



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
HOSPITAL GESTARE-STARMEDICA**

Título:

**“Relación entre Síndrome de Ovario Poliquístico e Hipotiroidismo
Subclínico”**

Tesis

**Para Obtener El Grado de
Subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana**

Presenta:

Dr. Oscar Salcido Rivera

Director de Tesis:

Dr. Jaime Arturo Escárcega Preciado

Chihuahua, Chihuahua, México. A febrero de 2023

SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

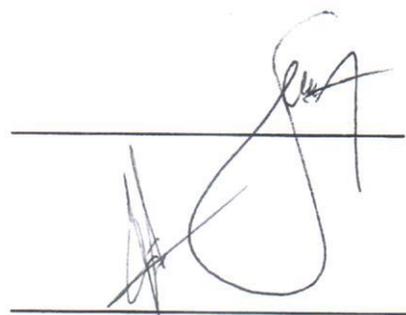
SUBDIRECCION MEDICA GENERAL

HOSPITAL STAR MEDICA CHIHUAHUA

**TITULO: RELACION ENTRE SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO E HIPOTIROIDISMO SUBCLINICO
GESTARE STAR MEDICA CHIHUAHUA.**

INVESTIGADOR RESPONSABLE: DR. OSCAR SALCIDO RIVERA

Dr. Said Alejandro De La Cruz Rey
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Chihuahua



Dr. Gerardo Velo Méndez
Director Médico del Hospital Star Médica Chihuahua



Dr. Edmundo Berumen Nafarrete
Subdirector de Enseñanza e Investigación
Jefe de Enseñanza Hospital Star Medica Chihuahua



Dr. Jaime Arturo Escárcega Preciado
Jefe de Servicio de Biología de Reproducción
Médico Titular del Servicio
Hospital Star Médica Chihuahua
Director de Tesis



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
HOSPITAL GESTARE-STARMEDICA**

Título:

“Relación entre Síndrome de Ovario Poliquístico e Hipotiroidismo Subclínico”

Miembros del Comité de Tesis

Director de tesis:

Dr. Jaime Arturo Escárcega Preciado

Asesor de tesis:

Dra. Ana Irene Pérez Echavarría

Chihuahua, Chihuahua, México. A febrero de 2023

AGRADECIMIENTOS

Primeramente, quisiera agradecer a Dios por permitirme estar en esta vida, la cual me ha dado muchas satisfacciones y en esta ocasión me permitió terminar este proyecto que tenía pendiente. A mi familia, a mi esposa e hijos que me apoyaron en esta etapa el estar ausente de casa, no poder estar conviviendo con ellos pero que al final esto se logró con su apoyo. A mi maestro Dr. Jaime A. Escárcega Preciado que con sus enseñanzas me formaron en esta subespecialidad que tanto me apasiona, infinitamente agradecido por esta oportunidad que me otorgo para finalizar este paso pendiente que tenía. A mis compañeros por este camino que recorrimos juntos hasta llegar a la meta. No podía faltar todo el personal de Gestare y de Star Medica que hicieron posible que lo aprendido en las aulas se llevara a cabo en la práctica con excelentes resultados.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO	7
ANTECEDENTES.....	7
SÍNDROME DE OVARIO POLIQUISTICO.....	9
<i>Tóxicos ambientales</i>	<i>9</i>
<i>Estrés físico y emocional</i>	<i>12</i>
<i>Dieta.....</i>	<i>12</i>
<i>Fisiopatología.....</i>	<i>¡Error! Marcador no definido.</i>
<i>Evaluación</i>	<i>13</i>
<i>Tratamiento.....</i>	<i>14</i>
HIPOTIROIDISMO CLÍNICO Y SUBCLÍNICO	14
RELACIÓN ENTRE SOP E HIPOTIROIDISMO CLÍNICO Y SUBCLÍNICO	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	21
HIPÓTESIS	21
OBJETIVOS.....	21
GENERAL	21
ESPECÍFICOS	21
METODOLOGÍA	21
TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	21
POBLACIÓN DE ESTUDIO	22
CRITERIOS DE SELECCIÓN	22

<i>Criterios de inclusión</i>	22
<i>Criterios de exclusión</i>	22
<i>Criterios de eliminación</i>	22
TAMAÑO DE MUESTRA	22
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	24
RECURSOS	25
<i>Humanos</i>	25
<i>Físicos</i>	25
<i>Financieros</i>	25
CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD.....	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
CONCLUSIONES	31
REFERENCIAS	32
ANEXOS	35
FORMATO DE LA RECOLECCIÓN DE DATOS	35

RESUMEN

Antecedentes: El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) se caracteriza por disfunción ovulatoria, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos. Es de los desórdenes endocrinológicos más frecuentes en pacientes en edad reproductiva y la etiología exacta sigue en investigación. Se ha estudiado la coexistencia del SOP con otras patologías, principalmente con las que se piensa que existe una relación por los cambios metabólicos y endocrinológicos que tienen en común, como por ejemplo con los desbalances tiroideos. Todo con la finalidad de lograr tener un mejor entendimiento de la etiología del SOP y/o de su manejo.

Objetivo: Identificar si existe alguna relación o características en común entre las pacientes con SOP e hipotiroidismo subclínico.

Método: Se realizó un estudio observacional transversal retrospectivo. La población estudiada fueron las pacientes de reproducción de la consulta externa de Gestare-Starmédica en el periodo comprendido de marzo de 2021 a junio de 2022. Se obtuvo un total de 127 pacientes con diagnóstico de SOP definido de acuerdo con los criterios de Rotterdam. Se clasificó con hipotiroidismo subclínico a las pacientes con valores séricos de TSH ≥ 4.5 mIU/L con T4 libre normal, y se consideró eutiroideas a aquellas con TSH < 4.49 mIU/L. Se evaluaron las variables independientes cuantitativas con el estadístico T Student. Se consideró un α de dos colas y una $p = < 0.05$. La correlación entre TSH y variables independientes se evaluó con correlación de Spearman. Las variables categóricas fueron analizadas con Chi Cuadrada.

Resultados: De 127 pacientes con infertilidad que se analizaron, 104 (82.67%) pacientes se diagnosticaron con SOP y las 23 (17.32%) pacientes restantes no cumplieron con los criterios de Rotterdam para SOP. De las pacientes con diagnóstico de SOP el promedio de TSH sérico fue de 3.5 mU/L y las que no tuvieron SOP la TSH promedio fue de 2.29 mU/L con un valor p de 0.048. En cuanto a las pacientes con diagnóstico de SOP 33 (31.7%) se detectaron con hipotiroidismo subclínico. No se encontró una relación estadísticamente significativa entre el SOP y el hipotiroidismo subclínico en nuestra muestra.

Conclusiones: El SOP y el hipotiroidismo subclínico son patologías que afectan el funcionamiento del sistema cardiovascular, lipídico y el metabolismo en general, favoreciendo alteraciones de la insulina, resistencia a la misma e incluso diabetes creando así un círculo vicioso de alteraciones metabólicas y reproductivas. Se debe realizar una búsqueda intencionada en las pacientes que se detectan con SOP de otras alteraciones metabólicas y endocrinológicas para dar un tratamiento completo que abarque la mayoría de las alteraciones identificadas, para así evitar complicaciones. Finalmente, es muy importante continuar con investigaciones para identificar la relación que comparte el SOP y los desbalances tiroideos como son el hipotiroidismo tanto clínicamente establecido como el subclínico.

ABSTRACT

Background: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is characterized by ovulatory dysfunction, hyperandrogenism, and polycystic ovaries. It is one of the most frequent endocrinological disorders in patients of reproductive age and the exact etiology remains unknown. The coexistence of PCOS with other pathologies has been studied, mainly with those thought to be related to the metabolic and endocrinological changes such as thyroid imbalances. All to achieve a better understanding of the etiology of PCOS and / or its management.

Objective: To identify whether there is any relationship or characteristics in common between patients with PCOS and subclinical hypothyroidism.

Methodology: A retrospective cross-sectional observational study was conducted. The population studied were reproduction patients from the Gestare-Starmédica outpatient clinic in the period from March 2021 to June 2022. A total of 127 patients were diagnosed with PCOS defined according to the Rotterdam criteria. Patients with serum TSH values ≥ 4.5 mIU/L with normal free T4 were classified as subclinical hypothyroidism, and those with TSH < 4.49 mIU/L were considered euthyroid. Quantitative independent variables were evaluated with the T Student statistic. The correlation between TSH and independent variables was evaluated with Spearman's correlation. The categorical variables were analyzed with Chi Square.

Results: Of 127 infertility patients who were analyzed, 104 (82.67%) patients were diagnosed with PCOS and the remaining 23 (17.32%) patients did not meet the Rotterdam criteria for PCOS. Of the patients diagnosed with PCOS, the average serum TSH was 3.5 mU/L and those who did not have PCOS, the mean TSH was 2.29 mU/L with a p-value of 0.048. As for patients diagnosed with PCOS, 33 (31.7%) were detected with subclinical hypothyroidism. No statistically significant relationship was found between PCOS and subclinical hypothyroidism in our sample.

Conclusion: PCOS and subclinical hypothyroidism are pathologies that affect the functioning of the cardiovascular, lipid system and metabolism in general, favoring alterations of insulin, resistance to it and even diabetes thus creating a vicious circle of metabolic and reproductive alterations. An intentional search should be carried out in

patients who are detected with PCOS of other metabolic and endocrinological alterations to give a complete treatment that covers most of the identified alterations, to avoid complications. Finally, it is very important to continue with research to identify the relationship shared by PCOS and thyroid imbalances such as both clinically established and subclinical hypothyroidism.

INTRODUCCIÓN

A nivel internacional, el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es de las patologías endocrinológicas más comunes. En México, entre el 6-10% de las mujeres en edad reproductiva padece de éste (1). Se sabe que el síndrome de ovario poliquístico tiene implicaciones metabólicas y cardiovasculares como resistencia a la insulina y diabetes, también este asociado a infertilidad, hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio; todas sus implicaciones se han estudiado y se ha llegado a relacionar con trastornos tiroideos como el hipotiroidismo subclínico. Éste último causa un déficit hormonal que tiene muchos efectos en el sistema reproductivo en cuanto a su desarrollo y su función (2). El INEGI indica que en México hay 1.5 millones de parejas que padecen infertilidad. Una de cada seis parejas que desean tener un hijo, tienen problemas para concebir, ya sea de manera temporal o permanente (3).

Por estas razones se han llevado a cabo varias investigaciones de cómo las endocrinopatías pueden afectar a las mujeres en la edad reproductiva. Al ser SOP una de las afectaciones más comunes y una de las entidades de las cuales la etiología sigue sin comprenderse por completo, se ha estudiado un origen genético o metabólico. Otras de las entidades endocrinológicas más comunes de las mujeres es la tiroiditis autoinmune; que además de las principales causas de hipotiroidismo clínico o subclínico, se ha visto que hay una prevalencia alta en pacientes con SOP (4).

Ambas entidades llegan a presentarse y diagnosticarse al mismo tiempo, actualmente no se sabe si el hipotiroidismo es consecuencia del SOP o viceversa, o si hay algún factor específico de por medio (5). Se han considerado que la resistencia a la insulina que puede causar el hipotiroidismo llega a ser de los principales factores para originar SOP. Por otro lado, se sabe que su coexistencia se correlacionan con cambios metabólicos y hormonales más marcados como la resistencia a la insulina, ya mencionada, dislipidemias y obesidad (6).

Es de vital importancia investigar las relaciones y factores de riesgo de estas patologías podría apoyar teorías que han manejado hasta hoy en día, de manera de que se pueda trabajar en el manejo de las causas y así evitar las consecuencias y sus complicaciones, además de que tener más respuestas ayuda a tener más claro hacia dónde se debe seguir investigando para tener una visión más clara de este tema. De

esta manera se puede tener una vigilancia, y control de las pacientes de mejor manera, diagnosticando y previniendo varias patologías, teniendo como consecuencia que se eviten complicaciones, medicamentos y procedimientos.

MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES

El síndrome de ovario poliquístico es la patología endocrinológica más común en mujeres de edad reproductiva a nivel mundial. La patología fue descrita inicialmente por Stein y Leventhal en 1935 y actualmente, la prevalencia varía de 5% a 15% dependiendo de los criterios diagnósticos aplicados (7). De manera internacional para el diagnóstico de esta entidad se requiere cumplir al menos 2 de 3 criterios, dentro de los que se incluyen: anovulación crónica, estado hiperandrogénico (clínico o biológico) y evidencia de ovarios poliquísticos ya sea por medio de estudios de imagen (ultrasonido) o biopsia.(7) Así mismo, se trata de un diagnóstico de exclusión y existen diversas entidades que pueden simular este síndrome como las enfermedades tiroideas, la hiperprolactinemia y la hiperplasia adrenal congénita. (8)

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) como muchas, es una enfermedad multifactorial que se caracteriza por disfunción ovulatoria, hiperandrogenismo y, como su nombre lo dice, ovarios poliquísticos (1), por lo que es común que se presente acompañado de infertilidad, hirsutismo, resistencia a la insulina e irregularidades menstruales (2). Diversos genes han sido identificados como contribuyentes en la patofisiología de la enfermedad, mismos que intervienen a diferentes niveles en la esteroidogénesis y androgénesis del individuo. Los estudios en gemelos han estimado un 70% de probabilidad de heredar la enfermedad, igualmente se ha identificado el entorno como un componente fundamental para la expresión de dichos genes y el desarrollo y progresión de la enfermedad (3). Existen diversas hipótesis que tratan de explicar la génesis de la enfermedad, las dos más aceptadas postulan que un individuo con predisposición genética expuesto a ciertos factores ambientales conlleva a la expresión de los signos y síntomas que engloba el SOP. Los factores ambientales mayormente involucrados son la obesidad y la resistencia a la insulina (4).

Esta entidad es una de los desórdenes endocrinológicos más frecuentes en pacientes en edad reproductiva, pues llega a afectar de un 5-10% de esta población (2), en otros estudios se ha identificado una prevalencia de hasta 15-20% (5).

En SOP, los estadios del crecimiento folicular y su subsecuente selección progresan de manera irregular, lo que da lugar en acumulación de numerosos folículos ováricos que producen andrógenos de manera predominante, en las células de la teca, con alteración en la aromatización de los estrógenos (2).

La etiología exacta sigue en investigación (1), se sabe que tiene sus inicios en período perinatal y puede exacerbarse por influencias ambientales y el estilo de vida en el tiempo peri-puberal de la paciente. La evidencia actual apunta a que los factores epigenéticos en el ambiente intrauterino y las influencias ambientales postnatales pueden cambiar la trayectoria de SOP (1). Asimismo, expertos tienen hipótesis de que el desorden se origina de una adrenarquia exagerada en pacientes obesas. La combinación de niveles elevados de andrógenos adrenales y obesidad da como resultado la formación de estrógeno extra-glandular, lo que ejerce una retroalimentación positiva en la secreción de hormona luteinizante (LH) y un efecto contrario en la hormona folículo estimulante (FSH), lo que origina el ratio característico de SOP LH:FSH >2. Los altos niveles de LH pueden provocar hiperplasia del estroma ovárico y de las células de la teca, lo que a su vez causa un aumento de producción de andrógenos, y en consecuencia eleva la cantidad de sustrato para aromatización y crea un ciclo vicioso (2).

El hiperandrogenismo se relaciona con hiperinsulinemia, además de que altera la dinámica de la gonadotropina, lo que resulta en disfunción ovárica e infertilidad. La obesidad es común entre pacientes que padecen de SOP, y la obesidad aumenta la prevalencia de SOP (1). El diagnóstico es clínico, una vez que se hayan descartado causas de oligoovulación o hiperandrogenismo (1).

El tratamiento consiste en manejar los síntomas, es empírico y debe ser personalizado para cada paciente(1). Para las irregularidades menstruales y el exceso de andrógenos, los anticonceptivos orales son el pilar del tratamiento; para la intolerancia a la glucosa y la disfunción metabólica, el tratamiento de base es modificación del estilo de vida y terapia con metformina (1).

El SOP puede causar secuelas metabólicas, aumentando el riesgo a diabetes y enfermedades cardiovasculares, aún después de la menopausia(1), lo cual debe ser tomado en cuenta para elegir un tratamiento adecuado a partir del tamizaje para estas

patologías⁽¹⁾. El SOP y las entidades con las que puede acompañarse han sido tema de investigación continua.

SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

En cuanto a los factores externos que intervienen en la aparición de la enfermedad se comenzará mencionando los mecanismos epigenéticos. Según la epigenética hace referencia a las alteraciones inherentes del genoma y la expresión de los genes sin que haya cambios en la secuencia de ADN. La actividad incrementada de hormona luteinizante (LH por sus siglas en inglés) como un fenómeno muy bien reconocido en el SOP, se relaciona con problemas en el desarrollo y maduración folicular por el estado hiperandrogénico que es una característica encontrada en estas pacientes. El receptor LH/coriogonadotropina (LHCGR) es responsable de llevar a cabo la esteroidogénesis en las células de la teca, la hipometilación de dicho receptor conlleva a una mayor expresión génica y mayor sensibilidad a LH ^(6,7). Un estudio acerca del síndrome demostró que los sitios hipometilados se relacionan con la sobreexpresión de LHCGR en la superficie de las células de la teca.⁽⁹⁾ Además, la hidrolasa de epóxido 1 (EPHX1) es una enzima activa que degrada los complejos aromáticos, el gen al promover la hipometilación aumenta al mismo tiempo la expresión de dicha enzima. La sobreproducción de EPHX1 reduce la transformación de testosterona a estradiol lo que contribuye a SOP.⁽⁹⁾ Así mismo, el receptor gama que activa la proliferación de peroxisomas (PPAR-gamma) interviene de manera importante en la función ovárica.⁽⁹⁾ La hipermetilación de PPARgamma, la hipometilación del corepresor nuclear y la alteración en la acetilación de la histona deacetilasa 3 se ha observado en pacientes con SOP con hiperandrogenismo.⁽⁹⁾ Todas estas alteraciones se han observado en las células de la granulosa de dichas pacientes.

TÓXICOS AMBIENTALES

Por otra parte, se sabe que los tóxicos ambientales forman una parte importante en el desarrollo del síndrome. La agencia de protección del medio ambiente de los estados unidos (USEPA por sus siglas en inglés) define como químico disruptor

endocrino (EDC) a cualquier agente que interfiere con la síntesis, secreción, transporte, unión, acción o eliminación de las hormonas naturales del cuerpo (8).

Los EDC actúan como agonistas o antagonistas hormonales al unirse a los receptores y se encuentran en cosas que utilizamos diariamente (9,10). Diversos estudios han demostrado concentraciones plasmáticas elevadas de EDC en mujeres que padecen SOP (9,11). El ejemplo más claro es el bisfenol A (BPA) un compuesto sintético usado en algunos plásticos de policarbonato, resinas epoxi, rellenos dentales, empaques de alimentos y bebidas y biberones (10). Se han estudiado diversas vías por medio de las cuales el metabolismo se ve afectado debido a estos compuestos, el BPA afecta directamente la oogénesis interactuando con el receptor de estrógenos alfa y beta, el receptor de estrógenos no-clásico y el receptor de proteína G 30, así mismo desata la secreción de andrógenos y limita el catabolismo de la testosterona en las células de la teca (9,10).

Otro efecto del BPA es las células intersticiales de la teca es la sobreproducción de andrógenos por una desregulación de la 17 betahidroxilasa, afección en la enzima del colesterol P450scc y regulación aguda de la proteína esteroideogénica (10).

Por otro lado, la influencia del BPA en las células de la granulosa según lo encontrado por Rutkowska y colaboradores en lo publicado en 2016 (9), se refleja en la reducción de la expresión de la aromatasa y en la producción de estrógenos (10).

Finalmente, el BPA altera el ambiente intrafolicular y ocasiona daño al desarrollo y maduración del ovocito (9). Palioura y colaboradores han reportado que el efecto indirecto del BPA que causa la hiperandrogenización es la regulación a la baja de la 2^a-testosterona-hidroxilasa y de la 6b-testosterona-hidrolasa a nivel hepático, lo que se traduce en una alta concentración de testosterona (10).

Adicionalmente, el BPA es un potente ligando para la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG por sus siglas en inglés) y desplaza a la testosterona, dando como resultado niveles de testosterona libre altos(10). Los andrógenos y el BPA mantienen una relación de dos vías en donde los niveles elevados de andrógenos inactivan la enzima uridina difosfato glucuronosil transferasa que reduce el metabolismo de BPA en el hígado. Este proceso resulta en una alta concentración de BPA libre en sangre y el empeoramiento de los efectos adversos del mismo en los ovarios (9,10).

Igualmente se cree que el BPA actúa como obesogénico, esto se explica por quienes reportan una regulación al alza de los genes relacionados con la adipogénesis, estimulación de la diferenciación de los adipocitos, potenciador de la acumulación de lípidos dentro de las células y detona la conversión de las células diana en adipocitos por medio de la vía del fosfatidilinositol 3 cinasa. La adipogénesis por el BPA ocurre por la activación del receptor de glucocorticoides, lo que regula al alza la enzima encargada de convertir la cortisona a cortisol, lo que induce la adipogénesis (12). Igualmente, el BPA induce la liberación de interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) los cuales están involucrados en ambos la adiposidad y la resistencia a la insulina (10). Adicionalmente restringe la liberación de adiponectina y el compuesto encargado de proteger contra la resistencia a la insulina (10,12).

BPA también puede alterar la homeostasis de la glucosa por influenciar directamente las células pancreáticas, este compuesto químico ocasiona un incremento crónico de la insulina y posterior resistencia a la insulina en exposiciones prolongadas por afectar la actividad mitocondrial y las vías metabólicas de las células beta pancreáticas(10). Así mismo, el BPA reduce la secreción de glucagón como consecuencia de la inhibición del patrón de movimiento fluctuante del calcio intracelular (10).

Los productos finales de la glucosilación avanzada (AGEs por sus siglas en inglés) también conocidos como glicotoxinas son otro compuesto muy conocido por tener un efecto negativo en la salud. Estas son moléculas proinflamatorias que interactúan con su receptor de superficie (RAGE) y estimulan las vías proinflamatorias y el estrés oxidativo. Dichas moléculas se pueden absorber de manera exógena o derivadas de la glucosilación no enzimática y la oxidación de proteínas y lípidos. Una concentración elevada de estos compuestos ha sido encontrada en mujeres con SOP. Los AGEs interrumpen el crecimiento de los folículos preovulatorios y dañan folículos por estrés oxidativo causado por la interacción con RAGEs. Un estudio publicado por Rutkowska y colaboradores en 2016 demostró que las glicotoxinas desataban la adipogénesis (9). Por otra parte, un índice de masa corporal (IMC) elevado corresponde a una menor cantidad de RAGEs solubles, lo que ocasiona depósitos de AGEs especialmente en los ovarios (9,10). Esta relación de dos vías empeora el cuadro inflamatorio de las pacientes y el síndrome metabólico en SOP (9). Al igual que el BPA, los AGEs juegan un papel

importante en cuanto a la resistencia a la insulina, estos últimos interrumpen el transporte de glucosa en las líneas celulares de las células de la granulosa y reducen la captación de glucosa por los adipocitos (9). Igual que lo ya comentado, los AGEs causan estrés oxidativo, inflamación y glucozificación de proteínas que reduce considerablemente la sensibilidad a la insulina (9). Como si no fuera poco, la concentración elevada de AGEs altera las vías de señalización de la insulina e interfiere con el transportador de glucosa 4 (GLUT-4) (10,13).

ESTRÉS FÍSICO Y EMOCIONAL

Aunque poca información acerca del rol del estrés tanto físico como emocional en la fisiopatología del SOP, se sabe que este síndrome tiene efectos adversos en el autoestima y la salud mental de quienes lo padecen (10). El estrés crónico da como resultado hipertrofia e hiperplasia de adipocitos, como consecuencia del efecto de los glucocorticoides en la maduración de los preadipocitos (14). También se asocia al estrés con secreción de adipocinas, atracción y activación de células inmunológicas del tejido adiposo (14). Adicionalmente, el estrés propicia un ambiente inflamatorio por mantener niveles elevados de citocinas inflamatorias como IL-6 y TNF-alfa, además altera el balance oxidante-antioxidante y eleva los niveles de insulina (14,15). Igualmente juega un papel en la resistencia a la insulina, estimulando el eje hipotálamo-hipófisis para la liberación de cortisol, mismo que estimula la acumulación de grasa visceral, la gluconeogenesis y la lipólisis (16). El cortisol también aumenta la producción de glucosa en el hígado. Se cree que otro efecto del estrés en el SOP es directamente hacia la hormona antimulleriana (AMH) y alterando los niveles hormonales (15,16).

FACTORES INTERNOS

Resistencia a la insulina

FISIOPATOLOGÍA

Diversos genes han sido identificados como contribuyentes en la fisiopatología de la enfermedad, mismos que intervienen a diferentes niveles en la esteroidogénesis y androgénesis del individuo. Los estudios en gemelos han estimado un 70% de

probabilidad de heredar la enfermedad, igualmente se ha identificado el entorno como un componente fundamental para la expresión de dichos genes y el desarrollo y progresión de la enfermedad (3).

Existen diversas hipótesis que tratan de explicar la génesis de la enfermedad, las dos más aceptadas postulan que un individuo con predisposición genética expuesto a ciertos factores ambientales conlleva a expresar los signos y síntomas que engloba el SOP. Los factores ambientales mayormente involucrados son la obesidad y la resistencia a la insulina (4).

En este síndrome, los estadios del crecimiento folicular y la subsecuente selección de un folículo para madurar, progresan de manera irregular lo que da lugar a la acumulación de numerosos folículos ováricos que producen andrógenos de manera predominante en las células de la teca, con alteración en la aromatización de los estrógenos (2).

EVALUACIÓN

El SOP se encuentra dentro de las condiciones que no es posible diagnosticar con un solo examen de laboratorio o un único valor de laboratorio alterado. Por ello, el diagnóstico es clínico y de exclusión, una vez que se hayan descartado las causas de oligoovulación o hiperandrogenismo (1) más comunes, dentro de ellas es importante descartar hiperprolactinemia, enfermedad tiroidea, síndrome Cushing e hiperplasia suprarrenal.

Según lo más recientemente publicado por la clínica Mayo acerca del tema, para hacer un adecuado abordaje de esta enfermedad es importante considerar los antecedentes médicos de la paciente, cambios en el peso y síntomas de resistencia a la insulina; una vez que se cuenta con la información comentada es necesario realizar un examen pélvico, ultrasonido transvaginal y la medición de los niveles de hormonas femeninas.

De acuerdo con el servicio de salud nacional (NHS por sus siglas en inglés) los ciclos menstruales irregulares o infrecuentes, los altos niveles de andrógenos (ya sea por evidencia bioquímica o clínica) y estudios de imagen que exhiban los múltiples quistes ováricos son los criterios específicos para realizar el diagnóstico del síndrome.

Así mismo, los criterios de Rotterdam son los mayormente utilizados en adultos para realizar el diagnóstico a nivel mundial. En ellos se establece que la presencia de mínimo dos valores bioquímicos o clínicos de hiperandrogenismo, la disfunción ovulatoria (p.ej infertilidad por anovulación) u ovarios poliquísticos visualizados por ultrasonido harían el diagnóstico de la enfermedad.

TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en manejar los síntomas, es empírico y debe ser personalizado para cada paciente (1). Para las irregularidades menstruales y el exceso de andrógenos, los anticonceptivos orales son el pilar del tratamiento; para la intolerancia a la glucosa y la disfunción metabólica, el tratamiento de base es modificación del estilo de vida y terapia con metformina (1).

El SOP puede causar secuelas metabólicas, aumentando el riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares, aún después de la menopausia, lo cual debe ser tomado en cuenta para elegir un tratamiento adecuado desde el momento del tamizaje para estas patologías (1). El SOP y las entidades con las que puede acompañarse han sido tema de investigación continua.

HIPOTIROIDISMO CLÍNICO Y SUBCLÍNICO

El hipotiroidismo es causado por una producción ineficiente de hormonas tiroideas. Este déficit hormonal tiene muchos efectos en el sistema reproductivo en cuanto a su desarrollo y su función. En mujeres, el hipotiroidismo se asocia al retraso del inicio de la pubertad, a la anovulación, amenorrea, poli menorrea, irregularidades menstruales, infertilidad y a la elevación de abortos espontáneos (2). Se piensa que los efectos de las hormonas tiroideas en la función del sistema reproductor se deben a los cambios del nivel de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH, por sus siglas en inglés), ya que su secreción se sobrepone con FSH, LH y prolactina, y por lo tanto, podría traslaparse su función (2).

Las hormonas tiroideas participan en la regulación de glucemia a nivel central y periférico. A nivel central la triyodotironina (T3), modula la síntesis de glucosa por vías del sistema simpático. Periféricamente aumentan la expresión de genes de proteínas

encargadas de transportar la glucosa al músculo estriado: el Transportador de Glucosa Tipo 4 (GLUT4, por sus siglas en inglés) y proteínas de la cascada de señalamiento, las cuales incrementan proteínas de transmembrana insulina dependiente transportadoras de glucosa. Las hormonas tiroideas también tienen un papel importante en la regulación de niveles de lípidos al participar en su síntesis, metabolismo y su degradación al modular la expresión de genes específicos (19).

El hipotiroidismo subclínico es aquel en el que el la TSH se encuentra elevada pero la T4 libre o la T4 total está dentro de niveles normales. Se encuentra hasta desde un 4% hasta un 20% en adultos, y tiene mayor prevalencia en mujeres, pacientes de mayor edad y aquellos con patologías autoinmunes de tiroides (20). Hasta en un 70% de la población puede pasar asintomático (20), no presenta síntomas específicos, sin embargo, aumenta el riesgo de enfermedad arterial coronaria, falla cardiaca y mortalidad (20). Además, puede progresar a hipotiroidismo en aproximadamente 2%-6% de los pacientes por año (21), sobre todo si existen anticuerpos antitiroideos, si se asocia a anomalías metabólicas, cardiovasculares, reproductivas, neuromusculares, cognitivas o materno-fetales, además de baja calidad de vida (20,21).

La mejor manera de diagnosticar el hipotiroidismo es midiendo la TSH y T4 libre séricas. La muestra de sangre o la búsqueda del diagnóstico debe hacerse en pacientes con síntomas de hipotiroidismo, los más comunes son: piel seca, intolerancia al frío, párpados con edema, disminución de sudoración, ganancia de peso, parestesias, piel fría, constipación, fatiga, cambios de humor(21).

Se sabe que la disfunción tiroidea aunque sea leve, aumenta el riesgo para sobrepeso y obesidad, lo que puede llevar a un estado proinflamatorio y sus consecuencias, además de hipertensión, eventos cardiovasculares (22).

El tratamiento de elección del hipotiroidismo es la Levotiroxina (LT4), ya que disminuye los síntomas y normaliza los laboratorios de una manera efectiva y segura. Después de su absorción en el duodeno, la LT4 circulante se convierte a T3 por el tejido periférico. Generalmente la dosis promedio es de 1.6 mcg/kg/día en adultos, la dosis debe ser modificada dependiendo de la respuesta que tiene el paciente(21). En cuanto a los pacientes con hipotiroidismo subclínico, se debe hacer un análisis individualizado ya que dependerá de los síntomas presentados, de las características clínicas y de gabinete

del paciente^(21,23). Siempre se deberán descartar otras causas de los síntomas y explicar al paciente de su situación, de manera de que pueda mantenerse en observación y monitorización y dar seguimiento si se ha decidido empezar o no el tratamiento, ya que de no iniciarlo en el momento del diagnóstico no quiere decir que no se podrá empezar el medicamento después de cierto periodo⁽²³⁾.

RELACIÓN ENTRE SOP E HIPOTIROIDISMO CLÍNICO Y SUBCLÍNICO

Desde hace tiempo se han hecho investigaciones de cómo las endocrinopatías pueden afectar a las mujeres en la edad reproductiva. Al ser SOP una de las afectaciones más comunes y una de las entidades de las cuales la etiología sigue sin comprenderse por completo, se ha estudiado un origen genético o metabólico. Otras de las entidades endocrinológicas más comunes de las mujeres es la tiroiditis autoinmune; y se ha visto que hay una prevalencia alta de tiroiditis autoinmune en pacientes con SOP (18-40%), además de que es de las principales causas de hipotiroidismo ⁽²⁴⁾.

En un estudio por Nath CK y colaboradores publicado en 2019 ⁽²⁾ se identificó que 56% de los pacientes con SOP tenían evidencia de padecer hipotiroidismo y que cuando éste es de larga evolución, los síntomas de SOP son más severos debido a la anovulación ⁽²⁾. La asociación entre SOP y el hipotiroidismo se puede explicar por el Índice de Masa Corporal (IMC) elevado de las pacientes con SOP, las cuales presentan una deficiencia relativa de hormona tiroidea, lo que da lugar a hipotiroidismo subclínico y aumenta los síntomas adversos en el metabolismo ⁽¹⁹⁾. La resistencia a la insulina aumenta el riesgo al síndrome metabólico y a un grado bajo de inflamación. Ésta con la secreción desequilibrada de estrógeno/progesterona puede tener efectos adversos en la función autoinmune. De hecho, pacientes con SOP tienen una secreción más elevada de anticuerpos antitiroideos, antinucleares, anti-ováricos, anti-células de isla, lo que aumenta la probabilidad de tener una patología tiroidea ^(24,25).

Las pacientes con hipotiroidismo subclínico no diagnosticado, pueden progresar a hipotiroidismo clínico gracias a la evolución de la patología y el aumento de IMC ⁽⁵⁾. Encima, se ha observado que la coexistencia de SOP e hipotiroidismo subclínico ha sido subdiagnosticado⁽²⁶⁾. En el presente trabajo, se identificaron 105 pacientes con SOP, de las cuales 3 pacientes tenían hipotiroidismo (2.8%). Ding et. al., hicieron un metaanálisis

para evaluar la prevalencia de hipotiroidismo subclínico en pacientes con SOP, y se identificó que aún y cuando el porcentaje era variable sí se había calculado un OR de 2.87, en comparación a las pacientes sin SOP (27).

Fatima et.al., hicieron un estudio transversal donde se estudiaron pacientes con diagnóstico de SOP y se correlacionó el hipotiroidismo subclínico en estas pacientes. Se encontró que el sobrepeso, la resistencia a la insulina y el hipotiroidismo se relacionaba con las pacientes con diagnóstico de SOP, en comparación de las pacientes sin esta patología. Agregándose que no se encontró relación con los niveles hormonales de LH, FSH o testosterona y la glucemia en ayunas alterada (28). De la misma manera Raj et. al., en un estudio de casos y controles, encontraron que el sobrepeso, la obesidad y el hipotiroidismo subclínico eran más prevalentes en las pacientes con SOP que en aquellas que no sufrían de SOP (29).

En un metaanálisis hecho por de Madeiros et. al., se buscaba identificar el impacto que tenía el hipotiroidismo subclínico en pacientes diagnosticadas con SOP. Por lo que compararon pacientes con diagnóstico de SOP con alteración tiroidea y un grupo de pacientes con SOP eutiroideas. Se encontró que las medidas antropométricas eran parecidas en ambos grupos, pero en el grupo con alteración tiroidea existía una elevación de triglicéridos, colesterol y glucosa en ayuno. Sin embargo, es importante considerar que estos resultados que un metaanálisis tiene datos heterogéneos, por lo que se deben analizar con cuidado, por otro lado, éstos son consistentes con la bibliografía (30).

El hipotiroidismo subclínico no diagnosticado, puede llegar a convertirse en hipotiroidismo al incrementarse el IMC con el tiempo. Esto puede ocasionar anovulación, y aumento de los síntomas de SOP. Abdelazim, Amer y Farghali, investigaron cuales desórdenes de endocrinológicos se asociaban mayormente al SOP, donde se observó que el sobrepeso, la obesidad, la hiperinsulinemia, el hipotiroidismo e hiperprolactinemia (31). En este mismo estudio se calculó un Odds Ratio (OR) de 2.67, 3.4, 4.8, 4.29 y 4.27, respectivamente (31). Esto en un estudio de casos y controles donde compararon pacientes con diagnóstico y sin diagnóstico de SOP (31).

Glintborg et. al., también buscaron si se relacionaban alteraciones de TSH con SOP. Encontraron que la tasa de riesgo para desarrollar una enfermedad tiroidea era de 2.5 en comparación a las pacientes que no tenían diagnóstico de SOP. Y que además el

OR era el mismo (2.3) en pacientes embarazadas o en post parto, esto indica que SOP se relaciona a hipotiroidismo aún en embarazo o en resolución del embarazo (25).

No se sabe si el hipotiroidismo es consecuencia del SOP o viceversa, o si hay algún factor específico de por medio que causa la presencia de ambas entidades. Algunos autores han considerado que la resistencia a la insulina que puede causar el hipotiroidismo llega a ser de los principales factores para originar SOP (32). Ambas patologías por separado crean cambios metabólicos parecidos, por lo que su relación ha sido tema de investigación. Por otro lado, se sabe que la coexistencia de éstas se correlacionan con cambios metabólicos y hormonales más marcados entre los que se observan: resistencia a la insulina, dislipidemias y obesidad (19,26). Es importante resaltar que se ha observado que una deficiencia sutil de hormona tiroidea en pacientes con SOP no tiene efecto clínico, por lo que los cambios clínicos marcados que se mencionaron se dan en pacientes que, aparte de deficiencia de hormona tiroidea, se acompañan de otros desórdenes como la obesidad. Esto da la idea de que la influencia del hipotiroidismo subclínico o clínico en los parámetros metabólicos en SOP es modulado por el IMC (19). Existen estudios donde se ha visto que el impacto que tiene el SOP en la clínica de las pacientes, no es diferente con aquellas pacientes que son diagnosticadas con ambas entidades (26), por lo que los resultados y los análisis de cada estudio deben ser interpretados con precaución.

Bedaiwy et. al., observaron que en pacientes con SOP y alteraciones tiroideas era más frecuente encontrar alteraciones de la glucosa en ayuno y de resistencia a la insulina, pero no en el perfil de lípidos, por lo que es importante mantener en monitoreo a estas pacientes para evitar que se agregue alguna alteración metabólica (33).

De hecho, Peddemul et al., en una revisión de literatura, concluyeron que en pacientes con SOP a las que también se les diagnosticaba hipotiroidismo, se les aumentaba el riesgo de dislipidemia como el aumento de colesterol y de LDL, además de que les agravaba la resistencia a la insulina, lo que podía llevar a desarrollar una Diabetes Mellitus (34).

Esto es suficiente evidencia para evaluar el estado tiroideo de los pacientes con la misma consideración que se examina la LH y FSH; para evitar la gravedad de los síntomas y mantener en control la función tiroidea y enfatizar el rol del control del peso.

Zhang et. al., hicieron un estudio de cohorte en el cual analizaron si el hipotiroidismo subclínico aumentaba la prevalencia de SOP, compararon 2 grupos de pacientes en los cuales un grupo tenía diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, y el otro se encontraba eutiroideo. A pesar de lo que se ha descrito en la literatura, los resultados no fueron como los anteriormente descritos. No se identificó una diferencia estadísticamente significativa en mediciones antropológicas, IMC, resistencia a la insulina o glucemia en ayunas, y más importante no hubo diferencia en la frecuencia de pacientes con SOP entre los grupos. La manera en que se buscó la prevalencia puede ser un buen punto de partida y para tomar en cuenta para las siguientes investigaciones. En este estudio la muestra era de pacientes con alteraciones tiroideas y de ahí se buscó pacientes con SOP y no al revés. (35)

Es crucial que los médicos de primer nivel sean conscientes del impacto que tiene SOP y las probables patologías acompañantes como puede ser el hipotiroidismo, en la vida de los pacientes, por lo que la búsqueda del diagnóstico debe ser intencionado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Síndrome de Ovario Poliquístico es una de las alteraciones endocrinológicas más comunes que presentan las mujeres en edad reproductiva. Ocasiona ovulación irregular, hiperandrogenismo, y/o ovario con múltiples quistes inmaduros de ahí el nombre. Añadido a lo anterior, las pacientes pueden desarrollar resistencia a la insulina y progresivamente desarrollar diabetes y/o síndrome metabólico. Por otro lado, el hipotiroidismo, tanto clínico como subclínico, se asocia también a cambios metabólicos como resistencia a la insulina, sobrepeso, ciclos anovulatorios e infertilidad. Ambas patologías presentan alteraciones metabólicas similares. Es por ello que en pacientes con infertilidad, periodo menstrual irregular o sospecha de SOP se buscan intencionadamente desórdenes tiroideos.

Lo que la revisión de la literatura nos indica es que generalmente el SOP se acompaña de otras patologías metabólicas que no son diagnosticadas porque los síntomas se enmascaran. El no identificar las patologías que llegan a agregarse puede complicar el estado de salud del paciente, teniendo un gran impacto social y económico.

Además, no hay todavía suficiente información acerca de la relación directa que guarda el SOP con cualquier otro desbalance metabólico u hormonal. El no tener respuestas a preguntas como etiología o historia de la enfermedad, puede llevar al médico tratante a dar un manejo insuficiente de alguna de estas patologías e impide al mismo paciente la comprensión global de su padecimiento para lograr la mejor manera de prevenir más patologías o complicaciones.

JUSTIFICACIÓN

En México entre el 6-10% de las mujeres en edad reproductiva padece de síndrome de ovario poliquístico. El INEGI indica que en México hay 1.5 millones de parejas que padecen infertilidad. Una de cada seis parejas que desean tener un hijo, tienen problemas para concebir, ya sea de manera temporal o permanente y una de las causas más común es el síndrome de ovario poliquístico. Esta patología se relaciona con trastornos metabólicos ya bien establecido como resistencia a la insulina, diabetes, cáncer de endometrio, más sin embargo pudiera estar relacionado también con trastornos tiroideos es por eso que se planteó esta hipótesis.

El investigar las relaciones y factores de riesgo de estas patologías podría apoyar teorías que se manejan hoy en día, de manera de que se pueda trabajar en el manejo de las causas y así evitar las consecuencias y las complicaciones de estas patologías. Asimismo, identificar si en pacientes locales se encuentra esta relación y sus factores de riesgo, no solo aumentará las referencias internacionales acerca de este tema, sino que también, nos dará una perspectiva desde el punto de vista de la población mexicana.

El incrementar la información de este tema, ya sea aceptando o rechazando la hipótesis, ayuda a tener más claro hacia dónde se debe seguir investigando para tener una visión más clara de este tema. De esta manera se puede tener una vigilancia, y control de las pacientes de mejor manera, diagnosticando y previniendo varias patologías, teniendo como consecuencia que se eviten complicaciones, medicamentos y procedimientos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe alguna relación entre las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico e Hipotiroidismo Subclínico?

HIPÓTESIS

H₁- Sí existe alguna relación entre las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico e Hipotiroidismo Subclínico

H₀- No existe alguna relación entre las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico e Hipotiroidismo Subclínico

OBJETIVOS

GENERAL

- Determinar si existe una relación entre las pacientes con SOP e hipotiroidismo subclínico

ESPECÍFICOS

- Obtener las características clínicas, de gabinete y desenlace de las pacientes en estudio de infertilidad.
- Identificar si existe asociación entre los datos obtenidos con el diagnóstico de SOP e hipotiroidismo subclínico.

METODOLOGÍA

TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional transversal retrospectivo en el que se evaluaron 127 mujeres con diagnóstico de SOP definido de acuerdo con los criterios de Rotterdam. Se clasificó el Hipotiroidismo subclínico a pacientes con TSH ≥ 4.5 mIU/L con T4 libre normal y se consideró normales a aquellas con TSH < 4.49 mIU/L. Se consideró un α de dos colas y una $p = < 0.05$

POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio fueron las pacientes de la consulta externa de Gestare-Starmedica que se encontraban en estudio de infertilidad, con diagnóstico de SOP bajo tratamiento con anticonceptivos orales combinados y metformina.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de la consulta en edad reproductiva
2. Pacientes mayores de 18 años
3. Pacientes con diagnóstico de infertilidad por SOP
4. Pacientes que cumplieran con el diagnóstico de SOP según los criterios de Rotterdam

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que no cumplen con los criterios de inclusión
2. Pacientes con enfermedades de la glándula suprarrenal

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes con datos incompletos

TAMAÑO DE MUESTRA

Se calculó un tamaño mínimo de muestra de 74 pacientes, con una frecuencia basal esperada del 3% para hipotiroidismo subclínico y un límite de confianza del 99.9 %, mediante la aplicación EPI-INFO de la CDC, STATCALC (Ver Imagen 1).

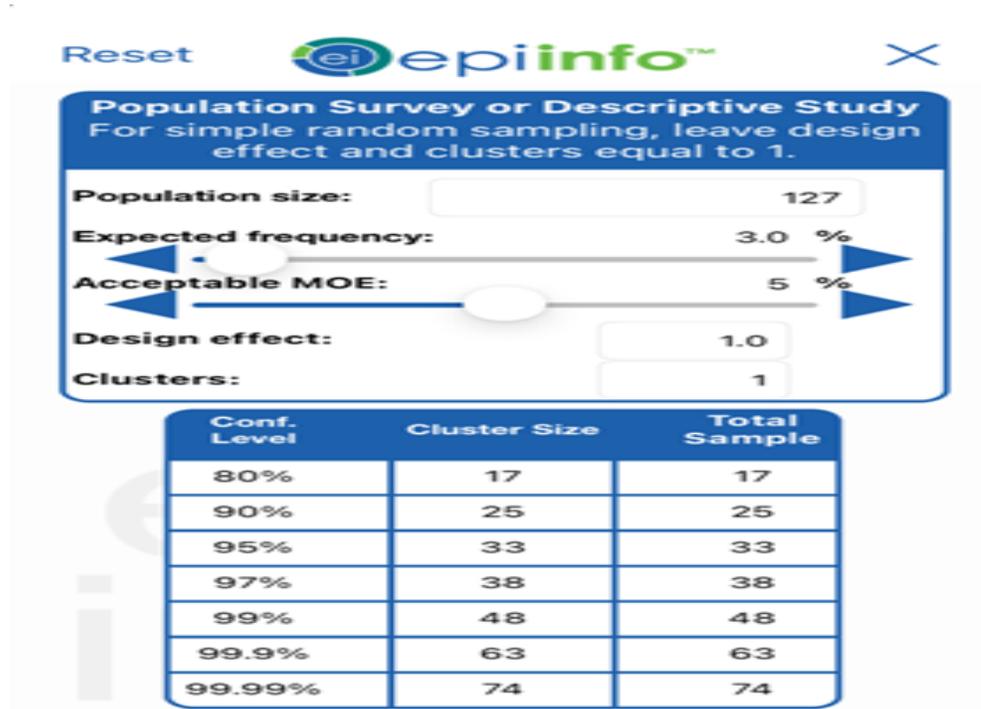


Imagen 1. Cálculo de tamaño de muestra en EPI-INFO de la CDC, STATCALC.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Definición de variables			
VARIABLES INDEPENDIENTES			
Variable	Concepto operacional	Indicadores	Escala de medición
Edad	Años cumplidos hasta la realización del estudio	Años	Cuantitativa Ordinal
Peso	Cantidad de masa que tiene el cuerpo de un	Kilogramos	Cuantitativa Ordinal

	individuo		
Talla	Suma de longitud de los segmentos y subsegmentos corporales	Metros	Cuantitativa Continua
Índice de masa corporal (IMC)	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo	Números	Cuantitativa Continua
TSH	Hormona estimulante de la tiroides	Números	Cuantitativa Discreta
Hormona Luteinizante (LH)	Gonadotropina estimulante de las células intersticiales de ovarios y testículos	Números	Cuantitativa Discreta
Hormona folículo estimulante (FSH)	Gonadotropina estimulante de las células intersticiales de ovarios y testículos	Números	Cuantitativa Discreta
VARIABLE DEPENDIENTE			
Variable	Concepto operacional	Indicadores	Escala de Medición
Síndrome de ovario poliquístico (SOP)	Enfermedad multifactorial que se caracteriza por disfunción ovulatoria, hiperandrogenismo y, como su nombre lo dice, ovarios poliquísticos	1. Sí 2. No	Cualitativa Dicotómica

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se recabaron las medidas antropométricas, los niveles hormonales fueron medidos y se realizó una evaluación clínica para identificar las características de SOP en todas las mujeres incluidas en el estudio. La información fue recolectada puede verse en Anexo 1 organizada en una hoja de Excel y posteriormente se analizó con el paquete IBM SPSS Statistics versión 22.0.0.0. Se evaluaron las variables independientes cuantitativas con el estadístico T Student. Se clasificó el Hipotiroidismo subclínico a pacientes con TSH ≥ 4.5 mIU/L con T4 libre normal, y se consideró normales a aquellas con TSH < 4.49 mIU/L. Se consideró un α de dos colas y una $p = < 0.05$. La correlación

entre TSH y variables independientes se evaluó con correlación de Spearman. Además, se dividieron por grupos dependiendo de si presentaban o no SOP y si presentaban Hipotiroidismo Subclínico o no de manera categórica. Esto se evaluó con el estadístico Chi Cuadrada.

RECURSOS

HUMANOS

Personal de salud de Gestare-Starmedica, Residentes de Biología de la Reproducción Humana, Personal de enfermería y laboratorio; asesor de tesis, investigador.

FÍSICOS

Artículos académicos, libros, laptop, Internet, formularios, expediente electrónico, Software (programa para análisis estadístico), USB

FINANCIEROS

Ninguno. Recursos propios del personal.

Elemento	Función	Cantidad	Costo unitario (\$)	Total (\$)
7.1 Recursos humanos				
Residentes de Biología de Reproducción Humana	Recolección y captura de datos	2	-	-
Médico	Revisión del protocolo	1	-	-
Investigador	Organización, recolección y análisis de datos	1	-	-
7.2 Recursos físicos			7.3 Recursos financieros	
Artículos académicos	Referencias para la redacción del marco teórico, conceptual y discusión de resultados	30	-	-

Libros	Referencias para la redacción del marco teórico, conceptual y discusión de resultados	3	-	-
Laptop	Recolección, captura, análisis y redacción de datos y resultados, programación de software	1	-	-
Internet	Recolección, captura y análisis de datos y resultados	1	-	-
Formularios	Recolección y captura de datos	2	-	-
Software	Organización y Análisis de datos	1	-	-
Costo total				\$0

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y DE BIOSEGURIDAD

La actual investigación se llevará a cabo tomando en cuenta la Declaración de Helsinki adaptada por la 18 asamblea medica mundial en 1964 y revisada por la 29 asamblea medica mundial en Tokio Japón en 1975 y el Código de Nuremberg. No se ejecutará ningún tipo de investigación en ningún ser vivo y no existirá riesgo para los pacientes. Se cumplirá con los artículos 15, 23 y 100. Se tomará en cuenta población vulnerable (pacientes embarazadas), sin embargo, no se experimentará ni se pondrá en riesgo.

Así también, se apega a la reglamentación dictaminada según la Norma Técnica número 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigaciones en las instituciones de atención a la salud, el cual expone que la investigación contiene la exposición del problema y el estado del conocimiento empírico y científico del tema, además de los datos y las referencias que fundamenten el estudio.

Se actuará en todo momento respetando la Ley General de Salud artículo 2, fracción VII, el cual establece la protección de la salud; el artículo 35 el cual menciona que los pacientes pueden acceder a los servicios de salud cuando sea requerido; y título

V, Capitulo único, artículo del 96 al 103, el cual establece que la investigación contribuye al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos, al vínculo entre enfermedad y la práctica médica, al conocimiento y control de efectos nocivos a la salud, estudio de técnicas y métodos que se recomienden, y producción de insumos para la salud, además de se tendrá el apoyo para orientar el desarrollo de la investigación científica; así también se respetará la decisión de los Comités de Ética, Bioseguridad y Salubridad General. En esta investigación no se afectará el estado de salud del paciente ni se utilizarán recursos terapéuticos o de diagnóstico bajo investigación.

En cuanto a Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y la NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico, se respetarán todos los criterios éticos en cuanto al manejo, confidencialidad, propiedad y conservación de esta información. Todos los datos se utilizarán con fines científicos, sin publicar información personal de los pacientes.

El consentimiento informado no fue necesario para esta investigación, ya que todos los datos fueron utilizados de manera anónima y no se intervino en ningún momento en el diagnóstico, tratamiento o algún procedimiento del paciente que pudieran afectar su estado de salud.

RESULTADOS

Se analizaron 127 pacientes con infertilidad de las cuales 104 (82.67%) pacientes se diagnosticaron con SOP y las 23 (17.32%) pacientes restantes no cumplieron con los criterios de Rotterdam para SOP. En las pacientes con SOP, el promedio de TSH fue de 3.51 mU/L y las que no tenían SOP la TSH promedio fue de 2.29 mU/L, se identificó una diferencia estadísticamente significativa entre estos grupos con $p=0.048$.

De las pacientes con SOP, a 33 (31.7%) se les detectó hipotiroidismo subclínico (Ver tabla I). La relación de ambas entidades no obtuvo un resultado estadísticamente significativo. La media de TSH en pacientes con SOP e Hipotiroidismo fue de 5.05 mU/L.

Tabla I Pacientes diagnosticadas con SOP e Hipotiroidismo Subclínico

		Hipotiroidismo subclinico		Total	
		Sí	No		
SOP	Sí	Recuento	33	71	104
		Recuento esperado	31.9	72.1	104.0
		% dentro de SOP	31.7%	68.3%	100.0%
		% dentro de 2 menor 4.5, 1 mayor 4.5	84.6%	80.7%	81.9%
		% del total	26.0%	55.9%	81.9%
	No	Recuento	6	17	23
		Recuento esperado	7.1	15.9	23.0
		% dentro de SOP	26.1%	73.9%	100.0%
		% dentro de 2 menor 4.5, 1 mayor 4.5	15.4%	19.3%	18.1%
		% del total	4.7%	13.4%	18.1%
Total		Recuento	39	88	127
		Recuento esperado	39.0	88.0	127.0
		% dentro de SOP	30.7%	69.3%	100.0%
		% dentro de 2 menor 4.5, 1 mayor 4.5	100.0%	100.0%	100.0%
		% del total	30.7%	69.3%	100.0%

SOP, Síndrome de Ovario Poliquístico

La media de TSH en pacientes con ambas entidades fue de 3.51 (DE \pm 0.52) y la media de IMC de 27.39 (DE \pm 5.9). Por otro lado, la media de TSH de las pacientes sin SOP fue de 2.74 (DE \pm 1.07) y la media de IMC de 27.32 (DE \pm 4.49). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre estos grupos.

Estadísticos

	Edad	IMC	TSH
N Válido	127	127	127
Perdidos	0	0	0
Media	32.5433	27.3239	3.5139
Mediana	32.0000	26.5021	3.7800
Moda	30.00	20.83 ^a	3.89
Desviación estándar	4.69508	4.77669	1.48369

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	.282 ^a	1	.595	.631	.397
Corrección de continuidad ^b	.079	1	.779		
Razón de verosimilitud	.289	1	.591	.631	.397
Prueba exacta de Fisher				.803	.397
N de casos válidos	127				

a. 0 casillas (.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7.06.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El SOP puede acompañarse de otras entidades que puede llegar a tener un impacto en la vida de los pacientes que lo padecen, por lo que últimamente se han investigado sus relaciones y sus complicaciones. En este trabajo se estudió el SOP y su coexistencia con hipotiroidismo subclínico.

En el actual estudio se identificó que un 31.7% de pacientes con SOP también presentaban hipotiroidismo subclínico, lo que coincide con la bibliografía revisada pues

se había reportado en otras investigaciones que un 56% de los pacientes con SOP tenían evidencia de padecer hipotiroidismo subclínico, además de que, cuando éste es de larga evolución, los síntomas de SOP son más severos debido a la anovulación (2). Asimismo, se observó que la coexistencia de SOP e hipotiroidismo subclínico ha sido subdiagnosticada (6), esto último también coincide pues, las pacientes desconocían algún antecedente de patología tiroidea.

Actualmente no se sabe si el hipotiroidismo subclínico es consecuencia del SOP o viceversa, algunos autores han considerado que la Resistencia a la Insulina que causa el hipotiroidismo subclínico es un factor que originan el SOP (7). Lo que sí es que ambas patologías crean cambios metabólicos y hormonales parecidos, y su coexistencia origina que estos cambios sean clínicamente más severos (5,6). También se ha observado que una deficiencia sutil de hormona tiroidea en pacientes con SOP no tiene efecto clínico, sino que la severidad de la clínica se da en pacientes que, aparte del hipotiroidismo subclínico, se acompañan de otros desórdenes, como la obesidad; por lo que la influencia del hipotiroidismo subclínico en los parámetros metabólicos en SOP es modulado por el IMC (5), lo que coincide con los resultados presentados, pues en las pacientes con SOP se observa una media de IMC mayor a 25. Sin embargo, existen estudios donde se ha visto que el impacto que tiene el SOP en la clínica de las pacientes, no es diferente de aquellas que son diagnosticadas con ambas entidades (6). En el actual trabajo, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos de asociación entre las variables, sin embargo, esto no significa que no pueda tener una relevancia clínica. Se necesita más investigación para aumentar la muestra y así confirmar resultados. Esto puede deberse a que la muestra fue muy pequeña o los criterios de diagnóstico utilizados no fueron del todo objetivos, por lo que los resultados de los estudios se deben analizar con precaución.

Se debe evaluar el estado tiroideo con la misma consideración que se examina la LH y FSH, de manera que se tenga mejor manejo de los síntomas que las pacientes puedan presentar. Es crucial que los médicos de primer nivel sean conscientes del impacto que tiene SOP y las probables patologías acompañantes en la vida de los pacientes. La búsqueda del diagnóstico debe ser intencionada.

Fortalezas y Limitaciones. El presente estudio es el primero que se ejecuta a nivel nacional, hasta nuestro conocimiento. Sin embargo, cuenta con limitaciones. Se podría aumentar el tamaño de muestra y las variables como, por ejemplo, agregar perfil lipídico y hormonas tiroideas (T3 y T4), además de sintomatología. Pero, aún y con estas limitaciones, este trabajo puede ser el inicio de un área de investigación que no se había hecho antes en la ciudad. De manera que esto puede crear conciencia y un mejor manejo de las pacientes con estas entidades y se mejore su calidad de vida.

CONCLUSIONES

El SOP y el hipotiroidismo subclínico son patologías que afectan el funcionamiento del sistema cardiovascular y lipídico, favoreciendo alteraciones con la insulina, resistencia a la misma e incluso diabetes. Sin embargo, al coexistir ambas entidades se pueden exacerbar las alteraciones metabólicas de las pacientes, lo que puede tener un impacto en su vida personal a corto o largo plazo aumentando las posibles complicaciones, por lo que se debe tener una búsqueda de diagnóstico intencionado y para que se pueda dar un mejor tratamiento y se pueda mantener en mejor control los cambios metabólicos que pueda padecer la paciente. Del mismo modo, es importante recordar que se requiere de más estudios para conocer si el hipotiroidismo incrementa la prevalencia de padecer SOP o si el hipotiroidismo subclínico es consecuencia del SOP.

REFERENCIAS

1. Polycystic Ovary Syndrome [Internet]. [citado 23 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.acog.org/en/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2018/06/polycystic-ovary-syndrome>
2. Nath CK, Barman B, Das A, Rajkhowa P, Baruah P, Baruah M, et al. Prolactin and thyroid stimulating hormone affecting the pattern of LH/FSH secretion in patients with polycystic ovary syndrome: A hospital-based study from North East India. *J Family Med Prim Care*. enero de 2019;8(1):256-60.
3. Goyal A, Ganie MA. Idiopathic Hyperprolactinemia Presenting as Polycystic Ovary Syndrome in Identical Twin Sisters: A Case Report and Literature Review. *Cureus* [Internet]. 19 de julio de 2018 [citado 31 de enero de 2023]; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/13634-idiopathic-hyperprolactinemia-presenting-as-polycystic-ovary-syndrome-in-identical-twin-sisters-a-case-report-and-literature-review>
4. Puttabyatappa M, Padmanabhan V. Ovarian and extra-ovarian mediators in the development of polycystic ovary syndrome. *Journal of Molecular Endocrinology*. noviembre de 2018;61(4):R161-84.
5. Abdelazim IA, Kanshaiym S. Abdelazim and Sakiyeva endocrinopathy associated with polycystic ovary syndrome: Case reports. *J Family Med Prim Care*. 30 de septiembre de 2019;8(9):3039-41.
6. Abbott DH, Dumesic DA, Levine JE. Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome – implications for pathophysiology and therapy. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 4 de marzo de 2019;14(2):131-43.
7. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):371-95.
8. Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL, et al. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Res*. 26 de abril de 2019;8:565.
9. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertility and Sterility*. septiembre de 2016;106(4):948-58.

10. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, et al. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *IJMS*. 6 de enero de 2022;23(2):583.
11. Merkin SS, Phy JL, Sites CK, Yang D. Environmental determinants of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. julio de 2016;106(1):16-24.
12. Barrett E, Sobolewski M. Polycystic Ovary Syndrome: Do Endocrine-Disrupting Chemicals Play a Role? *Semin Reprod Med*. 8 de abril de 2014;32(03):166-76.
13. Cooney LG, Dokras A. Beyond fertility: polycystic ovary syndrome and long-term health. *Fertility and Sterility*. octubre de 2018;110(5):794-809.
14. Stefanaki C, Pervanidou P, Boschiero D, Chrousos GP. Chronic stress and body composition disorders: implications for health and disease. *Hormones*. marzo de 2018;17(1):33-43.
15. Steegers-Theunissen RPM, Wiegel RE, Jansen PW, Laven JSE, Sinclair KD. Polycystic Ovary Syndrome: A Brain Disorder Characterized by Eating Problems Originating during Puberty and Adolescence. *IJMS*. 3 de noviembre de 2020;21(21):8211.
16. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res*. 11 de enero de 2023;16(1):9.
17. Szczuko M, Kikut J, Szczuko U, Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J, Ziętek M, et al. Nutrition Strategy and Life Style in Polycystic Ovary Syndrome—Narrative Review. *Nutrients*. 18 de julio de 2021;13(7):2452.
18. Ciebiera M, Esfandyari S, Sibliini H, Prince L, Elkafas H, Wojtyła C, et al. Nutrition in Gynecological Diseases: Current Perspectives. *Nutrients*. 2 de abril de 2021;13(4):1178.
19. Kowalczyk K, Radosz P, Barański K, Pluta D, Kowalczyk D, Franik G, et al. The Influence of Treated and Untreated Subclinical Hypothyroidism on Metabolic Profile in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Endocrinol*. 29 de noviembre de 2021;2021:8427150.
20. Azim S, Nasr C. Subclinical hypothyroidism: When to treat. *CCJM*. febrero de 2019;86(2):101-10.
21. McDermott MT. Hypothyroidism. *Annals of Internal Medicine*. 7 de julio de 2020;173(1):ITC1-16.
22. Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid Dysfunction and Dysmetabolic Syndrome: The Need for Enhanced Thyrovigilance Strategies. *Int J Endocrinol*. 29 de marzo de 2021;2021:9641846.

23. Peeters RP, Brito JP. Subclinical hypothyroidism: to treat or not to treat? *European Journal of Endocrinology*. diciembre de 2020;183(6):D15-24.
24. Singh J, Wong H, Ahluwalia N, Go RM, Guerrero-Go MA. Metabolic, Hormonal, Immunologic, and Genetic Factors Associated With the Incidence of Thyroid Disorders in Polycystic Ovarian Syndrome Patients. *Cureus*. 12(11):e11681.
25. Glintborg D, Rubin KH, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Increased risk of thyroid disease in Danish women with polycystic ovary syndrome: a cohort study. *Endocr Connect*. 13 de septiembre de 2019;8(10):1405-15.
26. Kamrul-Hasan A, Aalpona FTZ, Selim S. Impact of Subclinical Hypothyroidism on Reproductive and Metabolic Parameters in Polycystic Ovary Syndrome – A Cross-sectional Study from Bangladesh. *Eur Endocrinol*. octubre de 2020;16(2):156-60.
27. Ding X, Yang L, Wang J, Tang R, Chen Q, Pan J, et al. Subclinical Hypothyroidism in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 27 de noviembre de 2018;9:700.
28. Fatima M, Amjad S, Sharaf Ali H, Ahmed T, Khan S, Raza M, et al. Correlation of Subclinical Hypothyroidism With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Cureus*. 12(5):e8142.
29. Raj D, Pooja F, Chhabria P, Kalpana F, Lohana S, Lal K, et al. Frequency of Subclinical Hypothyroidism in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*. 13(9):e17722.
30. de Medeiros SF, de Medeiros MAS, Ormond CM, Barbosa JS, Yamamoto MMW. Subclinical Hypothyroidism Impact on the Characteristics of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. A Meta-Analysis of Observational Studies. *GOI*. 2018;83(2):105-15.
31. Abdelazim IA, Amer OO, Farghali M. Common endocrine disorders associated with the polycystic ovary syndrome. *Prz Menopauzalny*. diciembre de 2020;19(4):179-83.
32. Benetti-Pinto CL, Berini Piccolo VRS, Garmes HM, Teatin Juliato CR. Subclinical hypothyroidism in young women with polycystic ovary syndrome: an analysis of clinical, hormonal, and metabolic parameters. *Fertility and Sterility*. febrero de 2013;99(2):588-92.
33. Bedaiwy MA, Abdel-Rahman MY, Tan J, AbdelHafez FF, Abdelkareem AO, Henry D, et al. Clinical, Hormonal, and Metabolic Parameters in Women with Subclinical Hypothyroidism and Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Journal of Women's Health*. mayo de 2018;27(5):659-64.
34. Peddemul A, Tejavath S, Hassan D, K Patel K, Sikandar R, Kahlon SS, et al. Influence of Subclinical Hypothyroidism on Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review. *Cureus*. 14(8):e28468.

35. Zhang B, Wang J, Shen S, Liu J, Sun J, Gu T, et al. Subclinical hypothyroidism is not a risk factor for polycystic ovary syndrome in obese women of reproductive age. *Gynecological Endocrinology*. 3 de octubre de 2018;34(10):875-9.

ANEXOS

FORMATO DE LA RECOLECCIÓN DE DATOS

Formato de encuesta para recolección de datos		
Historia Clínica		
1	Nombre completo del paciente	Pregunta abierta
2	Edad	Pregunta abierta
3	Peso	Pregunta abierta
4	Talla	Pregunta abierta
5	Índice de Masa Corporal	Pregunta abierta
6	Hormona Estimulante de la Tiroides	Pregunta abierta
7	Hormona Luteinizante	Pregunta abierta
8	Hormona Folículo Estimulante	Pregunta abierta
9	Diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico	1. Sí 2. No