

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**TITULO DE TESIS:**

**“ASOCIACIÓN DE LAS LONGITUDES DEL  
2° Y 4° DÍGITO (2D:4D), CON LA  
RESPUESTA OVÁRICA EN PACIENTES  
SOMETIDOS A ESTIMULACION OVÁRICA  
CONTROLADA PARA FECUNDACIÓN IN  
VITRO”**

**Por**

**DR. CESAR DARYL CASTRO REYES**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL  
GRADO DE SUBESPECIALISTA EN  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN**

**FEBRERO 2020**

**“TITULO DE LA TESIS”**

**“Asociación de las longitudes del 2° y 4°  
dígito (2D:4D), con la respuesta ovárica en  
pacientes sometidos a estimulación  
ovárica controlada para fecundación in  
vitro”**

**Aprobación de la tesis:**

---

**Dr. med Felipe Arturo Morales Martínez**  
**Director de la tesis**  
**Subdirector de Estudios de Posgrado**

---

**Dr. José Gerardo Garza Leal**  
**Jefe de Servicio de Ginecología**

---

**Dr. Donato Saldívar Rodríguez**  
**Jefe de departamento de Ginecología y Obstetricia**

---

**Dra. Sci. Geraldina Guerrero González**  
**Coordinadora de Investigación**  
**Departamento de Ginecología y Obstetricia**

## DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

En este tiempo aprendí que un tropezón no es el final, que siempre habrá segundas oportunidades incluso mejor que las primeras, que con voluntad y esfuerzo todo resulta más fácil y que por más caídas, obstáculos o barreras que se te presenten el objetivo es levantar la cabeza y seguir adelante.

Lo más valioso en este mundo es la familia y los amigos de verdad es por eso por lo que quiero agradecer a mis padres Jorge y Ana por apoyarme desde que nací al nunca dejarme solo y siempre dar todo, para que yo siguiera estudiando con miras para el futuro, enseñándome que no existe nada imposible. A mis hermanos Neny, Ángel y Daniel porque siempre están ahí, para compartir un momento de alegría o tristeza y tener una buena palabra o cerveza para mí.

El mejor regalo de mi vida, Nadia, a ella que no dejó que se acabara mi formación, que siempre me alentó a seguir adelante y me ayudó a levantarme de los peores momentos. Siempre con una sonrisa me levantas el ánimo. Así como a mi hijo Cesar Rubén, eres el mejor regalo de residencia, me enseñaste que nunca se puede estar tan cansado o triste, con solo llegar y verte reír se olvida todo y me das la fuerza para continuar, aunque sea muy complicado el camino.

A mis maestros Dr Arturo Morales, Dr Otto Valdez, Dr Luis Sordia, Dr Manuel Rolando, Dr Enrique Gzz, Dra Sara Peña, Dra Juanita Vázquez, Maestra Merino me enseñaron esta bella subespecialidad, a mis compañeros de residencia Lorna, Eduardo que me ayudaron a aprender en primer año, así como Cristi, Marco y Juan por seguir enseñándome en el segundo.

Al todo el personal de biología que me ayudó en todo desde que hoja llenar hasta como ser mejor en esta subespecialidad, Ofelia, Toñita, Margarita, Flor, Sandra, Karen, Magda y Keyla, mucha gracias por toda su paciencia. A Lilith y Nora por enseñarme y guiarme en todo lo relacionado con el laboratorio, de verdad muchas gracias.

# TABLA DE CONTENIDO

INDICE DE FIGURAS.....	IV
INDICE DE TABLAS.....	V
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VI
CAPITULO I.....	1
<b>1. RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
CAPITULO II.....	2
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
<b>3. MARCO TEORICO.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
CAPITULO III.....	14
<b>4. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>14</b>
CAPITULO IV.....	16
<b>5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>6. HIPOTESIS.....</b>	<b>17</b>
<b>7. HIPÓTESIS NULA.....</b>	<b>17</b>
CAPITULO V.....	17
<b>i. Objetivo principal.....</b>	<b>18</b>
<b>ii. Objetivo secundario.....</b>	<b>18</b>
CAPITULO VI.....	18
<b>9. METODOLOGÍA.....</b>	<b>18</b>
<b>i. Diseño del estudio.....</b>	<b>19</b>
<b>ii. Pacientes.....</b>	<b>19</b>
<b>iii. Criterios inclusión.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>iv. Criterios de exclusión.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>v. Criterios de eliminación.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>vi. Variables analizar.....</b>	<b>20</b>
<b>vii. Cálculo de tamaño de muestra.....</b>	<b>20</b>
<b>viii. Análisis estadístico.....</b>	<b>21</b>
<b>10. MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>i. Protocolo de estimulación y recuperación de ovocitos.....</b>	<b>22</b>
<b>ii. Mediciones hormonales y ultrasonido.....</b>	<b>23</b>
<b>iii. Determinación de longitud 2D:4D.....</b>	<b>23</b>

CAPITULO VII .....	25
<b>11. RESULTADOS</b> .....	25
CAPITULO VIII .....	31
<b>12. DISCUSIÓN</b> .....	31
CAPITULO IX .....	37
<b>13. CONCLUSIONES</b> .....	37
CAPITULO X .....	38
<b>14. ANEXOS</b> .....	38
i. Consentimiento informado.....	38
ii. Carta de Comité de Ética en Investigación .....	45
iii. Resumen autobiográfico .....	46
iv. Abstact .....	47
CAPITULO XI .....	48
<b>15. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	48

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
Figura 1. Determinación índice 2D-4D .....	23
Figura 2. Diferencia entre el índice 2D4D de pacientes .....	25

### **INDICE DE TABLAS**

Tabla 1 Características generales de los grupos de estudio .....	26
Tabla 2 Resultados de estimulación ovárica entre los grupos.....	27
Tabla 3 Coeficiente de correlación (r) entre el índice 2D-4D y su relación con diferentes variables.....	28
Tabla 4 Coeficiente de correlación (r) entre CFA y días de EOC en relación dosis FSH y FSH basal.....	28
Tabla 5 Coeficiente de correlación (r) entre el índice 2D-4D y resultados obstétricos.....	29

## LISTA DE ABREVIATURAS

**2D-4D:** Índice de segundo dedo y cuarto dedo de la mano

**AMH:** Hormona antimülleriana

**CFA:** Cuenta folicular antral

**EOC:** Estimulación ovárica controlada

**FSH:** Hormona folículo estimulante

**GCh:** Gonadotropina coriónica humana

**IMC:** Índice de masa corporal

**LH:** Hormona luteinizante

**ROD:** Reserva ovárica disminuida

**SHEO:** Síndrome de Hiperestimulación ovárica

**TRA:** Técnicas de reproducción asistida

# CAPITULO I

## 1. RESUMEN

Una mujer nace con aproximadamente 1 -2 millones de folículos primordiales, al comienzo de la menarquia solo quedan unos 400,000 folículos debido a la atresia folicular natural. Se han propuesto 3 escenarios que ocasionan esta pérdida. Tomando importancia la identificación del microambiente ovocitario, esto en base a marcadores de esta hiperandrogénico intrauterino como índice 2D-4D.

**Metodología:** Se realizó un estudio transversal, observacional, prospectivo en las pacientes que se someterán a FIV/ ICSI. Previa a la recuperación de ovocitos, se realizó mediciones de las manos de los pacientes y se obtuvo el índice 2D-4D, mediante la toma de fotos del dorso de ambas manos.

**Resultados:** Se identificó una asociación entre la disminución del índice 2D-4D alterado de la mano derecha, con una TSH basal mayor, una dosis total de FSH mayor durante el protocolo de EOC y un menor número de ovocitos recuperados, En relación con el índice 2D-4D de la mano izquierda solo se identificó una correlación débil entre el índice menor y el número de ovocitos recuperados

**Conclusiones:** En el presente estudio se pudo identificar una relación del índice 2D-4D de la mano derecha, al identificar que a menor índice se asociaba con menor número de ovocitos recuperados en grupos de análisis. Sin embargo, no se identificó una relación estadísticamente significativa del índice 2D-4D de la mano izquierda. Al ser el primer estudio de este índice es necesario la realización de un estudio prospectivo con una mayor cantidad de pacientes para validar los resultados



## **CAPITULO II**

### **2. INTRODUCCIÓN**

Las responsabilidades fisiológicas del ovario son la liberación periódica de gametos y la producción de hormonas esteroideas. Ambas actividades se integran en un proceso repetitivo y continuo de maduración del folículo, ovulación y formación y regresión del cuerpo lúteo. Por lo tanto, el ovario no puede considerarse un órgano endocrino relativamente estático cuyo tamaño y función se expanden y contraen, dependiendo del vigor de las hormonas trópicas estimulantes. Más bien, la gónada femenina es un tejido heterogéneo en constante cambio cuyos ciclos no se miden en horas, sino en semanas.

El ovario consta de tres partes principales: la corteza (la parte externa), la médula (la porción central) y el hilio del ovario. El hilio es el punto de unión del ovario al mesoovario. La corteza se denomina túnica albugínea y su superficie está coronada por una sola capa de epitelio cúbico, que recibe el nombre de epitelio superficial del ovario o mesotelio ovárico. Los ovocitos, encerrados en complejos denominados folículos, se encuentran en la parte interior de la corteza, incrustados en el estroma.

El estroma está formado por tejido conjuntivo y células intersticiales, que derivan de células del mesénquima y son capaces de responder a la hormona luteinizante

(LH) o la gonadotropina coriónica humana (GCh). La zona central del ovario, la médula, procede principalmente de células mesonéfricas. (1)

Durante la vida fetal, el ovario humano atraviesa cuatro fases de desarrollo: 1) el estadio de gónada indiferenciada; 2) el estadio de diferenciación; 3) el período de multiplicación de las ovogonias y formación del ovocito y, por último, 4) la fase de formación del folículo. A las 6-8 semanas, los primeros signos de diferenciación ovárica se reflejan en la rápida multiplicación mitótica de las células germinativas, que alcanzan los 6-7 millones de ovogonias entre la 16.a y la 20.a semana, este es el contenido máximo de ovogonias de la gónada (2)

En el ovario neonatal, el total de células germinativas disminuye a 1-2 millones al nacer debido a la reducción prenatal de ovocitos. Al principio de la pubertad, las células germinativas se han reducido hasta 300 000-500 000. Durante los siguientes 35-40 años de vida reproductora, se seleccionarán 400 a 500 para la ovulación y con el tiempo, los folículos primarios irán disminuyendo hasta llegar a la menopausia, cuando sólo quedarán desde unos cientos hasta mil (1)

La pérdida masiva de ovocitos durante la segunda mitad de la gestación y el nacimiento es la consecuencia de varios mecanismos. El crecimiento y la atresia foliculares favorecen a esta disminución, así como un número considerable de ovocitos sufre una regresión durante la meiosis y las ovogonias que no son envueltas por células de la granulosa degeneran. La edad de la paciente se considera el factor principal de esta modificación. Sin embargo, se ha identificado

que la alteración intrauterina en el desarrollo ovárico, por factores nutricionales, ambientales y tóxicos se ha asociado con una disminución en el número de ovogonias e impacto en la reserva ovárica de la paciente. (3)

Una mujer nace con aproximadamente 1 -2 millones de folículos primordiales, pero al comienzo de la menarquia solo quedan unos 400,000 folículos debido a la atresia folicular natural. A medida que una mujer llega a los 30 años, el ritmo de agotamiento de los ovocitos comienza a aumentar y a finales de los 30, el número de folículos disminuye a aproximadamente 25,000.

El término "reserva ovárica" se ha usado tradicionalmente para describir el potencial reproductivo de una mujer específicamente, la cantidad y calidad de los ovocitos que posee. (4) Este representa un fenómeno clínico complejo, influenciado por diferentes factores como la edad, considerado el de mayor importancia, así como factores genéticos y ambientales.

Los exámenes que nos sirven para estimar este parámetro se denominan marcadores de reserva ovárica. Estos son utilizados como predictores para la cantidad de ovocitos, pero se consideran malos predictores de la calidad de los ovocitos. Por lo tanto, el uso moderno del término "reserva ovárica" se refiere a la cantidad de ovocitos restantes en lugar de a la calidad de los ovocitos, para la cual la edad sigue siendo el mejor predictor. (5)

La reserva ovárica disminuida (ROD) describe a las mujeres en edad reproductiva que tienen menstruaciones; cuya respuesta a la estimulación o

fecundidad ovárica está reducida, al compararlas con las mujeres del mismo rango de edad. La cual se debe de considerar diferente a la menopausia y falla ovárica prematura (FOP).

Aunque es difícil predecir la tasa de disminución de la reserva ovárica de un individuo, a los médicos a menudo se les pide consejo sobre el potencial de fertilidad y / o recomendaciones con respecto a la búsqueda de opciones de tratamiento de fertilidad. En la actualidad las pruebas de reserva ovárica que se centraron en la predicción de la respuesta ovárica en el contexto de la asistencia reproductiva asistida. Las pruebas de reserva ovárica comenzaron a surgir durante el aumento de la terapia antirretroviral a fines de la década de 1980 para predecir tanto la capacidad de respuesta a los medicamentos superovulación como las probabilidades de embarazo con tratamiento.

Estas pruebas incluyen pruebas bioquímicas basales y provocativas, así como imágenes de ultrasonido de los ovarios. La primera prueba que se introdujo fue la hormona estimulante del folículo (FSH) en el día 3 del ciclo, en 1988; seguida de la prueba de estimulación con citrato de clomifeno (CCCT) en 1989. Posteriormente los agonistas de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en 1989 y la inhibina B en 1997. Así como la cuenta folicular antral (CFA) del ovario en día 3 del ciclo en 1997 y por último la hormona antimülleriana (AMH) en el 2002. (6)

El propósito de utilizar la prueba de reserva ovárica como prueba de detección es identificar a los pacientes con infertilidad en riesgo de ROD, que tienen más probabilidades de tener una respuesta deficiente a la estimulación con gonadotropina y menos probabilidades de lograr un embarazo con técnicas de reproducción asistida (TRA) o inducción de la ovulación. También puede contribuir a hacer que la inducción de la ovulación sea más segura al identificar y potencialmente excluir a las personas con mayor riesgo de desarrollar el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO).

La mayoría de estas pruebas, sin embargo, tienen un valor predictivo bajo, a menudo porque son medidas indirectas de la reserva ovárica; como la determinación FSH o las prueba con CCT o agonista de GnRH; así como tienen una variabilidad intraciclo o interciclo sustancial (FSH). Hoy en día, los marcadores más utilizados en la práctica clínica en los diferentes centros de fertilidad son la prueba basal FSH, CFA y AMH. (7)

El uso de la FSH en fase folicular temprana (basal) representa una prueba de evaluación indirecta de la reserva ovárica y se basa en la inhibición por retroalimentación de la secreción hipofisaria de FSH por factores ováricos. Al comienzo del ciclo menstrual, los niveles de estradiol e inhibina B alcanzan un nadir, lo que permite vislumbrar el eje hipotálamo-hipófisis no supresivo antes de que los niveles de estas hormonas ováricas aumenten e inhiban la secreción de FSH. (7)

Las mujeres con reserva ovárica normal tienen una producción suficiente de hormonas ováricas en esta etapa temprana del ciclo menstrual para mantener los niveles de FSH dentro de lo normal. En contraste, la elevación de FSH en esta etapa del ciclo menstrual indica una producción deficiente de hormonas ováricas al disminuir el acúmulo folicular ovárico compatible con ROD. Sin embargo, las pruebas basales de FSH tienen varias limitaciones importantes que incluyen una variabilidad significativa entre el ciclo y el intraciclo que limita su confiabilidad. (8)

La combinación de la FSH basal con el estradiol es más significativa, ya que incluso la FSH de rango normal puede implicar una ROD en el ajuste de estradiol basal elevado. Ya que, en mujeres con disminución de la reserva ovárica, las elevaciones prematuras de la FSH en la fase folicular temprana elevan los niveles de estradiol, lo que, a su vez, puede conducir a un aumento de la retroalimentación negativa en la producción de FSH hipofisaria, lo que enmascara la elevación anormal de la FSH, que de lo contrario revelar la real ROD.

La FSH tiene una especificidad particularmente alta (45-100%) para predecir una respuesta deficiente a la estimulación ovárica; generalmente definida como ovocitos recuperados, utilizando puntos de corte múltiples  $> 10 \text{ IU / L}$  ( $10\text{-}20 \text{ IU / L}$ ), pero su sensibilidad es generalmente pobre (11-86%) y disminuye al aumentar el corte de FSH puntos. (9)

Esta prueba es sigue siendo clínicamente útil ya que un resultado de FSH anormalmente elevado es casi sinónimo de ROD (valor predictivo positivo alto), pero la mayoría de las mujeres que se someten a la prueba (incluidas las que tienen ROD) tendrán un resultado de prueba normal (valor predictivo negativo bajo). Además, un solo valor anormal de FSH en una mujer <40 años puede no predecir una respuesta deficiente a la estimulación o el fracaso para lograr el embarazo y se debería repetir la prueba de inmediato. En términos de SHO, la FSH no tiene valor predictivo para esta complicación

La cuenta folicular antral (CFA) se define como la suma de los folículos en ambos ovarios que se identifican en la ecografía en la fase folicular temprana (día 2-4) del ciclo menstrual. (7) Los folículos antrales se definen como aquellos que miden 2-10 mm en el diámetro medio más grande en el plano bidimensional. El AFC es fácil de llevar a cabo, proporciona un resultado inmediato y tiene una buena confiabilidad entre ciclos y una buena confiabilidad entre observadores cuando se mide en centros experimentados que utilizan un número mínimo de ecografistas.

Su precisión se ve comprometida con individuos con sobrepeso y obesos o cuando se utilizan múltiples ecógrafos. Como lo sugiere *Broekman et al*, una AFC baja se asocia con una respuesta ovárica deficiente a la estimulación ovárica durante la FIV, pero tiene poca previsibilidad para el embarazo. En poblaciones de estudio de FIV general de pacientes con riesgo alto y alto índice de ROD, los puntos de corte de AFC bajos de 3-4 folículos (ambos ovarios combinados) son altamente específicos (73-97%) para predecir una respuesta ovárica deficiente

(<3- 4 ovocitos, cancelación del ciclo) pero tienen una sensibilidad baja (9-73%).

(9)

Existen varias limitaciones para la medición de CFA, una de ellas es que debe llevarse a cabo al comienzo de un ciclo debido a la variación intraciclo. Además, la AFC tiene una variabilidad inherente relacionada con la tecnología y la variabilidad interobservador. Esta variación puede deberse a diferencias en el entrenamiento del operador, el número de ecografistas, la metodología, los criterios para medir los folículos antrales y las diferencias en la tecnología de ultrasonido, resolución de ultrasonido, 2 vs 3-dimensional).

Además, la CFA tiene una tendencia a sobreestimar el número de folículos y ovocitos sensibles a FSH recuperados, ya que inevitablemente también mide los folículos atrésicos del mismo tamaño. (10) En términos de predicción de SHEO, la CFA demuestra un fuerte valor predictivo para predecir aquellos con mayor riesgo de SHEO.

Como se describió previamente, los diferentes marcadores de reserva ovárica, presenta diferentes limitaciones para la predicción de la respuesta ovárica a la EOC. Sin embargo, es de suma importancia tener en consideración el posible efecto del desarrollo ovárico intrauterino como un factor importante para la disminución de la reserva ovárica. Se ha estudiado una posible alteración en el microambiente ovocitario intrauterino, lo que predispondría a una disminución de estos.



*Souter I et al (3), Barrett ES et al (11)* han establecido que el desarrollo de órganos durante la vida prenatal está influenciado por el ambiente intrauterino prevaeciente y se ha sugerido que los factores nutricionales, ambientales y tóxicos podrían afectar la reserva ovárica establecida en la esfera prenatal. Los compuestos disruptores endocrinos (EDC) pueden imitar o antagonizar la acción de las hormonas esteroides y alterar la señalización de los esteroides, contribuyendo así a los resultados adversos para la salud y al inicio de la enfermedad. Los datos en humanos y animales sugieren que los EDC podrían tener un impacto adverso en la salud reproductiva. (12)

La exposición a sustancias en medio ambiente como bisfenol-A (BPA), el cual es químico estrogénico, que se ha relacionado con una amplia gama de efectos en la salud en estudios experimentales en animales. La exposición al BPA puede ocurrir por ingestión, inhalación y absorción dérmica. Y se ha asociado que la presencia de BPA en orina de pacientes en EOC para FIV, una disminución en la CFA, así como una menor respuesta a la EOC (3)

Se cree que el medio hormonal in útero desempeña un papel importante en la programación fetal de la salud y la enfermedad posteriores. La exposición prenatal a los andrógenos es de particular interés, dado el importante papel que desempeñan las hormonas sexuales en el desarrollo de muchos sistemas corporales de mamíferos, incluido el sistema reproductor y el cerebro.

En modelos animales, la manipulación de las concentraciones de andrógenos típicas del sexo durante los períodos críticos de desarrollo temprano puede provocar cambios en la función reproductiva, así como en el comportamiento (tanto reproductivo como social) (13) (14)

En los seres humanos, evidencia de condiciones clínicas como la hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), en la cual se altera la actividad endocrina fetal típica, refuerza el importante papel que desempeñan estas hormonas durante el desarrollo fetal. Mucho menos se sabe sobre cómo el rango típico de variación en la exposición al andrógeno fetal contribuye a los resultados postnatales. (15) Por estas razones, ha habido un gran interés en establecer biomarcadores de la exposición prenatal a los esteroides sexuales, especialmente los andrógenos, que pueden medirse de manera confiable.

Dos biomarcadores de la exposición prenatal de andrógenos, que son la distancia anogenital (DAG) y la relación de longitud de 2: 4 dígitos, han surgido en base a modelos animales y la literatura humana. Estos biomarcadores son los más reportados en la literatura, ya que su medición no es invasiva, es barata y replicable. (11)

La DAG, que se define como la distancia desde la porción central del ano hasta los genitales, representado como el rafe escrotal en los hombres o clítoris en las mujeres. Es 50–100% más larga en hombres que en mujeres. y la mayoría de las otras especies. En los modelos animales, los roedores machos insensibles a los

andrógenos muestran un DAG acortado (16) y la exposición prenatal a sustancias antiandrógenos se asocia con un DAG más corto en los machos tanto en modelos animales como en bebés (17)

Se ha asociado tener una disminución en la DAG en los recién nacidos varones con hipospadias y criptorquidia en comparación con los controles y en los hombres adultos. Desde el punto de vista reproductivo la DAG corta se asocia con una calidad de semen más baja y niveles más bajos de testosterona (18) (19)

En mujeres, el tamaño de la DAG se asocia con la función reproductiva alterada, al asociar una disminución en la CFA y una mayor determinación de testosterona libre en sangre en paciente con una DAG aumentada (20) (21) Así mismo este marcador se ha asociado con algunos trastornos ginecológicos, como es el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y endometriosis, al identificar una asociación de DAG aumentada con una mayor presencia de SOP y endometriosis profunda; siendo esto patologías asociadas a un estado hiperandrogénico (22). Otra de las implicaciones clínicas asociadas a DAG, es una menor respuesta a la estimulación ovárica en pacientes sometidas a FIV, lo que representa una variable que se puede determinar para establecer un mayor factor de respuesta a la estimulación (23)

Una segunda medida propuesta de exposición prenatal a los andrógenos es la proporción de las longitudes del segundo y cuarto dígitos (2D: 4D). Por lo general, en los machos, el cuarto dígito es más largo que el segundo, mientras que lo

contrario ocurre con frecuencia en las mujeres, lo que da como resultado que las hembras tengan una relación 2D: 4D más alta, en promedio, que los machos (24). En modelos animales, los roedores que experimentan la manipulación de la actividad prenatal de andrógenos y estrógenos alteran estas relaciones de dígitos típicas del sexo (25)

Algunos estudios, han encontrado que las mujeres con HSC tienden a tener un 2D: 4D más bajo y más masculino que los controles femeninos, mientras que los hombres con insensibilidad completa a los andrógenos tienen un 2D: 4D más alto y más femenino que controles (26). La relación 2D: 4D se ha relacionado con las concentraciones de hormonas esteroidales del sexo en circulación en adultos (en particular, testosterona y estradiol) en ambos sexos. Al igual que la DAG, la variación en la relación 2D: 4D ha sido asociado con la calidad del semen y la fertilidad en los hombres. (27)

Sin embargo, el estudio de este marcador con la fertilidad en las mujeres permanece sin ser reportado hasta el momento de la realización de esta tesis. Las asociaciones clínicas entre 2D: 4D en la mujer que se han reportado es un mayor incremento en el cáncer de mama, en aquellas portadoras de rangos mayores. (28) (29) Sin embargo, sería de interés conocer que impacto tiene este marcador bioquímico en la reserva ovárica, así como la respuesta ovárica de pacientes portadoras de este marcador aumentado.

## **CAPITULO III**

### **3. JUSTIFICACIÓN**

A medida que los números de folículos disminuyen gradualmente con la edad, se produce una secuencia de eventos reproductivos, que comienzan con una fecundidad reducida y esterilidad natural y progresan a través de la irregularidad del ciclo menstrual hacia un cese completo de la menstruación en la menopausia.

Considerando la edad como el factor primordial para la disminución de la reserva ovárica, se han asociado un diferentes factores ambientales y nutricionales. Identificando que la alteración en el microambiente ovárico en la etapa de desarrollo intrauterino pudiera jugar un rol importante en el establecimiento de la reserva ovárica al nacimiento. (3)

De acuerdo con estos conceptos, pueden ocurrir tres escenarios diferentes: una disminución normal de la reserva ovárica con la edad, una reserva ovárica más baja establecida prenatalmente con la decadencia posnatal habitual y una menor trayectoria de la reserva ovárica durante un desafío ambiental o nutricional postnatal adverso. (30)

Por lo que realizar estudios relacionados con la alteración en el microambiente ovárico, nos ayudaría a identificar a pacientes potencialmente afectadas con una reserva ovárica disminuida.

## **CAPITULO IV**

### **4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La proporción de las longitudes del 2° y 4° dígito, se asocia con una disminución en la respuesta ovárica a la estimulación controlada, secundario a la disminución de la reserva ovárica por los disruptores endocrinos en la vida prenatal?

## **5. HIPÓTESIS**

El aumento en la proporción de las longitudes del 2° y 4° dígito en mujeres, como dato de hiperandrogenismo intrauterino, se asocia con una disminución de la reserva y respuesta ovárica a la EOC.

## **6. HIPÓTESIS NULA**

El aumento en la proporción de las longitudes del 2° y 4° dígito en mujeres, como dato de hiperandrogenismo intrauterino, NO se asocia con una disminución de la reserva y respuesta ovárica a la EOC.

## **CAPITULO V**

## **7. OBJETIVOS**



**i. Objetivo principal**

- Evaluar la relación entre la longitud de 2D:4D y la respuesta ovarica a la estimulación ovarica controlada (EOC).
- Comparar la longitud 2D:4D, como un biomarcador del entorno hormonal intrauterino, con marcadores de reserva ovárica convencionales, como cuenta folicular antral y FSH.

**ii. Objetivo secundario**

- Evaluar la relación entre la longitud de 2D:4D y la cantidad de unidades de FSH usadas en EOC
- Evaluar la relación entre la longitud de 2D:4D y la tasa de embarazo bioquímico.
- Evaluar la relación entre la longitud 2D:4D y la tasa de embarazo clinico
- Evaluar la relación entre la longitud de 2D:4D y la tasa de aborto.

## **CAPITULO VI**

### **8. MATERIAL Y MÉTODOS**

## **i. Diseño del estudio**

Se realizó un estudio de tipo transversal, observacional, prospectivo y descriptivo en las pacientes que se sometieron a FIV/ ICSI en el Centro de medicina reproductiva del Hospital Universitario de la UANL en el periodo comprendido entre julio a noviembre del 2019. Los datos se obtuvieron a través del interrogatorio directo a la paciente y expediente clínico para registrar edad, medidas antropométricas, hábitos tóxicos, diagnóstico, tiempo de infertilidad. El seguimiento se realizó hasta la 12 semana de gestación. Se incluyó a todas las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, por lo que se considera un estudio poblacional.

## **ii. Pacientes**

Las pacientes sometidas a FIV/ ICSI en el Centro universitario de medicina reproductiva de la UANL en el periodo comprendido entre julio a noviembre del 2019, se consideraron para el estudio.

Se incluyeron pacientes femeninas, mayores de 18 años y menores de 40 años, por someterse a EOC para FIV/ICSI a las que se les realizó valoración de reserva ovárica por medio de pruebas de medición de FSH, estradiol y cuenta folicular y que aceptaron firmar el consentimiento informado. Se excluyeron pacientes con antecedente de cirugías en ovarios, hueso pélvico y/o dedos de las manos, con antecedente de tratamientos oncológicos, con quimioterapia o radioterapia pélvica y con diagnóstico ya conocido de endometriosis severa. Se eliminaron pacientes con estudios de laboratorio incompletos.

### **iii. Variables analizar**

Se identificaron las variables categóricas y numéricas en dos los dos periodos comprendidos en el estudio. El primero fue previo a la EOC de la paciente, en donde se recabó la edad paciente, índice de masa corporal (IMC), enfermedades crónicas, nivel basal de FSH, determinación CFA y que factor es el responsable de la infertilidad. Posterior a la EOC se recabó el número de unidades FSH necesarias EOC; número de óvulos recuperados, número de óvulos fertilizados, número de embriones para transferencia, numero de ciclos cancelados y número de casos SHO.

Así también se les dio seguimiento a las pacientes hasta la prueba de embarazo de manera inicial y se confirmó embarazo bioquímico definido como la detección de HGC superior a 25 UI/l posterior a 14 días de transferencia. Posteriormente se continuo con el seguimiento para poder identificar si la paciente desarrollara un embarazo clínico, definido como la presencia de embrión intrauterino con frecuencia cardiaca fetal. Así mismo durante el seguimiento se identificó si la paciente presentara un aborto definido como perdida de la gestación de manera espontánea antes de las 12 semanas de gestación.

### **iv. Cálculo de tamaño de muestra**

Respecto al cálculo de tamaño de muestra, debido a la ausencia de estudios previos que puedan ser utilizados como fundamento para realizar un cálculo de tamaño de muestra, y a que este estudio será el primero, según nuestra

búsqueda de información, en realizar las mediciones planteadas, es imposible realizar una estimación. Se incluyeron a todos los pacientes que cumplan con nuestros criterios de selección a manera de casos consecutivos en un periodo de julio a noviembre del 2019. Una vez reclutando una cantidad de participantes razonable, se realizará un cálculo de tamaño de muestra con los datos recolectados en ese determinado momento y se decidirá qué cambios realizar en cuanto al tamaño de muestra del proyecto.

#### **v. Análisis estadístico**

Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron en medidas de tendencia central (media, desviación estándar). Para determinar que pruebas estadísticas serian utilizadas con los datos se llevó a cabo una prueba de Shapiro-Wilk, el cual indicara parámetros de distribución normal y distribución no normal. Los datos que se distribuyen de manera normal se evaluaron mediante ANOVA y los datos que no se distribuyen de manera normal se evaluaron mediante la prueba de Kruskal Wallis.

Posteriormente se realizó un estudio post hoc para comparación de variables, con la prueba de Tukey para variables con distribución normal y con la corrección de Bonferroni para las variables con distribución no normal. Se determino como una diferencia estadísticamente significativa un valor de  $p < 0.05$ . Se realizó un análisis con el índice de Kappa de Cohen para valorar la concordancia entre dos observadores de las mediciones (índice interobservador), así como la

concordancia entre las mediciones del mismo observador en dos ocasiones (índice intraobservador).

Se usó la regresión logística para predecir la posibilidad de una respuesta deficiente después de EOC para la FIV / ICSI. La discriminación lograda entre los marcadores de reserva ovárica y la longitud 2D:4D se valorará con el análisis de características operativas del receptor (ROC).

#### **i. Protocolo de estimulación y recuperación de ovocitos**

Se utilizaron los protocolos de estimulación establecidos en el centro de medicina reproductiva del hospital universitario. Usando en la mayoría de las pacientes, un protocolo corto con antagonistas de GnRH. Tanto la estimulación como la dosis dependió de la edad e índice de masa corporal. Los medicamentos más utilizados fueron: FSH recombinante (Gonal-F Merck Serano), Choriomion (Gonadotropina coriónica humana) y menotropinas; con dosis variables de 225- 300UI. Se agregó el antagonista de GnRH (Cetrotide 0.25mg, Meck Serano) con la presencia de dos o más folículos con diámetro mayor a 14mm. Posteriormente, se realizó el disparo con hCG recombinante (Ovidrel 250µg) o agonista de GnRH (acetato de leuprorelina- Lucrin 1 mg) dependiendo del riesgo individual de cada paciente de hiperestimulación ovárica, de lo que dependerá la transferencia en fresco o vitrificación ovocitaria. Se programó la aspiración ovocitaria 35 horas después a la administración de esta. Posterior a la recuperación de los ovocitos, las pacientes se clasificaron en base al número de folículos recuperado en tres grupos: pobres respondedoras, definidas como aquellas pacientes con una recuperación menor a 3 ovocito, normo respondedoras, con recuperación de 4 –

15 ovocitos y alta respondedoras cuando se recuperarán más de 15 ovocitos, esto en relación con lo publicada por *Fabregues et al* para el análisis subsecuente.

## **ii. Mediciones hormonales y ultrasonido**

La determinación del CFA se realizó por medio de ultrasonido vaginal (Logic P5 GE). La cual se realizó los primeros tres días del ciclo y por medio de un ginecólogo. Posteriormente el seguimiento folicular se realizó por medio de monitoreo con ultrasonido transvaginal y niveles de estradiol séricos; iniciando el día 6° después de la primera dosis FSH exógena, ajustando dosis según fuera necesario. La determinación del FSH basal, se realizó durante los tres primeros días del ciclo menstrual, por medio de kits disponibles comercialmente.

## **iii. Determinación de longitud 2D:4D**

Previa a la recuperación de ovocitos, se realizó las mediciones de las manos de los pacientes y obtener el índice 2D-4D; tomando fotos del dorso de ambas manos a aproximadamente 60 cm de altura, con la mano colocada sobre un fondo blanco para evitar los errores a la hora de realizar las mediciones. Se utilizó el programa ImageJ para tomar las medidas necesarias. Se trazó una línea horizontal que pasara por la parte media de los nudillos de los dedos índice y anular y se midió en línea recta hasta la punta de cada dedo (Figura 1).

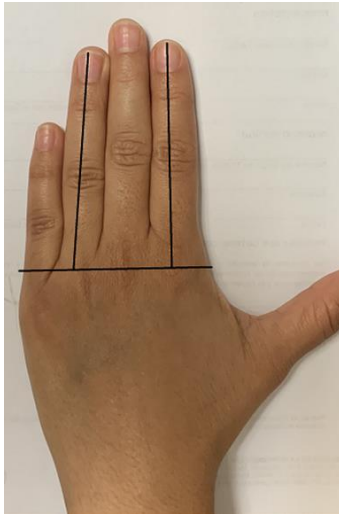


Figura 1. Determinación índice 2D-4D

Una vez recaudadas todas las medidas de las pacientes se obtuvo el índice 2D4D dividiendo la longitud del segundo dedo entre la del cuarto dedo. El índice de fiabilidad interobservador e intraobservador se realizó para medir la consistencia de los resultados

## **CAPITULO VII**

### **9. RESULTADOS**

Se reclutaron un total de 31 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, en el periodo comprendido entre julio a noviembre del 2019. Previa a la recuperación de lo ovocitos fotografió el dorso de ambas manos, de las 31 pacientes. Posterior al análisis de las fotos en el programa ImageJ, se decidió la eliminación de 2 pacientes por una mala calidad en la toma de la fotografía que generaría una mala medición.

Una vez recaudadas todas las medidas de las pacientes se obtuvo el índice 2D-4D dividiendo la longitud del segundo dedo entre la del cuarto dedo (Figura 2). Con resultados del índice interobservador de mano derecha de 0.829 y mano izquierda de 0.901 considerándose adecuado. Posteriormente se obtuvo e índice intraobservador de mano derecha de 0.885 y mano izquierda de 0.991 considerándose adecuado.



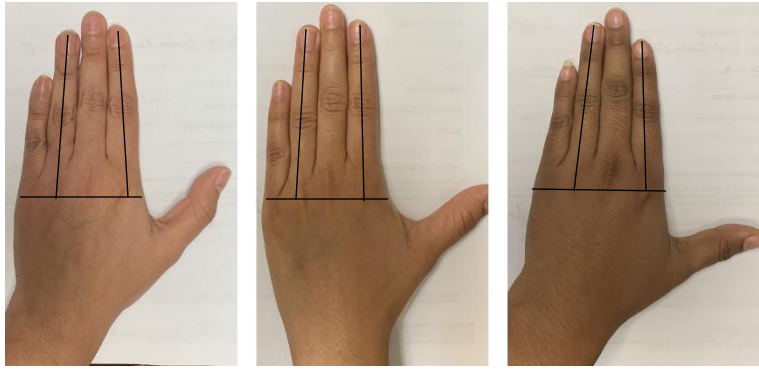


Figura 2. Diferencia entre el índice 2D-4D

En las características generales de las pacientes se pudo identificar que la mayoría pertenecía al grupo de infertilidad secundaria con 18 pacientes en este grupo. El factor de infertilidad más común fue el ovárico, ya que 10 pacientes lo presentaban, seguido del tubárico con 8 pacientes. 26 pacientes se encontraban realizando su primera EOC para TRA.

La tabla 1 representa las características generales de los tres grupos de estudio, divididos en base a la cantidad de ovocitos recuperados, con 9 pacientes en el grupo de altas respondedoras, 18 pacientes en el grupo de respuesta normal y 2 pacientes en el grupo de baja respuesta a la estimulación. Al analizar los resultados de los grupos podemos identificar que presentan una distribución homogénea sin significancia estadística en edad, peso, talla, IMC; así como niveles basales de hormona estimulante de la tiroides y prolactina. Sin embargo, se identificó una diferencia estadística entre los grupos con el nivel de FSH basal y la cuenta folicular antral con  $p= 0.004$  y  $p= 0.007$  respectivamente.

Tabla 1. Características generales de los grupos de estudio

	Alta respuesta >15 Oos 9 pacientes	Normal 4-15 Oos 18 pacientes	Baja respuesta < 3 Oos 2 pacientes	Sig.
<b>Edad</b>	34.00 ± (1.08)	35.00 ± (0.87)	35.00 ± (0.00)	0.787
<b>Peso</b>	65.65 ± (4.02)	75.84 ± (3.72)	63.90 ± (4.3)	0.200
<b>Talla</b>	1.61 ± (0.02)	1.59 ± (0.01)	1.70 ± (0.01)	0.079
<b>IMC</b>	25.39 ± (1.56)	30.14 ± (1.59)	22.25 ± (1.63)	0.13
<b>TSH basal µUI/dl</b>	2.64 ± (0.34)	1.95 ± (0.19)	2.10 ± (0.70)	0.16
<b>Prolactina basal ng/ml</b>	24.06 ± (3.64)	17.45 ± (1.95)	15.20 ± (3.30)	0.30
<b>FSH basal mUI/ml</b>	6.24 ± (0.39)	8.34 ± (0.37)	6.80 ± (0.30)	<b><u>0.004</u></b>
<b>Cuenta Folicular Antral</b>	13.33 ± (1.48)	9.50 ± (0.65)	6.50 ± (0.50)	<b><u>0.007</u></b>

Al analizar las variables en el protocolo de EOC se pudo identificar que no se presentó diferencia significativa en los grupos con los días de EOC ( $p = 0.967$ ), dosis de FSH ( $p=0.186$ ) y LH ( $p=0.296$ ) usadas durante la estimulación. Al examinar los índices 2D-4D, de las manos en relación con los grupos, no se presentó significancia estadística en alguno para la mano derecha ( $p = 0.062$ ) y para la mano izquierda ( $p = 0.233$ ). En las variables de número de ovocitos recuperado y maduros, se identificó una significancia estadística, con una menor recuperación en el grupo de baja respuesta, con una  $p= 0.000$  para ambas variables. (Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de estimulación ovárica entre los grupos

	Alta respuesta >15 Oos 9 pacientes	Normal 4-15 Oos 18 pacientes	Baja respuesta < 3 Oos 2 pacientes	Sig.
Días de Estimulación Ovarica	9.67 ± (0.29)	9.70 ± (0.23)	9.50 ±(1.50)	0.967
Dosis total LH	75 ± (75)	138.75 ± (58.67)	412.5 ± (412)	0.296
Dosis total FSH	2441.67 ± (198.08)	2707.50 ± (115.54)	3262.50 ± (862.50)	0.186
Numero ovocitos recuperados	20.00 ± (1.17)	9.70 ± (0.80)	2.50 ± (0.50)	<b>0.000</b>
Numero de ovocitos maduros	14.89 ± (0.61)	7.55 ± (0.76)	2.00 ± (0.0)	<b>0.000</b>
Promedio Mano derecha	0.99 ± (0.01)	0.96 ± (0.01)	0.94 ± (0.06)	0.062
Promedio Mano izquierda	0.98 ± (0.02)	0.95 ± (0.01)	0.95 ± (0.03)	0.233

Posteriormente se realizó un estudio post hoc, en donde se utilizó la prueba de Tukey para las variables evaluadas con la prueba ANOVA y con la corrección de Bonferroni para las variables evaluadas con la prueba de Kruskal Wallis. Con este análisis se identificó una asociación entre el índice 2D-4D de la mano derecha menor con una TSH basal mayor ( $p= 0.048$ ), una dosis total de FSH mayor durante el protocolo de EOC ( $p= 0.024$ ) y un menor número de ovocitos recuperados ( $p= 0.018$ ), todos con una significancia estadística. En relación con el índice 2D-4D de la mano izquierda solo se identifica una correlación débil ( $p= 0.155$ ) entre el índice menor y el número de ovocitos recuperados (Tabla 3).

Así mismo se pudo identificar una asociación con el análisis post hoc entre CFA y FSH ( $p= 0.036$ ) así como la dosis total de FSH durante la EOC ( $p= 0.049$ ); y los días de EOC con la dosis total de FSH total ( $p= 0.000$ ), todas con significancia estadística (Tabla 4).

Cuando se intentó correlacionar si el índice 2D-4D de la mano derecha se relacionaba con modificaciones en el resultado obstétrico, no se encontró ninguna significancia estadística con embarazo bioquímico ( $p= 0.699$ ) y embarazo clínico ( $p= 0.556$ ). Así como la mano izquierda con los resultados obstétricos, sin observar relación para el embarazo bioquímico ( $p= 0.351$ ) y el embarazo clínico ( $p= 0.041$ ) (Tabla 5).

*Tabla 3 Coeficiente de correlación (r) entre el índice 2D-4D y su relación con diferentes variables*

Variable		r Pearson	Sig
Índice 2D-4D Mano derecha	TSH Basal	0.370	<b><math>p = 0.048</math></b>
Índice 2D-4D Mano derecha	Dosis total FSH	0.419	<b><math>p = 0.024</math></b>
Índice 2D-4D Mano derecha	Numero de Oos (grupos)	0.438	<b><math>p = 0.018</math></b>
Índice 2D-4D Mano izq	Numero de Oos (grupos)	0.271	$p=0.155$

*Tabla 4 Coeficiente de correlación (r) entre CFA y días de EOC en relación dosis FSH y FSH basal*

Variable		r Pearson	Sig.
CFA	FSH basal	0.378	$p=0.036$
CFA	Dosis total FSH	0.356	$p=0.049$
Días EOC	Dosis total FSH	0.725	$p = <0.000$

*Tabla 5 Coeficiente de correlación (r) entre el índice 2D-4D y resultados obstétricos*

Variable		R Pearson	Sig.
Índice 2D-4D Mano derecha	Embarazo bioquímico	0.078	p = 0.699
Índice 2D-4D Mano izq	Embarazo bioquímico	0.121	p = 0.556
Índice 2D-4D Mano derecha	Embarazo clinico	0.187	p= 0.351
Índice 2D-4D Mano izq	Embarazo clinico	0.158	p=0.41

## CAPITULO VIII

### 10. DISCUSIÓN

Este trabajo representa el primer reporte, en base a nuestra búsqueda, que intenta evaluar la relación que existe entre el índice 2D-4D y la respuesta ovárica en pacientes que se sometieron a fecundación in vitro. Esto en relación a lo señalado por *Souter et al.*, quienes mencionan que una alteración en el microambiente ovárico en la etapa de desarrollo intrauterino pudiera jugar un rol importante en el establecimiento de una reserva ovárica disminuida al nacimiento (3), lo que generaría una desventaja para la fecundidad de la paciente, así como la posible alteración en la respuesta por parte del ovario a la estimulación con gonadotropinas exógenas.

Para determinar esta posible asociación es necesaria la determinación del índice 2D-4D, sin embargo, al ser un tema de reciente interés existe mucha controversia de cómo será la manera y la vía más adecuada para la medición. *Erika Sandnes*, realizó un estudio comparativo entre las diferentes formas de determinar el índice. Utilizado un smartphone, realizó la toma de la palma de la mano y mediante análisis con sistema de computadora, comparó los resultados de esta medición con los métodos convencionales, como radiografías y el uso del vernier. Entonces reportó que no se existe significancia estadística al determinar el índice con una fotografía mediante un smartphone y análisis computacional (31). Esto justifica el uso en este estudio del smartphone para la toma del dorso de las manos y su posterior análisis mediante ImageJ. Sin embargo genera la

controversia sobre qué cara de la mano sería la más adecuada para la medición, al no existir estudios que comparen las caras de las manos. En este estudio se utilizó como referencia anatómica la cabeza de los metacarpianos, lo que genera una misma línea base de medición y representa el punto anatómico real del inicio del 2° y 4° dedo de las manos.

Al tratar de establecer una relación entre el índice 2D-4D de las manos, existen varios reportes en la literatura que asocian su alteración con modificaciones en el comportamiento, así como en el pensamiento. Las primeras descripciones de esta alteración se realizaron por *Benderlioglu*, al analizar la relación que presenta este índice con las conductas sociales, ya que se ha identificado que al presentar un índice disminuido en los hombres se presenta una personalidad agresiva (32).

Posteriormente *Voracek* realizó un metaanálisis en un intento por asociar el índice 2D-4D con la orientación sexual de las personas y encontró que las mujeres con índice bajo presentaban un pensamiento mayormente masculino y los hombres con un índice más alto presentaban un pensamiento mayormente femenino (33). Actualmente se han realizado nuevos estudios relacionado el índice con trastornos del neurodesarrollo.

*Lynnea Myers* buscó una relación 2D: 4D en trastornos del neurodesarrollo en gemelos, para evaluar factores genéticos y ambientales y poder descartar factores de confusión, concluyendo que hombres con el índice menor ( $< 0.96$ ) se asocian con la presencia de trastornos del neurodesarrollo, en especial con autismo de manera significativa, sin embargo es necesario continuar con los estudios de estas relaciones, para poder establecer una causalidad directa de esta alteración en el índice relacionado con alguna patología. (34)

En ginecología se ha intentado establecer una relación de marcadores de hiperandrogenismo, índice 2D-4D y algunas patologías. Müller et al. intentó identificar si existía una relación del índice 2D-4D en pacientes con riesgo de cáncer de mama, encontrando una asociación directa entre la alteración de este índice y el riesgo de padecer cáncer de mama (29). Sin embargo, estas pacientes ya presentaban un factor de riesgo para cáncer por lo que los resultados fueron cuestionables. Al identificar esta asociación se propuso determinar este índice en pacientes con cáncer de mama y establecer una relación. Por lo que *Hong et al.*, realizaron un estudio en población china con cáncer de mama y su posible alteración del índice 2D-4D, encontrando que las pacientes con cáncer de mama presentan un índice menor a lo normal (28). Esto se traduciría como un mayor estado hiperandrogénico y su posible asociación con el desarrollo de cáncer de mama.



Hasta la fecha no se ha identificado algún estudio que relacione el índice 2D-4D como parámetro de infertilidad. Este estudio piloto, se considera el primero en tratar de establecer esta relación. Los resultados permiten asociar que existe una relación entre el índice 2D-4D de la mano derecha con el número de ovocitos recuperados, esto es a un menor índice de 2D-4D, se presenta una menor recuperación de ovocitos posterior a la estimulación controlada del ovario. Así mismo, en relación a la dosis total de FSH en la EOC, se encontró que es necesaria una mayor dosis a pacientes con este índice alterado y por primera vez es reportada según nuestra búsqueda en la literatura, la asociación de alteración en el dedo índice (medida) con una TSH basal alterada. Lo que podría también contribuir a la infertilidad de la paciente, ya que a niveles elevados de TSH se produce una alteración en la liberación de gonadotropinas. No fue posible identificar el mismo efecto al analizar solamente la mano izquierda ya que se encontró solo una correlación leve ( $p= 0.155$ ), por lo que se sugiere su revaloración al tener un mayor número de paciente incluidas en futuros estudios. Así mismo, el índice 2D-4D de las manos no se relaciona con la FSH basal o CFA, solo con la respuesta. Al intentar observar una relación entre la alteración en el índice y los resultados obstétricos, en base a la hipótesis, se esperaría una menor frecuencia de embarazos bioquímicos y clínicos; sin embargo no fue posible identificar relación alguna, por lo que se rechaza la hipótesis del trabajo.

*Fabregues et al.*,. Fueron los primeros en analizar otro marcador de hiperandrogenismo, al intentar identificar si la distancia anogenital se podría establecer como predictor de respuesta ovárica. Esto en base a que, a un mayor aumento de esta distancia del ano a la base del clítoris en las mujeres, se asocia con una menor respuesta ovárica, por alteración en el microambiente ovocitarió intrauterino, observando una asociación significativa entre la distancia anogenital y una menor respuesta ovárica, ya que las pacientes con una recuperación menor de 3 ovocitos por aspiración folicular, presentaba una mayor distancia, al compararla VS pacientes que presentaban una distancia menor. Así mismo, se asoció este marcador de hiperandrogenismo con los marcadores de reserva ovárica como CFA, AMH y FSH basal, encontrado una sensibilidad mayor a la FSH, 51.22 % vs 62 %; aunque siendo menor para AMH, 85 % vs 62% como predictor de reserva ovárica. (23)

Dentro de las áreas de oportunidad de este trabajo, está el número de pacientes incluidas para el análisis, sin embargo, es importante resaltar, que nunca antes se había intentado establecer una relación entre la medida 2D – 4D y marcadores de reserva ovárica, lo que motivó a diseñar un estudio piloto, en un intento por identificar las primeras tendencias sobre dicha relación, para en este marco propiciar una base para una investigación mayor del uso de esta medición como marcador biológico. Sin embargo, esto no permitió la realización de una regresión logística, para poder comparar el índice 2D-4D, con marcadores convencionales de reserva ovárica como FSH y AMH. Este esfuerzo permitirá un diseño adecuado de un estudio de segunda fase para establecer si existe o no

asociación entre el índice 2D-4D y los marcadores biológicos de reserva ovárica como CFA, FSH sérica y AMH.

Es importante destacar también las fortalezas del estudio, como la utilización de criterios estrictos de inclusión. Además de que para la determinación del índice 2D-4D, se usó el sistema ImageJ y a partir de las determinaciones fue posible realizar un análisis intra e interobservador, lo que le da un mayor poder interno de medición al índice 2D-4D y mayor reproducibilidad para futuros estudios. Sin embargo, sería adecuado valorar la medición de la palma de la mano para un menor sesgo al momento de la determinación del índice, al tomar como referencia el primer pliegue palmar como base de la medición.

## **CAPITULO IX**

### **11. CONCLUSIONES**

Existe una relación del índice 2D-4D de la mano derecha con de número de ovocitos recuperados. Por el contrario, no se identificó una relación estadísticamente significativa entre la medida del índice 2D-4D de la mano izquierda y el número de ovocitos recuperados. Se observó una correlación negativa entre índice 2D-4D con la dosis total de FSH usada y TSH basal.

Se observó relación entre un menor índice 2D:4D y mayor cantidad de unidades de FSH usadas en EOC

No se estableció una asociación entre la longitud de 2D:4D y los resultados obstétricos como la tasa de embarazo bioquímico, clínico y aborto.

Es necesario la realización de un estudio prospectivo con una mayor cantidad de pacientes para validar los resultados y determinar si se presenta la relación entre el índice 2D:4D de las dos manos y los parámetros de respuesta ovárica.

## CAPITULO X

### 12. ANEXOS

#### i. Consentimiento informado

##### FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

<b>Título del Estudio</b>	<b>Asociación la proporción de las longitudes del 2° y 4° dígito (2D:4D), con la respuesta ovárica en pacientes sometidos a estimulación ovárica controlada para FIV</b>
<b>Nombre del Investigador Principal</b>	Dr. Felipe Arturo Morales Martínez
<b>Servicio / Departamento</b>	Biología de la Reproducción Humana
<b>Teléfono de Contacto</b>	8181612871
<b>Persona de Contacto</b>	Dr. Cesar Daryl Castro Reyes
<b>Versión de Documento</b>	1.0
<b>Fecha de Documento</b>	25 de junio del 2019

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que Usted hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que Usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

#### 1.- ¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es determinar si la medida del segundo y cuarto dedo de la mano influye en la respuesta que tendrá el ovario a los medicamentos utilizados para el crecimiento de los óvulos para poder decidir si será necesario una mayor cantidad de medicamento para el crecimiento de los óvulos, en pacientes que también empezaran, un tratamiento de fecundación in vitro, con base a los resultados obtenidos de este trabajo.

## **2.- ¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?**

La duración del estudio será de julio a noviembre del 2019. Se incluirán todos los pacientes que cumplan con requisitos de selección. En caso de que decida participar, documentaremos su evolución hasta la semana 12 de su embarazo.

## **3.- ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA MI PARTICIPACIÓN?**

Los requisitos para participar son: pacientes que se sometan a fertilización in vitro en el centro de medicina reproductiva de hospital universitario, en edades de 18-40 años y no se incluirán en el estudio, aquellas pacientes que anteriormente tuvieran un diagnóstico endometriosis, alguna operación de ovario o manos, que hayan tenido cáncer o que hubieran tomado quimioterapia o radioterapia.

## **4.- ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?**

Este estudio no implica ningún tratamiento, ya que se trata de un estudio observacional. En el cual solo se le dará un seguimiento durante su proceso de fertilización in vitro.

## **5.- ¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?**

El procedimiento que se le realizará será una toma de una fotografía de sus manos, para después en una computadora, realizar una medición del segundo y cuarto dedo de su mano.

## **6.- ¿QUÉ VA A HACER SI USTED DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

Si usted da su consentimiento para participar, el médico del estudio determinara si cumple con los criterios del estudio y solicitara la firma de este documento. Al participar en este estudio no requiere de citas adicionales de las ya establecidas por su médico durante el seguimiento de la fertilización in vitro. El estudio registrara su evolución en caso de prueba de embarazo positiva hasta la doceava semana de gestación.

## **7.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?**

La toma de la fotografía de su mano no conlleva riesgos para usted.

## **8.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS?**

Los posibles beneficios para usted o otros es el poder reconocer en relación a la medida de los dedos de su mano, que pacientes, necesitaran mas medicamento

para el crecimiento de los óvulos o en que pacientes se espera un crecimiento lento de los óvulos, a pesar de más medicamento inyectado.

**9.- ¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA USTED?**

El procedimiento de este estudio será la toma por fotografía de sus manos y la recolección de estudios de laboratorio que ya se le han solicitado durante su seguimiento rutinario. Usted no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea, En lugar de esto se continuara su seguimiento durante su proceso de fertilización in vitro de forma normal.

**10.- ¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?**

Este estudio no le generará ningún costo adicional.

**11.- ¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?**

No se le proporcionara ninguna compensación económica para gastos de transportación.

**12.- ¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?**

Usted no recibirá ningún pago por la participación en este estudio.

**13.- ¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO COMO RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?**

El presente estudio es un estudio observacional, donde únicamente se realizará la toma de fotografías de sus manos, por lo que usted ni sus futuros bebes tendrán efectos adversos como consecuencia de este procedimiento.

**14.- ¿CUÁLES SON SUS DERECHOS COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?**

Usted tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo la decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar su participación en este estudio en cualquier momento y sin repercusiones en su tratamiento o en el trato recibido.

**15.- ¿PUEDE TERMINAR SU PARTICIPACIÓN EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?**

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige no participar o retirarse del estudio, su atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no

incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que usted tendría derecho de algún otro modo.

Su participación también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para Usted.
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en su salud.

Si Usted decide retirarse de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio

Si su participación en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

## **16.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE SUS DATOS PERSONALES Y LA INFORMACIÓN DE SU EXPEDIENTE CLÍNICO?**

Si acepta participar en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá su nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información acerca de Usted, tal como iniciales y su fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. Su nombre no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de sus datos personales de acuerdo con la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de su información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

El centro de medicina reproductiva dl UANL, la Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico.

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias



reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente

clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

## **17.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?**

En caso de tener alguna pregunta relacionada a sus derechos como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. José Gerardo Garza Leal**, presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución o al **Lic Antonio Zapata de la Riva** en caso de tener dudas en relación con sus derechos como paciente.

**Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.**

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n  
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.  
CP 64460

Teléfonos: 83294050 ext. 2870 a 2874

Correo electrónico: [investigacionclinica@meduanl.com](mailto:investigacionclinica@meduanl.com)

**RESUMEN CONSENTIMIENTO  
PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN**

- Mi participación es completamente voluntaria.
- Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- Acepto que mis datos personales se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- Acepto que mi médico general sea informado de mi participación en este estudio.
- Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en mi expediente clínico.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.
- Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

---

Nombre del Sujeto de Investigación  
Firma

\_\_\_\_\_  
Fecha

-----  
**PRIMER TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Primer Testigo  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

Fecha  
Relación con el Sujeto de Investigación

-----  
**SEGUNDO TESTIGO**

\_\_\_\_\_  
Nombre del Segundo Testigo  
Firma

\_\_\_\_\_  
Dirección

Fecha  
Relación con el Sujeto de Investigación


**PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO**

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.


\_\_\_\_\_  
Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento  
Firma

Fecha

## ii. Carta de Comité de Ética en Investigación



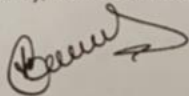
# UANL



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

Atentamente,  
"Alere Flammam Veritatis"  
Monterrey, N.L. 08 de Julio del 2019



**DR. med. JOSE GERARDO GARZA LEAL**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación



SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN  
COMITÉ DE ÉTICA  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

**Comité de Ética en Investigación**  
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzálitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México  
Teléfonos: 81 8329 4050, Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



Full Accreditation  
September 18, 2017

### **iii. Resumen autobiográfico**

Cesar Daryl Castro Reyes

Candidato para el Grado de  
Subespecialista en Biología de la Reproducción Humana

Tesis: ASOCIACIÓN DE LAS LONGITUDES DEL 2° Y 4° DÍGITO (2D:4D),  
CON LA RESPUESTA OVÁRICA EN PACIENTES SOMETIDOS A  
ESTIMULACION OVÁRICA CONTROLADA PARA FECUNDACIÓN IN VITRO

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía: Datos Personales: Nacido en Distrito Federal en México, el 20 de  
Junio de 1987, hijo de Jorge Cesar Castro Torres y Martha Ana Bertha Reyes  
Tirado.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL)  
obteniendo el grado de Médico Cirujano y Partero en el año 2011, egresado por  
la misma Universidad obteniendo el grado de Ginecología y Obstetricia en el  
año 2016

#### iv. Abstract

**Introduction:** A woman is born with approximately 1-2 million primary follicles, at the beginning of the menarche there are only about 400,000 follicles due to natural follicular atresia. Three scenarios have been proposed that cause it to be lost. Taking into account the identification of the ovocitarium microenvironment, this based on markers of this intrauterine hyperandrogenic as a 2D-4D index.

**Methodology:** A cross-sectional, observational, prospective study was performed on patients who will undergo IVF / ICSI. Prior to oocyte recovery, measurements were made of the patients' hands and the 2D-4D index was obtained, by taking photos of the backs of both hands.

**Results:** An association was identified between the 2D-4D index of the lower right hand with a higher baseline TSH, a higher total dose of FSH during the EOC protocol and a lower number of recovered oocytes, in relation to the 2D-4D index of the left hand, only a weak correlation was identified between the lower index and the number of oocytes recovered

**Conclusions:** In the present study it was possible to identify a relationship of the 2D-4D index of the right hand with the number of oocytes recovered in analysis groups. However, a statistically significant relationship of the 2D-4D index of the left hand was not identified. Being the first study of this index, it is necessary to conduct a prospective study with a greater number of patients to validate the results

## CAPITULO XI

### 13. BIBLIOGRAFÍA

1. Fritz MA SL. Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad 8 edición.: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
2. Moore KL PTTM. Embriología clínica 9 edición.: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
3. Souter I S. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. 2013; 42.
4. Medicine Practice Committee of the American Society for Reproductive. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. 2015; 103.
5. Tal R SD. Potential mechanisms for racial and ethnic differences in antimüllerian hormone and ovarian reserve. 2013.
6. La Marca A Sgrdea. Antimüllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). 2010; 16.
7. Reshef Tal DBS. Ovarian reserve testing: a user's guide. 2017.

8. Kwee J S. Intercycle variability of ovarian reserve tests: results of a prospective randomized study. 2004; 19.
9. Broekmans FJ . A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. 2006; 12.
10. Fleming R S. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Mullerian hormone. 2015; 31.
11. Barrett ES PLSS. Stability of proposed biomarkers of prenatal androgen exposure over the menstrual cycle. 2015; 6.
12. Crain AD JS. Female reproductive disorders: the roles of endocrine disrupting compounds and developmental timing. 2008; 9.
13. Witham E M. Prenatal exposure to low levels of androgen accelerates female puberty onset and reproductive senescence in mice. 2012; 153.
14. Sullivan SD MS. Prenatal androgens alter GABAergic drive to gonadotropin-releasing hormone neurons: implications for a common fertility disorder. 2004; 1.
15. Mueller SC GEDG. Assessing gonadal hormone contributions to affective psychopathologies across humans and animal models. 2014; 46.
16. Yeh S TMXQea. Generation and characterization of androgen receptor knockout (ARKO) mice: an in vivo model for the study of androgen functions in selective tissues. 2002; 99.



17. Swan SH MKLFea. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. 2005; 113.
18. Mendiola J SRNL. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. 2011; 119.
19. Eisenberg ML SMWRLL. The relationship between anogenital distance and azoospermia in adult men. 2012; 35.
20. Mira-Escolano MP. Longer anogenital distance is associated with higher testosterone levels in women: a cross-sectional study.. 2014; 121.
21. Mendiola J. Endometriomas and deep infiltrating endometriosis in adulthood are strongly associated with anogenital distance, a biomarker for prenatal hormonal environment. 2016; 31.
22. Sanchez-Ferrer ML. Presence of polycystic ovary syndrome is associated with longer anogenital distance in adult Mediterranean women.. 2017; 32.
23. Fabregues F. Ovarian response is associated with anogenital distance in patients undergoing controlled ovarian stimulation for IVF.. 2018; 33.
24. Peters M. Finger length and distal finger extent patterns in humans.. 2002; 117.
25. Auger J. Environmental levels of oestrogenic and antiandrogenic compounds feminize digit ratios in male rats and their unexposed male progeny. 2013; 280.

26. Buck JJ. In-utero androgen exposure and 2nd to 4th digit length ratio-comparisons between healthy controls and females with classical congenital adrenal hyperplasia.. 2003; 18.
27. Auger J EF. Second to fourth digit ratios, male genital development and reproductive health: a clinical study among fertile men and testis cancer patients. 2011; 34.
28. Hong L Z. Digit ratio (2D:4D) in Chinese women with breast cancer.. 2014; 26.
29. Muller DC . Second to fourth digit ratio (2D:4D), breast cancer risk factors, and breast cancer risk: a prospective cohort study.. 2012; 107.
30. Richardson MC G. Environmental and developmental origins of ovarian reserve. 2014; 20.
31. Sandnes FE. Measuring 2D:4D finger length ratios with Smartphone Cameras. 2014.
32. Z. Benderlioglu and R. J. N. Digit length ratios predict reactive aggression in women, but not in men. Hormones and Behavior. 2004.
33. M. Voracek J. "Digit ratio (2D:4D) and sex-role orientation: Further evidence and meta-analysis. 2011; 51.
34. Sandnes FE. Measuring 2D:4D finger length ratios with Smartphone Cameras. 2014.

35. Auger J EF. Second to fourth digit ratios, male genital development and reproductive health: a clinical study among fertile men and testis cancer patients. 2010; 33.