria de prolactina, en las pacientes con HSC.¹⁷

Raber et al, en la revista *Human Reproduction Oxford Academic*, en un estudio prospectivo británico con 283 pacientes con diagnóstico de infertilidad reporto 34% de hipotiroidismo subclínico, y propone adecuado el tratamiento del hipotiroidismo subclínico para mejoras la tasa de éxito reproductivo.¹⁸

El Instituto Mexicano del Seguro Social en un estudio retrospectivo, observacional realizado en 2017 reporto 14.45% de hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad, y se relaciono a hipotiroidismo en solo 7.9% por lo que concluyeron que la proporción de pacientes con TSH elevada no fue mayor en aquellas con hiperprolactinemia. Consideran que el tamizaje seriado de PRL y TSH podría implicar elevados costos sin presentar un beneficio considerable.¹⁹

La revista Mexicana de Infertilidad, en un artículo de revisión, encontró que la función tiroidea esta sumamente relacionada con infertilidad, y a su vez con un aumento de la concentración de prolactina, resultante de un incremento de la concentración infundibular de la hormona liberadora de tirotrópina. También recomienda modificar rangos de referencia considerando hipotiroidismo con una TSH mayor de 2.5mUI/L, basándose en las referencias internacionales ya comentadas, sin embargo, se menciona que aun persiste incertidumbre sobre en cuanto a tratar con estos valores a mujeres eutiroideas, ya que se requiere de estudios mas específicos y confiables aplicados a la población mexicana.²⁰

V. JUSTIFICACIÓN

El hipotiroidismo es una causa importante de infertilidad. Se ha relacionado esta enfermedad con hiperprolactinemia, sobrepeso y alteraciones en el patrón menstrual. Sin embargo en cuanto al hipotiroidismo subclínico, acuerdo con las referencias internacionales y nacionales, mencionadas en el marco teórico, no existe suficiente evidencia para concluir que el hipotiroidismo subclínico es causa de infertilidad, o si esta entidad tiroidea se relaciona con hiperprolactinemia, por lo que consideramos de utilidad científica demostrar una relación de riesgo específicamente en la población mexicana. Este estudio nos permitiría sustentar estudios de tamizaje y seguimiento en la población mexicana con infertilidad.

VI. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Pese a los avances descritos a nivel nacional e internacional en cuanto a técnicas de reproducción, aun existen variantes inespecíficas sobre el factor neuroendocrino, sobre las cuales un mayor entendimiento podría contribuir a mejorar las tasas de éxito para la concepción, previo a iniciar inducción de la ovulación o a utilizar técnicas de alta complejidad.

Por ello supone una prioridad realizar una búsqueda intencionada un tamizaje hormonal dentro del abordaje de infertilidad.

Se busco con esta investigación asociar en un estudio de carácter observacional, retrospectivo, transversal, comparativo, el hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo para hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad, buscando identificar a las pacientes que cursen con hipotiroidismo subclínico, para determinar una relación directamente proporcional entre prolactina y TSH, además de identificar el patrón menstrual presentado en estas pacientes y su relación con los diferentes estados tiroideos y niveles de prolactina.

VII. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es el hipotiroidismo subclínico un factor de riesgo para hiperprolactinemia como causa de infertilidad en las mujeres que acuden al servicio de biología reproductiva del “Hospital de la mujer” en el periodo comprendido del 1º de Enero del 2015 al 1º de Marzo del 2018?

VIII. OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar la relación que guarda el hipotiroidismo subclínico como factor de riesgo para hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad que acuden al servicio de biología reproductiva del “Hospital de la mujer”.

Objetivos específicos:

Determinar si existe relación como factor de riesgo entre TSH <2.5 con T3 y T4 normales y elevación de prolactina en mujeres con infertilidad primaria.

Describir las características antropométricas encontradas en las pacientes con infertilidad primaria y determinar la relación que guardan las variables edad, peso, y talla con los diferentes estados tiroideos y con hiperprolactinemia.

Describir el patrón menstrual presentado en las mujeres que acuden al servicio de biología reproductiva del “Hospital de la mujer” y la relación que guarda con hiperprolactinemia e hipotiroidismo.

IX. HIPOTESIS

Se realizo un estudio observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, comparativo por lo que no requiere de hipótesis.

X. METODOLOGIA

9.1 Variables

VARIABLE	Definición operacional	Tipo	Escala
Edad	Tiempo de vida en años.	Cuantitativa continua	Años
Peso	Masa en kilogramos.	Cuantitativa continua	Kg
Talla	Medida en unidad longitudinal.	Cuantitativa continua	Cm
IMC	División entre peso y talla al cuadrado.	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Hiperprolactinemia	PRL >20ng/dl.	Cuantitativa continua	Ng/dl
Hipotiroidismo primario	TSH >2.5mUI/L con T4L menor de 0.8ng/dl	Cuantitativa continua	mUI/L
Hipotiroidismo central	TSH <2.5mUI/L con T4L menor de 0.8ng/dl	Cuantitativa continua	
Hipotiroidismo subclínico	TSH >2.5mUI/L con T4L entre 0.8 y 2.9 ng/dl.	Cuantitativa continua	mUI/L
Opsomenorrea	Flujo menstrual infrecuente (Ciclo mayor de 35 días)	Cualitativa	-
Proiomenorrea	Flujo menstrual frecuente. (Ciclo menor de 21 días)	Cualitativa	-
Oligomenorrea	Duración del flujo menstrual menor a 2 días.	Cualitativa dicotómica	-
Amenorrea	Ausencia de menstruación por 3 meses o mas.	Cualitativa dicotómica	-

9.2 Material y métodos

a) *Diseño de la investigación:* Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, comparativo.

b) *Universo de trabajo:* Pacientes del servicio de Biología de la reproducción del Hospital de la Mujer que acuden a consulta externa por Infertilidad.

c) *Población de estudio:* Pacientes con diagnóstico de infertilidad en el servicio de Biología de la reproducción del Hospital de la Mujer que acudieron a consulta externa durante el periodo comprendido entre el 1º de Marzo del 2015 y el 1º de Marzo del 2018.

d) *Procedimiento para obtención de muestras:* Se seleccionaron a las pacientes con diagnóstico de infertilidad en el servicio de Biología de la reproducción del Hospital de la Mujer que acudieron a consulta externa por Infertilidad durante el periodo comprendido entre el 1º de Marzo del 2015 y el 1º de Marzo del 2018 y cumplieron con criterios de inclusión, se ordenaron cronológicamente sin poner en riesgo la confidencialidad.

9.3 Criterios de selección

a) Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes con diagnóstico de infertilidad primaria.
- 2.- Pacientes a las cuales con perfil hormonal y tiroideo incluyendo prolactina.
- 3.- Pacientes que cumplieron con seguimiento por parte del servicio.

b) Criterios de exclusión

- 1.- Patología tiroidea conocida previa.
- 2.- Hiperprolactinemia secundaria a uso de medicamentos.
- 3.- Hiperprolactinemia secundaria a tumores secretores de prolactina.

c) Criterios de eliminación

- 1.- Expediente incompleto por abandono del seguimiento por parte de la paciente.

9.4 Sistema de captación de la información

Se realizó captación de información en hoja electrónica de recolección de datos Microsoft Excel Versión 2017.

9.5 Análisis estadístico

Análisis estadístico general, de media, promedios, porcentaje, cálculo de asociación de riesgo, chi cuadrada para determinar relación entre 2 variables y Kruskal Wallis para comparación de varios grupos.

9.6 Recursos

HUMANOS: Se llevará a cabo una amplia investigación y revisión de datos por parte del investigador titular y tutor de tesis.

MATERIALES: Se requiere de equipo de cómputo, memoria USB, Office 2017 con Excel para la captura de información, disponibles en el Hospital de la Mujer.

FINANCIEROS: Debido a que se utilizan recursos materiales del Hospital de la Mujer, no se requiere de otros recursos financieros, así mismo no hubo participación en convocatorias de financiamiento.

XI. ASPECTOS ETICOS

10.1 Consideraciones éticas

Este protocolo de investigación toma en consideración los siguientes marcos legales:

- a) Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares
- b) Ley general de Salud, en el título quinto, sobre la investigación para la salud, artículo 100.
- c) Ley Estatal de Salud de Puebla, amparada por la Ley General de Salud, título quinto, artículo 87, respecto a la investigación en seres humanos.
- d) Ley de protección de datos que ampara el Instituto Nacional de Transparencia, Acceso a la Información y Protección de Datos Personales (INAI).

10.2 Carta de confidencialidad por parte de los investigadores

En cuenta de que en este protocolo no se interactuará directamente con los pacientes y no hay maniobra experimental, al tratarse de una investigación de tipo observacional, se tomarán los consentimientos informados para la realización del procedimiento, ya firmados previamente a consideración. Se firmará carta de confidencialidad de investigadores.

XII. RESULTADOS

Durante el periodo del 1 de Enero del 2015 al 1 de marzo de 2018 se atendieron 252 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Se considero diagnóstico hipotiroidismo primario aquellas pacientes que presentaban TSH $<2.5\text{mUI/L}$ con T4L menor de 0.8ng/dl . Hipotiroidismo central en pacientes con TSH $<2.5\text{mUI/L}$ y T4L menor de 0.8ng/dl , e hipotiroidismo subclinico TSH $>2.5\text{mUI/L}$ con T4L entre 0.8 y 2.9 ng/dl .

De acuerdo a su perfil tiroideo, 55.6% de las pacientes (n = 140) tenían hipotiroidismo subclínico, 21.8% (n = 55) se encontraban eutiroideas, 15.5% (n = 39) con hipotiroidismo primario y 7.1% (n = 18) hipotiroidismo de origen central (Tabla 1 y Figura 1).

Estado tiroideo de las pacientes atendidas por infertilidad primaria

Estado tiroideo	n	%
Total	252	100
Eutiroideo	55	21.8
Hipotiroidismo primario	39	15.5
Hipotiroidismo central	18	7.1
Hipotiroidismo subclinico	140	55.6

Tabla 1

Estado tiroideo de las pacientes atendidas por infertilidad primaria

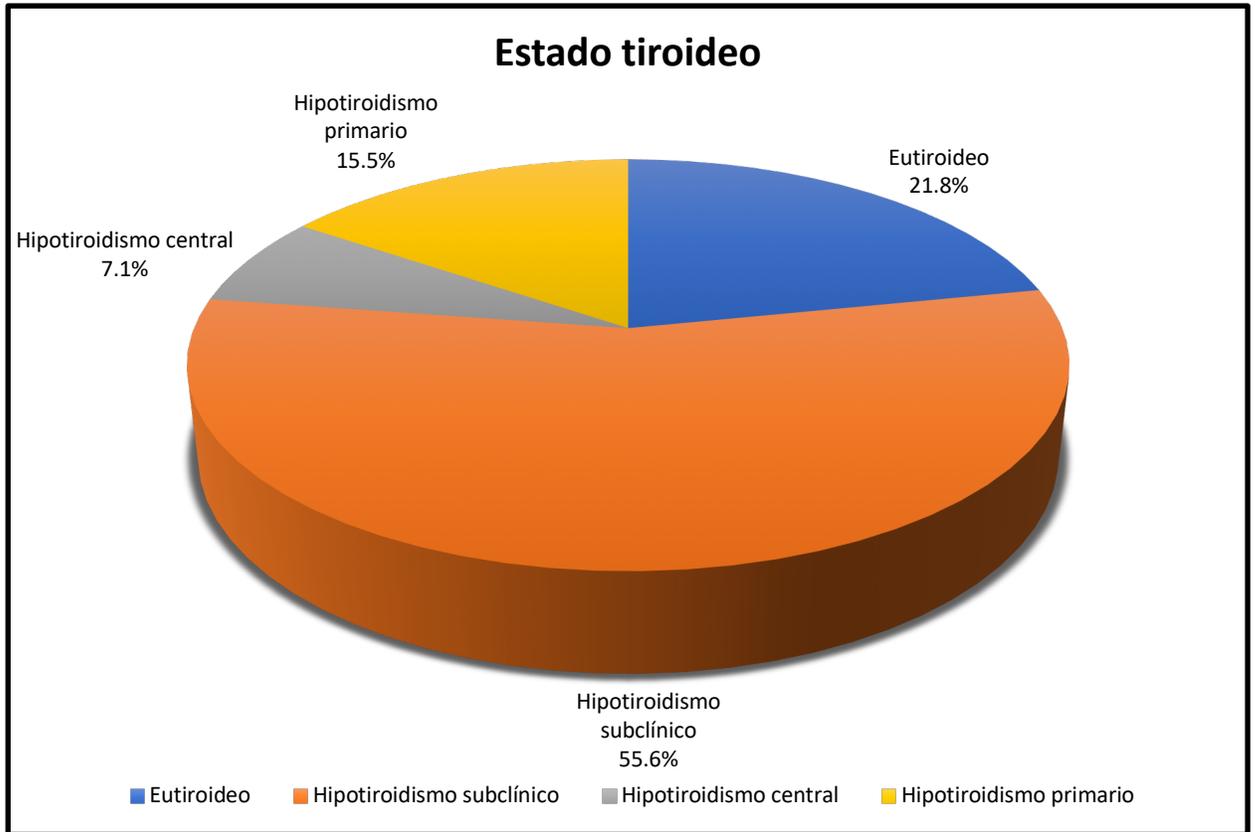


Figura 1

Se estudio la mediana (\tilde{x}) como valor de posición central, en la muestra completa en cuanto a edad, la mediana fue de 30 años con rango de 19 a 39 años. siendo similar en los diferentes subgrupos de estado tiroideo: \tilde{x} =29 en pacientes eutiroides con rango de 20 a 39 años, \tilde{x} =30 en hipotiroidismo subclínico con rango de 19 a 39 años, \tilde{x} =31 en hipotiroidismo primario con rango de 21 a 39 años, y finalmente \tilde{x} =33 en hipotiroidismo de origen central con rango de 20 a 38 años. (Tabla 2)

La mediana de peso también fue similar en los diferentes estados tiroideos, \tilde{x} =68.5kg con rango de 39 a 123 kilos en la muestra completa, \tilde{x} =67kg con rango de 43 a 120kg en pacientes eutiroides, \tilde{x} =69.5 con rango de 47 a 119 kilos en hipotiroidismo subclínico, 69kk con rango de 39 a 123 kilos en hipotiroidismo primario, y \tilde{x} =68.5kg con rango de 53 a 103 kilos en hipotiroidismo central. (Tabla 2)

La mediana de talla fue de 1.57m con rango de 1.40 a 1.78 metros en la muestra completa, sin diferencia significativa entre los diferentes estados tiroideos, \tilde{x} =1.57m en pacientes eutiroides con rango de 1.42 a 1.74 metros, \tilde{x} =1.56 en hipotiroidismo subclínico con rango de 1.40 a 1.73 metros, \tilde{x} =1.58m con rango de 1.41 a 1.78 metros en hipotiroidismo primario y \tilde{x} =1.55 con rango de 1.47 a 1.71 metros en hipotiroidismo central. (Tabla 2)

Características antropométricas de las pacientes atendidas por infertilidad

Característica	Total (N = 252)	Eutiroides (N = 55)	Hipotiroidismo o subclínico (N = 140)	Hipotiroidismo o primario (N = 39)	Hipotiroidismo o central (N = 18)
	\tilde{x} , (Rango)	\tilde{x} , (Rango)	\tilde{x} , (Rango)	\tilde{x} , (Rango)	\tilde{x} , (Rango)
Edad (años)	30, (19 – 39)	29, (20 – 39)	30, (19 – 39)	31, (21 – 39)	33, (20 – 38)
Peso (kg)	68.5, (39 – 123)	67, (43 – 120)	69.5, (47 – 119)	69, (39 – 123)	68.5, (53 – 103)
Talla (m)	1.57, (1.40 – 1.78)	1.57, (1.42 – 1.74)	1.56, (1.40 – 1.73)	1.58, (1.41 – 1.78)	1.55, (1.47 – 1.71)
IMC (kg/m²)	27.8, (16.4 – 53.2)	26.6, (16.4 – 42.0)	28.2, (19.3 – 41.8)	27.3, (19.6 – 53.2)	29.1, (22.1 – 37.4)

Tabla 2

En cuanto al índice de masa corporal, calculado como la división de peso entre talla al cuadrado (kg/m^2) la mediana en la muestra completa fue de $27.8\text{kg}/\text{m}^2$ con rango de 16.4 a $53.2\text{ kg}/\text{m}^2$, en pacientes eutiroideas $\bar{x} = 26.6\text{ kg}/\text{m}^2$ con rango de 16.4 a $42\text{ kg}/\text{m}^2$, en hipotiroidismo subclínico $\bar{x} = 28.2\text{ kg}/\text{m}^2$ con rango de 19.3 a $41.8\text{ kg}/\text{m}^2$, en hipotiroidismo primario $\bar{x} = 27.3\text{ kg}/\text{m}^2$ con rango de 19.6 a $53.2\text{ kg}/\text{m}^2$, y en hipotiroidismo central $\bar{x} = 29.1\text{ kg}/\text{m}^2$ con rango de 22.1 a $37.4\text{ kg}/\text{m}^2$. (Tabla 2)

En la tabla 2 se correlaciona el índice de masa corporal con los diferentes estados tiroideos. Se considero peso normal IMC entre 18.5 y $24.9\text{kg}/\text{m}^2$, sobrepeso IMC entre 25 y $29.9\text{ kg}/\text{m}^2$ y obesidad con IMC mayor de $30\text{ kg}/\text{m}^2$.

Se observo que la mayoría de las pacientes estudiadas por infertilidad primaria tenía sobrepeso (49.2%), un 29.0% obesidad y solo 21.8% se encontraba en peso normal (Tabla 3).

Clasificación del peso por índice de masa corporal

Característica	Total (N = 252)	Eutiroideas (N = 55)	Hipotiroidism o subclínico (N = 140)	Hipotiroidism o primario (N = 39)	Hipotiroidism o central (N = 18)
Clasificación del peso por IMC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Normal	55 (21.8)	19 (34.5)	26 (18.6)	8 (20.5)	2 (11.1)
Sobrepeso	124 (49.2)	21 (38.5)	74 (52.9)	20 (51.3)	9 (50.0)
Obesidad	73 (29.0)	15 (27.3)	40 (28.6)	11 (28.2)	7 (38.9)

Tabla 3

De acuerdo al estado tiroideo se observo una tendencia al sobrepeso y obesidad en las pacientes con hipotiroidismo sobre las pacientes eutiroideas. Inclusive en el grupo subclínico. De las pacientes eutiroideas el porcentaje de normalidad es del 34.5% a diferencia del grupo con hipotiroidismo subclínico con 18.6%, 20.5% en hipotiroidismo primario y 11.1% en hipotiroidismo central.

Se encontraron n=21 (38.5%) de pacientes con sobrepeso en el grupo eutiroideo, n=74 (52.9%) en el grupo con hipotiroidismo subclínico, n= 20 (51.3%) en hipotiroidismo primario y n=9 (50%) en hipotiroidismo central. El sobrepeso fue la entidad prevalente.

Se encontraron n=15 (27.3%) de pacientes con obesidad en el grupo eutiroideo, n=40 (28.6%) en el grupo con hipotiroidismo subclínico, n= 11 (28.2%) en hipotiroidismo primario y n=7 (38.9%) en hipotiroidismo central.

Diagrama de caja para el índice de masa corporal en los diferentes estados tiroideos.

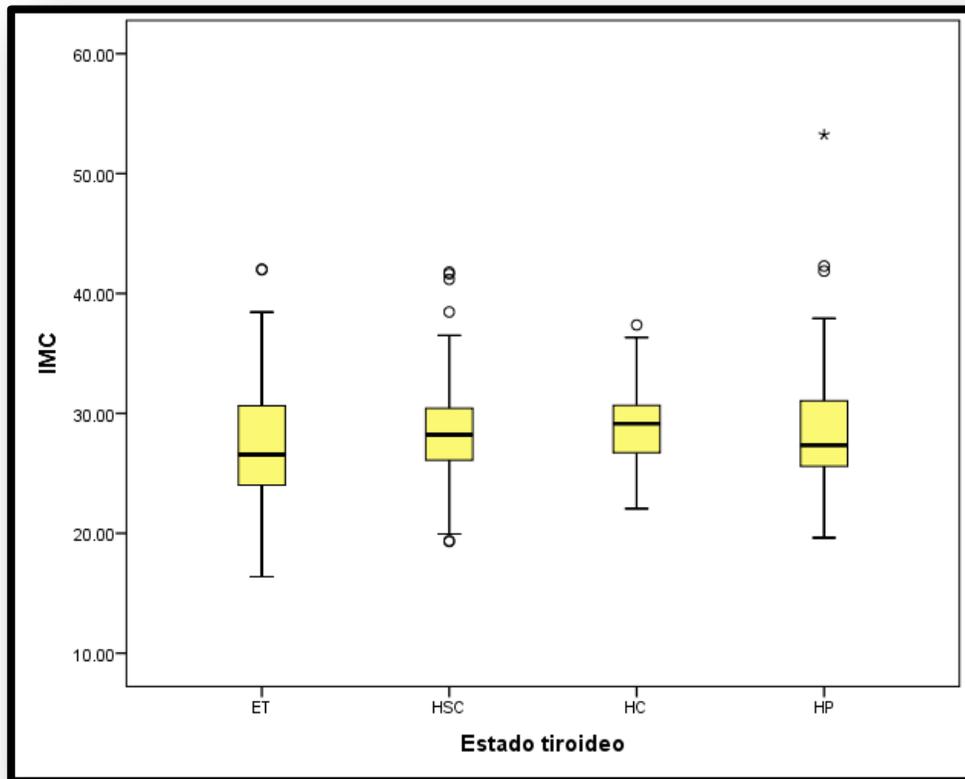


Figura 2. ET = eutiroidea, HSC = hipotiroidismo subclínico, HC = hipotiroidismo central, HP = hipotiroidismo primario.

El perfil hormonal de las pacientes estudiadas se resume en la tabla 4.

La mediana de T4L fue de 0.88ng/dl en la muestra completa, $\tilde{x} = 0.9$ ng/dl en pacientes eutiroideas, $\tilde{x} = 0.93$ ng/dl en hipotiroidismo subclínico, $\tilde{x} = 0.75$ ng/dl en hipotiroidismo primario, y $\tilde{x} = 0.75$ ng/dl en hipotiroidismo central. La mediana de la concentración de T4 libre fue mayor en los grupos de pacientes eutiroideas y con hipotiroidismo subclínico (0.90 ng/dL y 0.93 ng/dL, respectivamente) comparada con los grupos de hipotiroidismo central o primario (0.75 ng/dL en ambos grupos)

La mediana de TSH fue de 1.01mUI/L en la muestra completa, $\tilde{x} = 1.88$ mUI/L en pacientes eutiroideas, $\tilde{x} = 3.45$ mUI/L en hipotiroidismo subclínico, $\tilde{x} = 3.85$ mUI/L en hipotiroidismo primario, y $\tilde{x} = 1.76$ mUI/L en hipotiroidismo central. La mediana de TSH fue superior en los grupos de hipotiroidismo subclínico e hipotiroidismo primario (3.45 mUI/L y 3.85 mUI/L, respectivamente) comparada con los grupos de pacientes eutiroideas o con hipotiroidismo central (1.88 mUI/L y 1.76 mUI/L, respectivamente) en concordancia con los criterios diagnósticos.

La mediana de PRL fue de 14.35ng/dl en la muestra completa, $\tilde{x} = 13.7$ ng/dl en pacientes eutiroideas, $\tilde{x} = 14.54$ ng/dl en hipotiroidismo subclínico, $\tilde{x} = 15.82$ ng/dl en hipotiroidismo primario, y $\tilde{x} = 10.88$ ng/dl en hipotiroidismo central.

Perfil bioquímico de las pacientes atendidas por infertilidad

Estudio de laboratorio	Total (N = 252)	Eutiroides (N = 55)	Hipotiroidismo subclínico (N = 140)	Hipotiroidismo primario (N = 39)	Hipotiroidismo central (N = 18)	P
	\bar{x} , (Rango)	\bar{x} , (Rango)	\bar{x} , (Rango)	\bar{x} , (Rango)	\bar{x} , (Rango)	
T4 libre (ng/dL)	0.88, (0.44 – 1.68)	0.9, (0.8 – 1.68)	0.93, (0.8 – 1.33)	0.75, (0.44 – 0.79)	0.75, (0.64 – 0.79)	< 0.001 ^a
TSH (mUI/L)	1.01, (2.95 – 21.30)	1.88, (1.01 – 2.45)	3.45, (2.51 – 10.46)	3.85, (2.52 – 21.3)	1.76, (1.13 – 2.35)	< 0.001 ^a
Prolactina (ng/dL)	14.35, (4.40 – 63.17)	13.7, (4.68 – 34.6)	14.54, (6.22 – 39.57)	15.82, (4.4 – 63.17)	10.88, (5.12 – 28.89)	0.002 ^a
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Hiperprolactinemia	56 (22.2)	10 (18.2)	30 (21.4)	15 (38.5)	1 (5.6)	0.024 ^b

Tabla 4

- a. Valor obtenido mediante prueba de Kruskal-Wallis
- b. Valor obtenido mediante prueba de chi cuadrada.

La concentración de prolactina fue significativamente diferente en los diferentes estados tiroideos, siendo mayor en el grupo de hipotiroidismo primario (\bar{x} =15.82 ng/dL), en hipotiroidismo subclínico (\bar{x} =14.54 ng/dL), y fue menor en el grupo de hipotiroidismo central (\bar{x} =10.88 ng/dL). Se grafica riesgo mediante diagrama de caja para la concentración de prolactina de acuerdo al estado tiroideo. Se evalúa valor de p mediante prueba Kruskal-Wallis comparando la mediana de varios grupos al comparar T4L, TSH y Prolactina. Se obtiene valor de p mediante prueba de chi cuadrada al definir hiperprolactinemia como entidad con niveles de prolactina mayor a 20ng/dl. (Tabla 4).

Al analizar los resultados encontramos que la mediana de prolactina en hipotiroidismo subclínico (\bar{x} =14.54 ng/dL) a pesar de ser mayor que la mediana para el estado eutiroides,

($\bar{x} = 13.7$ ng/dL), no presenta significancia estadística cuando definimos hiperprolactinemia como prolactina mayor de 20ng/dl, por lo que no se correlaciona con riesgo para hiperprolactinemia per se.

En la figura 3 se aprecian los diagramas de caja para la concentración de prolactina en los diferentes estados tiroideos.

Diagramas de caja para la concentración de prolactina de acuerdo al estado tiroideo

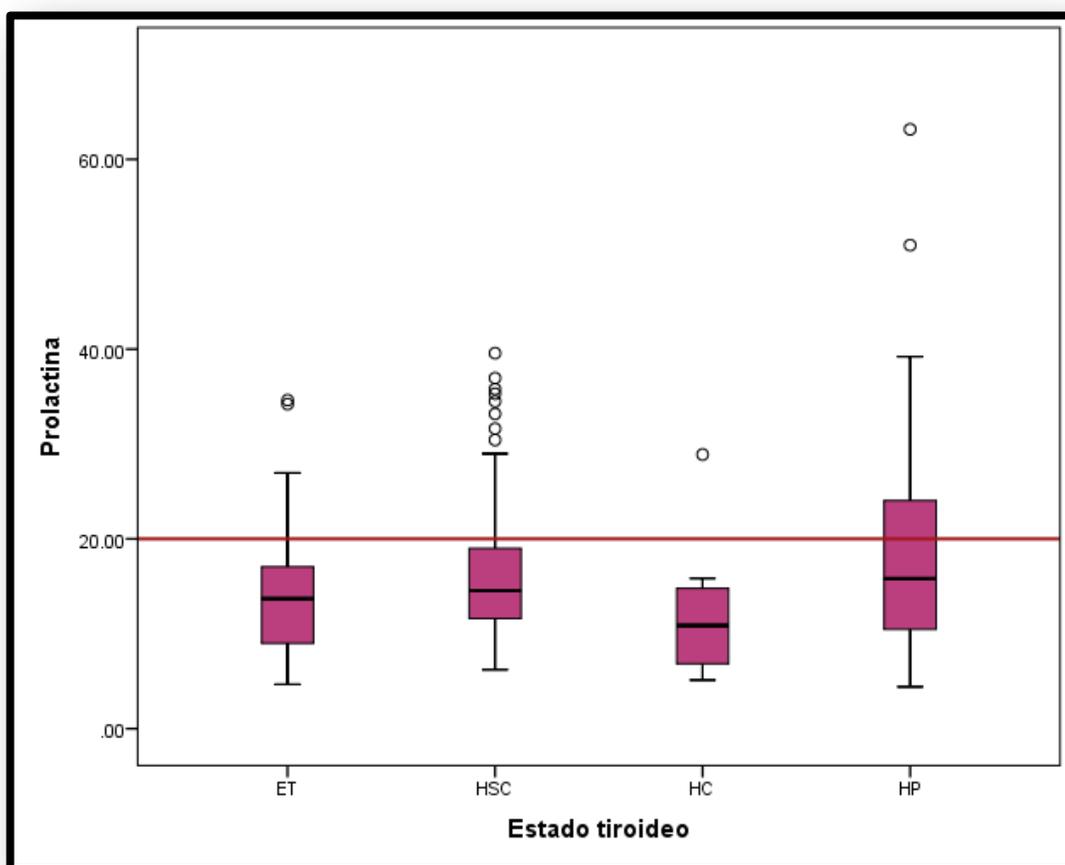


Figura 3. ET = eutiroidea, HSC = hipotiroidismo subclínico, HC = hipotiroidismo central, HP = hipotiroidismo primario.

La prevalencia de hiperprolactinemia fue de 22.2% en la muestra estudiada. Al estudiar la prevalencia por estado tiroideo, esta fue mayor en el grupo de hipotiroidismo primario (38.5%), seguida del grupo de hipotiroidismo subclínico (21.4%) (Tabla 4 y Figura 4).

Porcentaje de hiperprolactinemia de acuerdo al estado tiroideo

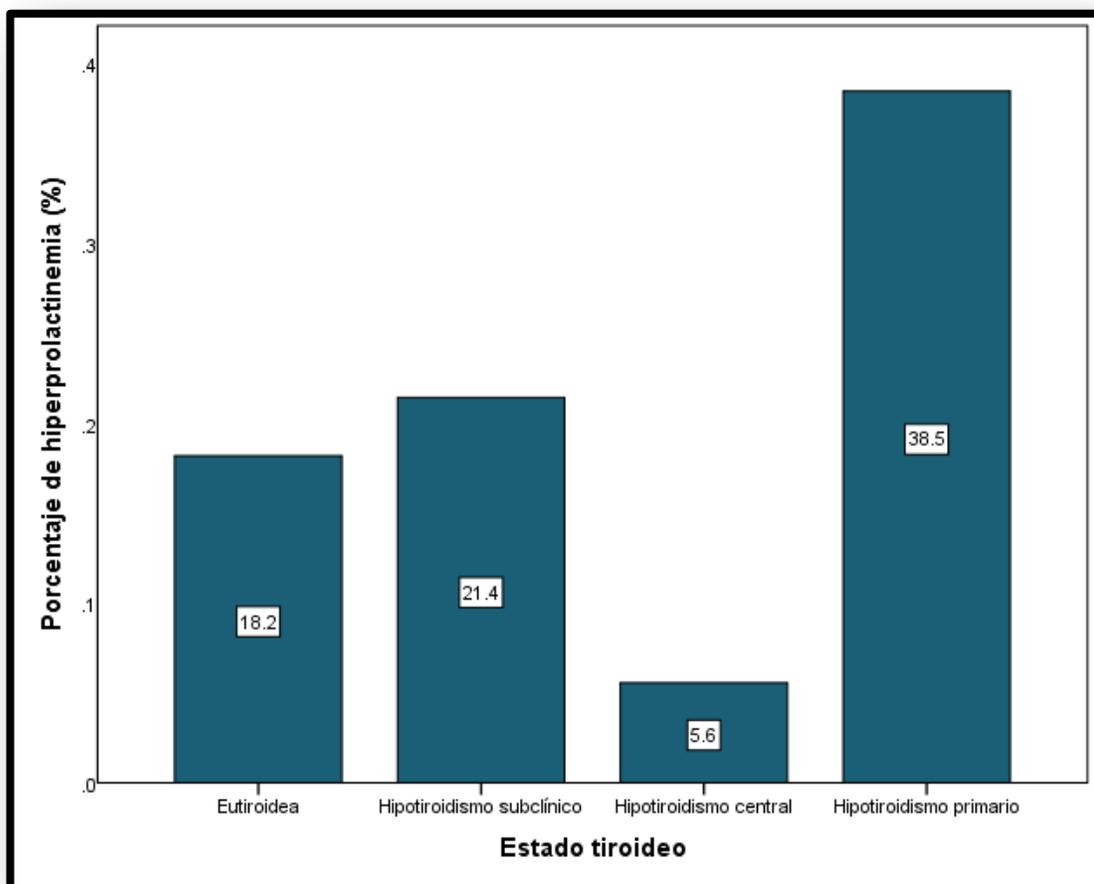


Figura 4.

El patrón del ciclo menstrual de las pacientes estudiadas se resume en la tabla 5 y figuras 5,6.

De la muestra completa el 38.5% (n = 97) de las pacientes reportó opsomenorrea, definida como ciclo menstrual intermitente con ciclos mayores de 35 días, siendo este el patrón menstrual mas frecuente en la población con infertilidad primaria. Por estados tiroideos observamos que n=12 (21.8%) de pacientes eutiroideas presentaron opsomenorrea, n=53 (37.9%) en hipotiroidismo subclínico, n=25 (64.1%) en hipotiroidismo primario, y n=7 (38.9%) en hipotiroidismo central. Siendo este porcentaje estadísticamente mayor en el grupo de hipotiroidismo primario (64.1%) y presente en el 37.9% de la población con hipotiroidismo subclínico.

El siguiente patrón más frecuente fue amenorrea, definido como ausencia de menstruación por mas de 3 meses. Fue reportado por 13.5% de las pacientes (n=34), y observado con mayor frecuencia en el estado hipotiroideo sobre el eutiroideo. De los cuales solo n=4 (7.3%) son pacientes eutiroideas. n=21 (15%) presentan hipotiroidismo subclínico, n=8 (20.5%) hipotiroidismo primario y n=1 (5.6%) hipotiroidismo central.

Se observo proiomenorrea (flujo menstrual frecuente con ciclo menor de 21 días) en 4.4% (n=11) de las pacientes con infertilidad y oligomenorrea (duración del flujo menstrual menor a 2 días en 0.8% (n=2)

Tabla 5. Patrón menstrual de las pacientes atendidas por infertilidad

Patrón menstrual	Total (N = 252)	Eu-tiroideas (N = 55)	Hipotiroidismo subclínico (N = 140)	Hipotiroidismo primario (N = 39)	Hipotiroidismo central (N = 18)	P ^a
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Opso-menorrea	97 (38.5)	12 (21.8)	53 (37.9)	25 (64.1)	7 (38.9)	0.001
Oligo-menorrea	2 (0.8)	2 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.065
Proio-menorrea	11 (4.4)	4 (7.3)	3 (2.1)	4 (10.3)	0 (0.0)	0.077
Amenorrea	34 (13.5)	4 (7.3)	21 (15.0)	8 (20.5)	1 (5.6)	0.194

a. Valor obtenido mediante prueba de chi cuadrado.

Patrón menstrual de las pacientes atendidas por infertilidad

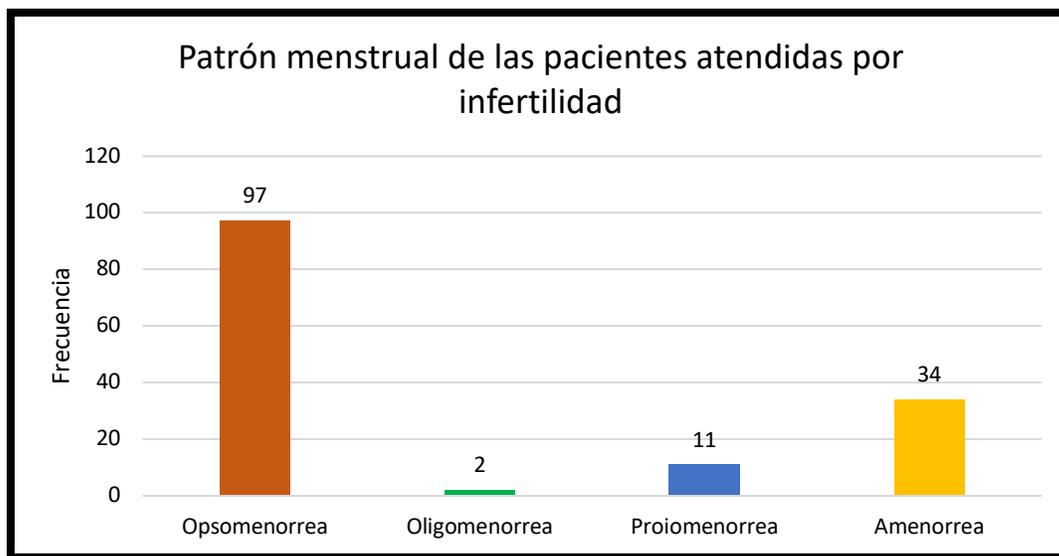


Figura 5

Patrón menstrual de las pacientes atendidas por infertilidad

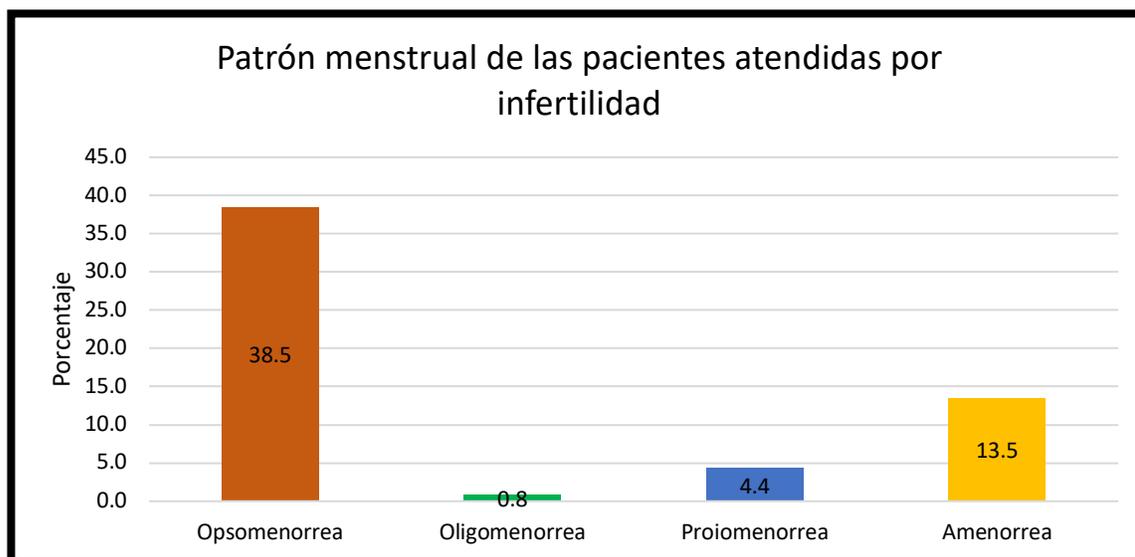


Figura 6

XIII. DISCUSIÓN

En 2011, Michalakis KG et al, en la revista Americana de Infertilidad, reporto un porcentaje de 23% de hipotiroidismo subclínico en una cohorte de 1231 pacientes con diagnóstico de infertilidad en la población americana.¹³ Raber W et al, en un estudio prospectivo con 283 pacientes con diagnóstico de infertilidad reporto 34% de hipotiroidismo subclínico.¹⁸ En nuestro estudio, el cual fue realizado específicamente con pacientes que cumplían criterios diagnósticos para infertilidad de tipo primaria se demostró que 55.6% de las pacientes tenían hipotiroidismo subclínico, 15.5% hipotiroidismo primario y 7.1% hipotiroidismo central, lo que supone un área de oportunidad importante para seguimiento y tamizaje a nuestra población en el manejo de infertilidad.

Desde el año 2015 la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva publicó una guía en relación con el HSC en pacientes con infertilidad, mencionan que no existe suficiente evidencia para concluir que el hipotiroidismo subclínico se relacione con infertilidad o hiperprolactinemia. El Instituto Mexicano del Seguro Social en un estudio retrospectivo, observacional realizado en 2017 reporto 14.45% de hiperprolactinemia en mujeres con infertilidad, y se relaciono a hipotiroidismo en solo 7.9% por lo que concluyeron que la proporción de pacientes con TSH elevada no fue mayor en aquellas con hiperprolactinemia.

En nuestro estudio observamos que la concentración de prolactina fue significativamente diferente en los diferentes estados tiroideos, siendo mayor en el grupo de hipotiroidismo primario ($\bar{x} = 15.82$ ng/dL), en hipotiroidismo subclínico ($\bar{x} = 14.54$ ng/dL), y fue menor en el grupo de hipotiroidismo central ($\bar{x} = 10.88$ ng/dL). Al analizar los resultados encontramos que la mediana de prolactina en hipotiroidismo subclínico ($\bar{x} = 14.54$ ng/dL) a pesar de ser mayor que la mediana para el estado eutiroideo, ($\bar{x} = 13.7$ ng/dL), no presenta significancia estadística cuando definimos hiperprolactinemia como prolactina mayor de 20ng/dl, por lo que no se correlaciona con riesgo para hiperprolactinemia per se.

Sin embargo, encontramos una alteración significativa en el patrón del ciclo menstrual de las pacientes estudiadas: 38.5% reportó opsomenorrea, siendo este porcentaje estadísticamente mayor en el grupo de hipotiroidismo primario (64.1%).

Al clasificar el peso de acuerdo al IMC, de las pacientes que acuden al servicio de biología de la reproducción por infertilidad primaria, la mayoría de las pacientes tenía sobrepeso (49.2%), un 29.0% presentaban obesidad y solo 21.8% se encontraba en peso normal, concordamos con la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, por lo que probablemente otra área de oportunidad para mejorar las tasas de concepción sería el manejo multidisciplinario del sobrepeso y la obesidad para mejorar las tasas de éxito de concepción.

XIV. CONCLUSIONES

Con base en los resultados obtenidos el hipotiroidismo subclínico no se asocio a una mayor proporción de hiperprolactinemia en las pacientes con infertilidad primaria, aunque la concentración de prolactina fue mas alta en el grupo de hipotiroidismo subclínico en comparación con el grupo eutiroideo. Por otra parte, el hipotiroidismo primario sí fue un factor asociado a mayor concentración de prolactina e hiperprolactinemia.

Se observo que la mayoría de las pacientes estudiadas por infertilidad primaria tenía sobrepeso. De acuerdo al estado tiroideo se observo una tendencia al sobrepeso y obesidad en las pacientes con hipotiroidismo sobre las pacientes eutiroideas. Especialmente en el grupo subclínico.

En cuanto al patrón de ciclo menstrual observado, opsomenorrea fue el patrón que se presento con mayor frecuencia en las pacientes con infertilidad primaria, y casi la totalidad de las pacientes con hipotiroidismo presentaron alguna alteración de su ciclo menstrual, siendo este porcentaje estadísticamente mayor en hipotiroidismo subclínico.

Tomando esta información en cuenta, podemos concluir que, durante el seguimiento de las pacientes con hipotiroidismo subclínico, encontrar nuevas alteraciones en su ciclo menstrual pudiera ser un dato indirecto de hiperprolactinemia y quizá de progresión a un hipotiroidismo primario manifiesto.

XV. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Matorras R. et al. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a guideline. *Fertil Steril* 2013; 63.
- 2.- Pérez Peña. Factor neuroendócrino. En Atención integral de la infertilidad Médica. Panamericana, 3ª edición, México, 2011: 185-225.
- 3.- Biondi B. Cooper D. The Clinical Significance of Subclinical Thyroid Dysfunction. *Endocrine Reviews*. 2008; 29; 76-131.
- 4.- Cooper DS, Biondi B. Subclinical thyroid disease. *Lancet* 2012; 379; 1142-1154.
- 5.- Ben-Jonathan N and Hugo E. Prolactin in adipose tissue: regulation and functions. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015; 846; 1-35.
- 6.- Yu-Lee LY. Molecular actions of prolactin in the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1997; 215; 35-52.
- 7.- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A and Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev*. 2000; 80; 1523-1631.
- 8.- Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96; 273-288.
- 9.- Ben-Jonathan N, LaPensee CR and LaPensee EW. What we can learn from rodents about prolactin in humans? *Endocr Rev*. 2008; 29; 1-41.
- 10.- Ganong et al. Glandula tiroides. En Fisiología Médica. McGrawHill, 25ª edición, México, 2013: 468-482.

- 11.- Medenica S, Nedeljovic O, Radojevic N, Stojkovic M, Trbojevic B, Pajovic B. Thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity in euthyroid women in achieving fertility. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19; 977-987.
12. Poppe K, Velkeniers B. Thyroid disorders in infertile women. *Ann Endocrinol*, 2003; 64; 45-50.
- 13.- Bahar A, Akha O, Kashi Z. Hyperprolactinemia in association with subclinical hypothyroidism. *Caspian J Intern Med* 2011; 229-233.
- 14- Michalakis KG, Mesen TB, Brayboy LM, Yu B, et al. Subclinical elevations of thyroid stimulating hormone and assisted reproductive technology outcomes. *Fertil Steril* 2011; 95: 2634-2637.
- 15.- Diagnóstico de la pareja infértil y tratamiento con técnicas de baja complejidad. México: *Instituto Mexicano del Seguro Social*, 2012.
- 16.- Yoshioka W, Amino N, Ide A, Kang S, Kudo T, Nishihara E, Ito M. Thyroxin treatment may be useful for subclinical hypothyroidism in patients with female infertility. *Endocr J* 2015; 62; 87-92.
- 17.- Sharma LK, et al. Prevalence and predictors of hyperprolactinemia in subclinical hypothyroidism, *Eur J Intern Med* (2016), *Hum Reprod*. 2003; 18; 707-.
18. Raber W, et al, Thyroxine treatment modified in infertile women according to thyroxine-releasing hormone testing: five year follow up of 283 women referred after exclusion of absolute causes of infertility. *Hum Reprod*. 2003; 18; 707-14.
- 19.- Mateo-Sánchez HA, Hernández- Arroyo L, Mateo-Madrigal DM. Hipotiroidismo e infertilidad. *Rev Mex Reprod* 2012; 5; 3-6.
- 20.- Carranza-Lira S et al. Tirotrópica elevada e hiperprolactinemia, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2017;55 Supl 1; S53-7.

XVI. ANEXOS

12.1 Cronograma de actividades

Actividad	2018															
	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	
Protocolo de investigación				X												
Evaluación de protocolo de investigación							X	X	X	X	X					
Recabar información de los expedientes clínicos									X	X	X		X			
Validación de hipótesis												X	X			
Elaboración de gráficas												X	X			
Escritura de tesis														X	X	
Publicación de resultados																X

12.2 Método de recolección de datos

<p>Nombre de la paciente: (INICIALES DEL NOMBRE)</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Edad: _____</p>	<p>Expediente:</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>Folio:</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
<p>PESO: _____</p> <p>TALLA: _____</p> <p>IMC: _____</p>	
<p>PROLACTINA: _____</p> <p>TSH: _____</p> <p>T4L: _____</p>	
<p>OPSOMENORREA: Si _____ No _____</p> <p>OLIGOMENORREA: Si _____ No _____</p> <p>PROIOMENORREA: Si _____ No _____</p> <p>AMENORREA: Si _____ No _____</p>	

