

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”

Centro Universitario de Medicina Reproductiva



“Correlación de los niveles intra foliculares de Vitamina D con los resultados reproductivos de pacientes sometidas a ciclos de FIV/ICSI”

Por:

Dra. Carolina Valdez Alatorre

Como requisito parcial para obtener el grado de subespecialista en Biología de la
Reproducción Humana

Monterrey, Nuevo León, México

Diciembre, 2023

APROBACIÓN DE LA TESIS



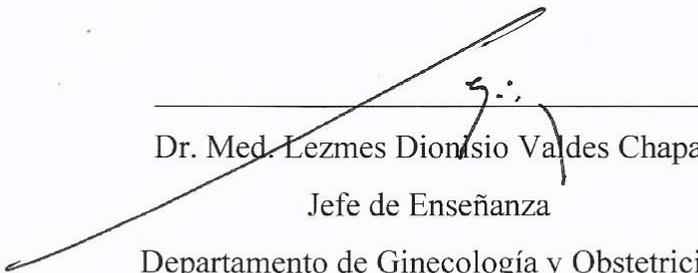
Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez

Director de tesis



Dr. Med. Abel Guzmán López

Jefe del departamento de Ginecología y Obstetricia

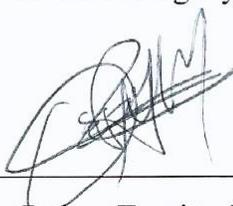


5.:

Dr. Med. Lezmes Dionisio Valdes Chapa

Jefe de Enseñanza

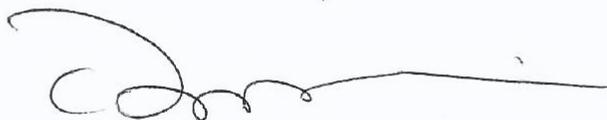
Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. Med. Oscar Ruben Treviño Montemayor

Coordinador de Investigación

Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez

Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Dedicada con todo mi amor y cariño a mis Padres, Javier y Kiki, porque sin su apoyo incondicional no podría haber logrado mi sueño. Gracias por su esfuerzo, su confianza y su motivación. Me considero la persona más afortunada por haberlos tenido a mi lado en este camino, donde, después de 13 años, juntos logramos llegar a la meta de convertirme en Doctora especialista en Ginecología y Obstetricia y subespecialista en Biología de la Reproducción Humana. A mis hermanos, Natalia y Javier Adrián, por su amor, paciencia y comprensión aquellas noches de trabajo y estudio, sin esa base tan fundamental, tampoco me hubiera sido posible. A mis amigos, quienes, a pesar de siempre estar ocupada, nunca dejaron de procurarme y alegrarme los días con su cariño. Son mi todo, que nunca se les olvide.

Al concluir esta etapa, quiero agradecer a la UANL y al Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, particularmente al Centro Universitario de Medicina Reproductiva (CeUMeR) por abrirme las puertas para mi formación profesional. A mis maestros, quienes me compartieron su experiencia y sus conocimientos para ayudarme a crecer como médico y como persona, especialmente al Dr. Felipe Arturo Morales Martínez, director de esta tesis, por su orientación y confianza, así como a la Dra. Selene García Luna quien sin importar el día o la hora siempre estuvo dispuesta a ayudarme con este estudio.

Finalmente quiero agradecer de todo corazón al Dr. Otto Hugo Valdes Martínez quien, con su particular método de enseñanza, me inspiró todos los días a confiar en mis decisiones y a dar mi mayor esfuerzo; y al Dr. Manuel Rolando García Martínez, quien desde un inicio me orientó y me dio sus mejores consejos, gracias por creer en mí y en mi capacidad como médico.

LISTA DE ABREVIATURAS

- OMS: Organización mundial de la Salud
- RVD: Receptor de vitamina D
- DMG: Diabetes mellitus gestacional
- PGR: Pérdida gestacional recurrente
- PPEG: Producto pequeño para la edad gestacional
- TRA: Terapias de reproducción asistida
- FIV: Fertilización in-vitro
- ICSI: Inseminación intracitoplasmática
- 7-DHC: 7-dehidrocolesterol
- PFVD: Proteína fijadora de vitamina D
- UANL: Universidad Autónoma de Nuevo León
- UVB: Ultravioleta
- 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D₃
- CYP2R1 o CYP27A1: 25-hidroxilasa
- 1,25(OH)₂D₃: 1,25-hidroxivitamina D o calcitriol
- DM II: Diabetes mellitus tipo II
- EOC: Estimulación ovárica controlada
- FSH: Hormona folículo estimulante
- LH: Hormona leuteinizante
- RNV: Recién nacido vivo
- IGF-I: Factor de crecimiento similar a la insulina
- hCG-β: Gonadotropina coriónica humana fracción beta
- LF: Líquido folicular
- E2: Estradiol
- SOP: Síndrome de ovario poliquístico
- P4: Progesterona
- HAM: Hormona antimülleriana
- sTAR: Proteína reguladora de la estereidogénesis aguda

- DHEA: Dehidroepiandrosterona
- 17b-HSD: 17b-hidroxiesteroide deshidrogenasa
- HAMR-II: Receptor tipo II de la hormona antimülleriana
- CeUMeR: Centro Universitario de Medicina Reproductiva
- UANL: Universidad Autónoma de Nuevo León
- MII: Metafase II
- IMC: Índice de masa corporal
- HTAC: Hipertensión arterial crónica
- TSH: Hormona estimulante de la tiroides
- TE: Transferencia embrionaria
- ANOVA: Análisis de varianza
- ASEBIR: Asociación para el estudio de la biología de la reproducción
- SSNL: Secretaría de Salud de Nuevo León

ÍNDICE

CAPÍTULO I

| | |
|---------------|----|
| RESUMEN | 10 |
|---------------|----|

CAPÍTULO II

| | |
|--------------------|----|
| INTRODUCCIÓN | 11 |
|--------------------|----|

| | |
|------------------------------------|----|
| Antecedentes y generalidades | 11 |
|------------------------------------|----|

| | |
|---|----|
| Relación de la vitamina D con la fertilidad | 13 |
|---|----|

CAPÍTULO III

| | |
|----------------------------------|----|
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 21 |
|----------------------------------|----|

| | |
|---------------------|----|
| Justificación | 22 |
|---------------------|----|

| | |
|---------------------------|----|
| Alcance del estudio | 22 |
|---------------------------|----|

CAPÍTULO IV

| | |
|---------------------------------|----|
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN | 24 |
|---------------------------------|----|

CAPÍTULO V

| | |
|-----------------|----|
| HIPÓTESIS | 25 |
|-----------------|----|

| | |
|----------------------|----|
| Hipótesis nula | 25 |
|----------------------|----|

| | |
|-------------------------|----|
| Hipótesis alterna | 25 |
|-------------------------|----|

CAPÍTULO VI

| | |
|-----------------|----|
| OBJETIVOS | 26 |
|-----------------|----|

| | |
|------------------------|----|
| Objetivo general | 26 |
|------------------------|----|

| | |
|-----------------------------|----|
| Objetivos específicos | 26 |
|-----------------------------|----|

CAPÍTULO VII

| | |
|----------------------------|----|
| MATERIALES Y MÉTODOS | 27 |
|----------------------------|----|

| | |
|--------------------------|----|
| DISEÑO DEL ESTUDIO | 27 |
|--------------------------|----|

| | |
|-----------------------------|----|
| Tipo de investigación | 27 |
|-----------------------------|----|

| | |
|-------------------------|----|
| Control de sesgos | 27 |
|-------------------------|----|

| | |
|------------------------------|----|
| Criterios de inclusión | 27 |
|------------------------------|----|

| | |
|---|-----------|
| Crterios de exclusión | 27 |
| Procedimiento | 28 |
| Recolección de datos | 29 |
| Tabla de variables | 29 |
| Tamaño de muestra | 30 |
| Análisis estadístico | 30 |
| CONSIDERACIONES ÉTICAS | 33 |
| Confidencialidad | 33 |
| Aspectos éticos | 33 |
| Comité de ética | 34 |
| | |
| <u>CAPITULO VII</u> | |
| RESULTADOS | 35 |
| Vitamina D | 36 |
| Testosterona | 37 |
| Correlación entre los niveles de vitamina D y testosterona | 42 |
| | |
| <u>CAPITULO IX</u> | |
| DISCUSIÓN | 42 |
| | |
| <u>CAPÍTULO X</u> | |
| CONCLUSIONES | 46 |
| | |
| <u>CAPÍTULO XI</u> | |
| REFERENCIAS | 47 |
| | |
| <u>CAPÍTULO XII</u> | |
| RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO | 50 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|-----------|
| Tabla 1. Características basales y vitamina D | 37 |
| Tabla 2. Características basales y testosterona | 40 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|-----------|
| Figura 1. Comparación de los niveles intra foliculares de vitamina D y testosterona entre ovario derecho y ovario izquierdo | 35 |
| Figura 2. Clasificación de las participantes según niveles de vitamina D | 36 |
| Figura 3. Vitamina D y resultados reproductivos | 38 |
| Figura 4. Vitamina D y tasa de embarazo | 39 |
| Figura 5. Testosterona y resultados reproductivos | 41 |
| Figura 6. Testosterona y tasa de embarazo | 42 |
| Figura 7. Correlación entre los niveles intra foliculares de vitamina D y testosterona | 42 |

CAPÍTULO I

RESUMEN

Antecedentes: La presencia de receptores de vitamina D (RVD) en el aparato reproductivo de la mujer se ha asociado con una probable función en la reproducción humana y en varios procesos endocrinos reproductivos, como la estereoidogénesis de las hormonas sexuales. Recientemente se ha estudiado una posible relación entre la deficiencia de Vitamina D y la infertilidad, con resultados contradictorios.

Objetivos: Determinar si existe correlación entre los niveles intra foliculares de vitamina D y testosterona con los resultados reproductivos (número de ovocitos recuperado, número de ovocitos maduros, tasa de fertilización, tasa de embriones de día 3 (D3) de buena calidad, tasa de embarazo bioquímico) de pacientes sometidas a ciclos de FIV/ICSI.

Materiales y métodos: Se incluyeron 19 pacientes que se sometieron a ciclos de FIV/ICSI en las que se evaluaron los niveles intra foliculares de vitamina D y testosterona del primer folículo aspirado en cada ovario. Posteriormente se evaluó si estos niveles alteraban los resultados reproductivos.

Resultados: En los subgrupos de vitamina D no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos recuperados ($p=0.35$), en el número de ovocitos maduros o MII ($p=0.71$), en la tasa de fertilización ($p=0.33$), en la tasa de embriones de día 3 de buena calidad ($p=0.39$) o en la tasa de embarazo bioquímico ($p=0.34$). En los subgrupos de testosterona tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos recuperados ($p=0.88$), en el número de ovocitos maduros o MII ($p=0.82$), en la tasa de fertilización ($p=0.38$), en la tasa de embriones de día 3 de buena calidad ($p=0.90$) o en la tasa de embarazo bioquímico ($p=0.61$).

Conclusiones: Los niveles intra foliculares de vitamina D y testosterona no influyeron en la tasa de ovocitos recuperados, la tasa de ovocitos maduros, la tasa de fertilización, la tasa de embriones en D3 de buena calidad o la tasa de embarazo bioquímico. Se observó

una ligera correlación negativa entre los niveles de vitamina D y testosterona intra foliculares, sin embargo, estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos.

ABSTRACT

Background: The presence of vitamin D receptors in the female reproductive tract has been linked with a probable reproductive human function and some reproductive endocrine processes, such as sexual hormone steroidogenesis. Recently, it's been studied if there is a relationship between vitamin D deficiency and infertility, but results are still controversial.

Objectives: To determine if there is a correlation between intra follicular levels of vitamin D and testosterone with reproductive outcomes (number of oocytes retrieved, number of mature oocytes, fertilization rate, good quality embryo rate on day 3 (D3) and biochemical pregnancy rate) of patients ongoing IVF/ICSI cycles.

Materials and methods: We included 19 patients that where ongoing an IVF/ICSI cycle, in which we evaluated the intra follicular levels of vitamin D and testosterone in the first aspirated follicle of each ovary. Afterwards we evaluated if these levels alter the reproductive outcomes.

Results: We didn't find any statistical difference in the vitamin D subgroups, neither in the number of oocytes retrieved ($p=0.35$), the number of mature oocytes ($p=0.71$), the fertilization rate ($p=0.33$), the good quality embryo rate on D3 ($p=0.39$) or the biochemical pregnancy rate ($p=0.34$). We also didn't find any statistical difference in the testosterone subgroups, neither in the number of oocytes retrieved ($p=0.88$), the number of mature oocytes ($p=0.82$), the fertilization rate ($p=0.38$), the good quality embryo rate on D3 ($p=0.90$) or the biochemical pregnancy rate ($p=0.61$).

Conclusions: The intra follicular levels of vitamin D and testosterone do not influence the number of oocytes retrieved, the number of mature oocytes, the fertilization rate, the good quality embryo rate on day 3 (D3) and the biochemical pregnancy rate. We observed a small negative correlation between vitamin D and testosterone; however, these association was not statistically significant.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Antecedentes y generalidades

Síntesis y metabolismo

La vitamina D es una hormona de tipo esteroide liposoluble que está involucrada en el metabolismo del calcio y del fósforo en el cuerpo humano.¹

Tiene dos formas inactivas importantes las cuales son la vitamina D₂ o ergocalciferol y la vitamina D₃ o colecalciferol.¹⁻³ Del 90 al 95% de la vitamina D se va a encontrar en forma de colecalciferol, el cual se va a producir del 7-dehidrocolesterol posterior a la exposición solar y por lo tanto a la radiación ultravioleta B (UVB), mientras que el 5% restante se puede absorber a través de suplementos alimenticios y la dieta, específicamente mediante el consumo de alimentos como pescado, hongos, queso, hígado o huevo.^{2,4}

La síntesis de vitamina D inicia posterior a la exposición de la piel a la luz solar, con el transporte del precursor 7-dehidrocolesterol (7-DHC) al hígado mediante su unión a la proteína fijadora de vitamina D (PFVD).^{2,5} En el hígado, este precursor se va a convertir en 25-hidroxivitamina D₃ [25(OH)D] o colecalciferol, reacción mediada por la 25-hidroxilasa (CYP2R1 o CYP27A1), y se va a dirigir hacia los riñones a través de la circulación sanguínea.^{2,5} Subsecuentemente, en los riñones, la 25(OH)D se va a metabolizar en 1,25-hidroxivitamina D [1,25(OH)₂D₃] o calcitriol, forma activa de la vitamina D, la cual va a ejercer sus efectos mediante los RVD, localizados en los diferentes órganos diana como huesos, músculos, intestinos, riñones, retinas y glándulas mamarias.^{1,2,5} Finalmente, la 1,25(OH)₂D₃ se convierte en el ácido calcitrónico, compuesto inactivo hidrosoluble que es excretado en la bilis.¹

Deficiencia de vitamina D

La Sociedad Endócrina de Norte América define la deficiencia de vitamina D como la presencia de niveles séricos de 25(OH)D menores a 20 ng/mL y a la insuficiencia de vitamina D a niveles entre 20 y 30 ng/mL, siendo los valores normales esperados aquellos mayores a 30 ng/mL.⁶ Sin embargo, es importante mencionar que estos niveles de corte están enfocados específicamente en la salud ósea, los niveles óptimos relacionados con la fertilidad femenina aún no se han establecido.³

En la actualidad se ha observado un aumento en la prevalencia de deficiencia de vitamina D, hasta en el 20-80% en las pacientes en edad reproductiva.⁶ Esta deficiencia puede deberse a diferentes causas como: la deficiencia en el consumo y/o absorción, una exposición solar disminuida, una disminución de la síntesis endógena, un aumento en el catabolismo hepático o una resistencia orgánica a la vitamina D.^{1,3,5} Específicamente en México se ha reportado que la prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D en mujeres en edad reproductiva se encuentra en un 46.1% y 31.6% respectivamente.⁷

Debido a que el mayor porcentaje de la vitamina D se absorbe de la luz solar a través de la piel, se ha reportado que se requieren al menos 20 minutos de exposición diaria para evitar la deficiencia por absorción.⁸ Se ha observado una disminución en la absorción cutánea en pacientes de raza negra y de edad avanzada, así como en pacientes institucionalizados u hospitalizados.⁸

La disminución en la absorción sistémica de vitamina D se relaciona principalmente a síndromes de malabsorción como son la enfermedad celiaca, el síndrome de intestino corto, la pancreatitis crónica y la fibrosis quística, mientras que la deficiencia asociada a la disminución del consumo se observa más en pacientes de edad adulta.⁸ Por otro lado, la disminución de síntesis endógena de vitamina D se va a observar especialmente en pacientes con enfermedad hepática crónica, falla renal o hiperparatiroidismo debido a un defecto en la 25-hidroxilación.⁸ Algunas otras enfermedades que se pueden ver relacionadas son osteoporosis, diabetes mellitus tipo II (DM II), cáncer, enfermedad cardiovascular o desordenes autoinmunes.²

También existen algunos medicamentos como son el fenobarbital, carbamazepina, dexametasona, nifedipino, espironolactona, clotrimazol y rifampicina que pueden generar

deficiencia de vitamina D al inducir la degradación de esta por parte de las enzimas hepáticas p450.⁸

Finalmente se han descrito pacientes que van a presentar una resistencia orgánica a vitamina D como la observada en pacientes con raquitismo hereditario resistente a vitamina D.⁸

Relación de la vitamina D con la fertilidad

El papel de la vitamina D en procesos biológicos como el metabolismo celular, el crecimiento y la salud cardiovascular ya es bien conocido. Sin embargo, los RVD se pueden encontrar en diferentes áreas del cuerpo humano como son el sistema inmune, el sistema endócrino y el sistema reproductivo.¹ Se ha descrito la presencia de estos receptores tanto en el núcleo como en el citoplasma de las células de la granulosa de los ovarios, así como en las células endometriales y epiteliales de las trompas de Falopio, lo cual sugiere un rol de la vitamina D en la fisiología reproductiva femenina.^{1,2}

A través del tiempo se ha visto que la deficiencia de vitamina D es relativamente común en las mujeres de edad reproductiva.⁹ Distintos estudios han reportado una prevalencia de un 40 a 98% de pacientes con niveles <25 ng/ml.⁹ Lo cual se ha asociado a problemas de infertilidad como endometriosis o síndrome de ovario poliquístico, además de resultados maternos y fetales adversos.⁹

Estudios en ratones hembra con deficiencia de vitamina D han demostrado que se ve alterada su capacidad reproductiva hasta en un 75%, además se ha observado restricción del crecimiento neonatal, así como alteraciones neurológicas, cardio metabólicas y reproductivas en los productos.²

Técnicas de reproducción asistida

Las TRA se consideran aquellos procedimientos en los que se realiza la manipulación de los gametos para lograr un embarazo y por lo tanto un recién nacido vivo.¹⁰ Se subdividen en técnicas de alta y de baja complejidad, siendo las de baja complejidad aquellas en las que se realice una estimulación ovárica controlada (EOC) sin la necesidad de recuperar los óvulos para su manipulación o en las que solo se manipulen los espermatozoides, como

la inseminación intrauterina, mientras que las técnicas de alta complejidad serían aquellas que conlleven la manipulación de los gametos tanto femeninos como masculinos como los son la FIV o la ICSI.¹⁰

Las técnicas de alta complejidad consisten en estimular el ovario para lograr un desarrollo multi-folicular mediante la administración exógena de gonadotropinas, hormona folículo estimulante (FSH) o hormona luteinizante (LH) o agentes orales como el citrato de clomifeno (modulador selectivo de los receptores de estrógenos) o el letrozol (inhibidor de la aromatasas), utilizando un protocolo con agonistas o antagonistas de GnRH.¹⁰ Una vez logrado el crecimiento folicular deseado, se desencadena la ovulación y se programa la recuperación ovocitaria, la fecundación in vitro o la inyección intracitoplasmática del espermatozoide, el cultivo de los embriones y finalmente la transferencia en estadio de clivaje o blastocisto.¹⁰

La relevancia de los niveles de vitamina D en las TRA aún es controversial. Se han realizado múltiples estudios para evaluar la relación entre los niveles séricos de vitamina D y los resultados reproductivos de pacientes que se someten a ciclos de FIV/ICSI.

Un estudio retrospectivo de cohorte realizado en 2022 por Ko et al. evaluó si los niveles séricos de vitamina D previo a la estimulación ovárica se asociaban a la tasa de nacido vivo en el primer ciclo de FIV y reportaron que la tasa de recién nacido vivo fue significativamente menor en las pacientes con deficiencia de vitamina D, incluso al ajustar por edad, cuenta folicular antral, tipo y duración de la infertilidad.¹¹ Sin embargo una revisión sistemática publicada en 2020 por Cozzolino et al. había reportado previamente que los niveles de vitamina D no influyen en los resultados de FIV, específicamente en la tasa de embarazo clínico y recién nacido vivo (RNV).¹²

También se ha buscado evaluar si la suplementación con vitamina D en pacientes con deficiencia de la misma mejora los resultados reproductivos. Un estudio doble ciego aleatorizado con placebo y controles realizado en 2021 por Somigliana et al. donde se incluyeron 630 pacientes, buscó determinar si la suplementación con vitamina D3 mejora la tasa de embarazo clínico en pacientes sometidas a FIV y encontraron que en pacientes con reserva ovárica normal y deficiencia de vitamina D que se someten a FIV, una dosis

única de Vitamina D 3 de 600,000 IU no mejoro la tasa de embarazo clínico.¹³ No obstante, dos ensayos clínicos aleatorizados realizados en 2020 y 2021 habían reportado que la administración de calcitriol, al mejorar el proceso de implantación, aumentaba significativamente la tasa de resultados favorables de FIV en pacientes infértiles con deficiencia de vitamina D.^{14,15}

Es de importancia mencionar que se ha estudiado la relación entre los niveles séricos e intra foliculares de vitamina D, esto para identificar si son comparables, sin embargo, los resultados continúan siendo contradictorios, ya que algunos estudios reportan una asociación entre los niveles séricos y los intra foliculares ^{16,17}, mientras que otros los reportan una asociación positiva sin embargo con niveles más elevados en el líquido folicular.^{18,19}

En cuando a los niveles intra foliculares de vitamina D se ha reportado que existen receptores de vitamina D en el ovario por lo que se cree que la interrupción de la foliculogénesis debido a condiciones hipo estrogénicas se pudiera relacionar a la deficiencia intra folicular de vitamina D.^{3,20} Algunos de los procesos por los cuales se plantea que la presencia de vitamina D pudiera mejorar la foliculogénesis serian una supresión del proceso inflamatorio mediante la regulación de la expresión de genes, una supresión de la apoptosis celular y un aumento en la producción de hormonas esteroideas como estrona, estradiol y progesterona.^{20,21} Algunos estudios han estudiado la relación de los niveles intra foliculares de vitamina D con los resultados reproductivos. Uno de los primeros estudios fue realizado por Irani et al, quienes reportaron que la proporción de ovocitos de buena calidad era mayor en las pacientes con niveles intra foliculares normales de Vitamina D.²¹ Otro estudio reciente realizado por Ekapatria et al observó que las pacientes con niveles intra foliculares de vitamina D elevados tenían mayores niveles de E2 y un mayor porcentaje de ovocitos de buena calidad, sin embargo no se relacionó con la tasa de fertilización.²⁰ Por otro lado, estudios más recientes no han encontrado una asociación con los niveles intra foliculares de vitamina D y los resultados reproductivos de ciclos de FIV/ICSI.^{17,19}

Es debido a la incongruencia entre estudios previos, que se continúa analizando la asociación entre los niveles séricos de vitamina D y los parámetros reproductivos como la calidad ovocitaria, la morfología embrionaria, la tasa de implantación, de embarazo clínico y de recién nacido vivo.

Desarrollo y líquido folicular

El desarrollo folicular involucra múltiples interacciones intra ováricas y endocrinas que permiten el correcto crecimiento y la posterior ovulación de este, mecanismos que además se ha visto que influyen la calidad ovocitaria.²²

La estereoidogénesis va a ser indispensable para el crecimiento folicular y el desarrollo ovocitario.²² Los andrógenos producidos a partir del colesterol obtenido de las lipoproteínas, van a actuar sobre su propio receptor para estimular la expresión de los receptores de FSH y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) y así promover el crecimiento de los folículos pre antrales y antrales pequeños.²² Esto va a permitir la interacción del folículo con FSH y factores de crecimiento ocasionando la diferenciación de las células de la granulosa, en células murales y células del cúmulo, separadas por el líquido antral.²² Una vez formado el folículo antral va a iniciar la producción de estrógenos mediante la teoría de las dos células, la cual permite la producción suficiente de estrógenos, en las células de la granulosa, mediante la aromatización de los andrógenos, producidos por las células de la teca, aún con el descenso de los niveles de FSH.²² La producción de estrógenos intra foliculares va a ser importante para el desarrollo ovocitario, ya que los estados hiperandrogénicos pueden generar una inhibición de la maduración meiótica y el desarrollo embrionario, especialmente la testosterona.²²

Previo a la ovulación el ovocito en estadio de vesícula germinal se encuentra detenido en la profase de la meiosis I.²² Con el pico de LH o la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG) se inhibe el arresto permitiendo la reanudación de la meiosis hasta la metafase de la meiosis II, logrando un ovocito maduro con capacidad de fertilización y desarrollo embrionario.²²

Se cree que el líquido folicular (LF) juega un papel importante en la estereoidogénesis, el desarrollo y crecimiento folicular y la maduración ovocitaria, esto mediante la señalización somática células-ovocito.²²

El perfil hormonal del LF es complejo y se encuentra en constante cambio en base al desarrollo folicular, a la edad de la paciente, al estado de salud y de fertilidad.²³ Inicialmente, deriva del suero capilar de las células de la teca, al cual además de las hormonas, se agregan polisacáridos y factores del crecimiento producidos por las células de la granulosa del folículo en crecimiento, los cuales generan un gradiente osmótico que aumenta el volumen del LF.²³ Otros componentes encontrados dentro del LF son ácidos grasos, factores inflamatorios y especies reactivas de oxígeno.²³

El estradiol (E2) es uno de los componentes más importantes, siendo el dominante durante la fase media folicular y la ovulatoria, alcanzando niveles hasta 1000 veces mayores de los observados en el suero.²³ En modelos animales se ha observado que la ausencia de estradiol no permite el desarrollo de folículos maduros.²³ Específicamente hablando de los protocolos de FIV se ha observado una disminución de los niveles de E2 con la edad, sin embargo, al comparar pacientes jóvenes con respuesta normal contra pacientes de la misma edad con pobre respuesta no se han identificado diferencias significativas.²³ Es importante mencionar que a diferencia de otras hormonas al comparar los niveles de E2 en pacientes sanas contra pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) y endometriosis no se han observado diferencias significativas.²³

El componente más abundante del LF es la progesterona (P4) la cual es de gran importancia en los estadios finales del desarrollo folicular y en la ovulación, ya que estudios en animales han demostrado que la ausencia de progesterona no permite la ruptura de la pared folicular y la posterior ovulación.²³ Similar a lo observado con el estradiol, conforme la edad de la mujer aumenta se ve un aumento en los niveles de P4, sin embargo, al comparar pacientes jóvenes con respuesta normal contra pacientes de la misma edad con pobre respuesta no se han identificado diferencias significativas.²³ Mientras que en relación con las enfermedades como SOP o endometriosis se han reportado niveles inferiores al comparar con pacientes sanas.²³

Contrario a lo observado con los niveles de estrógeno y progesterona, los niveles de testosterona en el LF no fluctúan al comparar en pacientes con infertilidad o con una mayor edad reproductiva, sin embargo, se ha observado que los niveles aumentan conforme el folículo se desarrolla.²³ Otro aspecto importante es que similar a lo observado con la vitamina D, los niveles intra foliculares son mayores a los niveles séricos, siendo los niveles séricos normales aquellos entre 0.12-0.58 ng/ml.^{23,24} Sin embargo un estudio realizado por Wirleitner et al. reportó niveles intra foliculares promedio de 4.9 ng/mL específicamente en folículos de 13-23 mm, así como una asociación de los niveles elevados con la presencia de ovocitos de mala calidad y alteraciones en el desarrollo embrionario.²⁵ Aunque se ha reportado que las pacientes con SOP presentan niveles intra foliculares significativamente mayores, con niveles medios de testosterona total de 14.3 ng/ml.²⁶

Otro componente importante del LF es la hormona antimülleriana (HAM), factor de crecimiento involucrado en el desarrollo y crecimiento folicular, producido específicamente por las células de la granulosa.²³ Funciona principalmente para inhibir el crecimiento de los folículos primordiales y se considera como un marcador adecuado de la reserva folicular, presentando niveles foliculares similares a los séricos, con una elevación en la edad reproductiva y una consiguiente disminución durante la menopausia.²³

Previamente, estudios tanto en animales como en humanos han reportado una relación entre la vitamina D y la síntesis de hormonas esteroideas.^{2,9} Estudios en células de la granulosa porcinas han reportado la importancia de la vitamina D en la producción de estradiol y progesterona, en base a que la suplementación con vitamina D aumento la expresión de genes asociados con la aromatasas y la proteína reguladora de la estereidogénesis aguda (StAR). Mientras que en células de la granulosa humanas también se ha observado que 1,25(OH)2D3 estimula la producción de progesterona, estrona, estradiol y el factor de crecimiento similar a insulina.²

Un estudio realizado por Chu et al. encontró una correlación negativa de los niveles de vitamina D con los niveles de testosterona y androstenediona séricas, hallazgos similares al estudio de Masjedi et al. donde reportaron la misma correlación negativa, pero en el

líquido folicular.^{9,26} Una probable explicación sería la capacidad de la vitamina D para regular las enzimas encargadas de la producción adrenal y ovárica de hormonas sexuales esteroideas.⁹ La producción gonadal de hormonas sexuales se genera a través de la síntesis de colesterol *in situ* o por la conversión enzimática de androstenediona o dehidroepiandrosterona (DHEA) adrenales.⁹ Posteriormente los andrógenos se producen gracias a la acción de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 β -HSD), enzima que se ha visto que está regulada por la 1,25(OH) $_2$ D $_3$.⁹ Estudios previos han reportado una disminución en la producción de dihidrotestosterona en las células adrenales al recibir tratamiento con 1,25(OH) $_2$ D $_3$.⁹ Estos hallazgos sugieren que la suplementación con vitamina D podría mejorar el estado hiperandrogénico en cierto grupo de pacientes.

De igual manera se ha relacionado a la Vitamina D con la HAM y el crecimiento folicular. Un estudio realizado por Merhi y colaboradores en el 2014 reportó que las pacientes con niveles intra foliculares de 25(OH)D < 30 ng/ml presentaban un aumento al doble de los niveles de expresión de los receptores tipo II de la hormona antimülleriana (HAMR-II).²⁷ Esto es de importancia debido a que la unión de la HAM con su receptor suprime la maduración folicular mediante dos mecanismos: 1) inhibiendo el reclutamiento del folículo primordial en la cohorte folicular en crecimiento y 2) disminuyendo la sensibilidad de los folículos a la FSH.¹ Por lo tanto debido a que los niveles intra foliculares de vitamina D influyen en la expresión de los HAMR-II y en consecuencia en la sensibilidad de los folículos a FSH, se cree que juega un papel importante en la diferenciación y el desarrollo folicular.¹

CAPÍTULO III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con la Organización mundial de la Salud (OMS) la infertilidad es una enfermedad del sistema reproductivo masculino o femenino que se define como la incapacidad de una pareja de lograr un embarazo clínico después de 12 meses de relaciones sexuales regulares sin protección.^{28,29}

Una vez establecido el diagnóstico, la infertilidad se puede subclasificar en primaria o secundaria. La paciente con infertilidad primaria es aquella que no ha logrado establecer un embarazo clínico y que actualmente cumple con criterios diagnósticos de infertilidad, mientras que la paciente con infertilidad secundaria es aquella que cuenta con el antecedente de haber logrado un embarazo clínico con anterioridad.^{28,29}

Se estima que en la actualidad más de 186 millones de personas sufren de infertilidad (OMS 2022), afectando al 8-12% de las parejas en edad reproductiva.^{28,29} Las causas principales de infertilidad se pueden dividir en los siguientes factores principales: Ovárico (20-40%), tubo-peritoneal (30-40%) y masculino (30-40%).²⁸⁻³⁰ Siendo la disfunción ovulatoria más común en parejas jóvenes y los trastornos tubo-peritoneales y masculinos en parejas mayores.^{29,30} Sin embargo las causas pueden variar dependiendo de la edad, la duración promedio de la infertilidad, el estilo de vida y los diferentes factores ambientales. En la actualidad existe un creciente interés por factores relacionados con el estilo de vida como son el consumo de sustancias nocivas, el estrés, el ejercicio y la dieta, específicamente la composición de esta y la relación que la deficiencia de ciertos nutrientes tiene con la infertilidad.³¹

Una de las vitaminas que más se ha visto implicada en temas de fertilidad es la vitamina D liposoluble, la cual pertenece a la familia de hormonas esteroideas y se caracteriza principalmente por sus efectos en la salud y mineralización ósea.³

En cuanto a su relación con la fertilidad, la presencia de RVD y enzimas metabolizadoras de vitamina D en el aparato reproductivo de la mujer (ovario, útero y placenta), se ha asociado con una probable función en la reproducción humana.^{1,5,6,31} Además, se ha descrito la asociación de la vitamina D en varios procesos endocrinos reproductivos, así como en la estereidogénesis de las hormonas sexuales.³¹ La asociación entre la deficiencia de vitamina D y los resultados obstétricos adversos ya es bien conocida, múltiples estudios han reportado un riesgo aumentado de diabetes mellitus gestacional (DMG), pérdida gestacional recurrente (PGR), preeclampsia y productos pequeños para la edad gestacional (PPEG).⁶ Recientemente, se ha descrito una posible relación entre la deficiencia de vitamina D y la infertilidad, sin embargo, los resultados aún son contradictorios, ya que diferentes estudios han reportado que los resultados reproductivos de pacientes sometidas a terapias de reproducción asistida (TRA) se pueden ver afectados dependiendo de los niveles de vitamina D séricos e intra foliculares, mientras que otros estudios no han encontrado asociación.¹⁹

Justificación

Existe un creciente interés en evaluar si los niveles de vitamina D y de testosterona, tanto séricos como intra foliculares, influyen en los resultados reproductivos de pacientes que se someten a técnicas de reproducción asistida, incluyendo el número y la calidad de los ovocitos recuperados, la tasa de fertilización, la calidad y el desarrollo embrionario, así como la tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo. Además, recientemente se ha reportado una asociación negativa entre los niveles intra foliculares de vitamina D y los de testosterona, hallazgos que sugieren que la suplementación con vitamina D podría mejorar el estado hiperandrogénico en cierto grupo de pacientes (SOP). En la actualidad se han publicado una gran diversidad de estudios con diferentes diseños experimentales para investigar su influencia, sin embargo, los resultados aun no son contundentes, por lo que aún son necesarios más estudios para lograr un consenso.

Alcance del estudio

La realización de este estudio permitirá evaluar la relación que existe entre los niveles intra foliculares de vitamina D de pacientes sometidas a ciclos de fertilización in vitro (FIV) o la inyección intracitoplasmática (ICSI) y los resultados reproductivos (número de ovocitos recuperados, número de ovocitos maduros, la tasa de fertilización, la calidad y el desarrollo embrionario y la tasa de embarazo clínico), así como si existe correlación entre los niveles intra foliculares de vitamina D y de testosterona. Lo cual permitiría justificar la suplementación con vitamina D en aquellas pacientes con niveles intra foliculares deficientes.

CAPÍTULO IV

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Con el objetivo de investigar la relación entre los niveles intra foliculares de vitamina D con los resultados reproductivos de las pacientes sometidas a ciclos de FIV/ICSI en el Centro Universitario de Medicina Reproductiva (CeUMeR), se planteó la siguiente pregunta de investigación:

1. ¿Existe una correlación entre los niveles intra foliculares de vitamina D con los resultados reproductivos de pacientes sometidas a ciclos de FIV/ICSI?

CAPÍTULO V

HIPÓTESIS

Hipótesis nula

Los niveles intra foliculares normales de vitamina D no se correlacionan con los resultados reproductivos de pacientes sometidas a ciclos de FIV/ICSI.

Hipótesis alterna

Los niveles intra foliculares normales de vitamina D se correlacionan con los resultados reproductivos de pacientes sometidas a ciclos de FIV/ICSI.

CAPÍTULO VI

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar si existe correlación entre los niveles intra foliculares de vitamina D con la tasa de embarazo clínico de pacientes sometidas a ciclos de FIV/ICSI.

Objetivos específicos

- Determinar si existe correlación entre los niveles intra foliculares de vitamina D con el número de ovocitos recuperados, el número de ovocitos maduros, la tasa de fertilización, la calidad y el desarrollo embrionario de pacientes sometidas a ciclos de FIV/ICSI.
- Determinar si existe correlación entre los niveles intra foliculares de Testosterona con el número de ovocitos recuperados, el número de ovocitos maduros recuperados, la tasa de fertilización, la calidad y el desarrollo embrionario y la tasa de embarazo clínico de pacientes sometidas a ciclos de FIV/ICSI

CAPÍTULO VII

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de investigación

Según metodología: Estudio prospectivo, analítico y descriptivo.

Según el sujeto de estudio: Clínica.

Se incluyeron pacientes femeninas ≤ 40 años con diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria sin factor masculino que se sometían a ciclos de FIV/ICSI en el CeUMeR de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL).

Control de sesgos

Sesgo de selección: Se atenuó el sesgo de selección mediante el uso de un muestreo por casos consecutivos en lugar de un muestreo por conveniencia.

Sesgo de confusión: Se utilizaron pruebas estadísticas para controlar para factores de confusión que pueden influir en el resultado como la edad y comorbilidades.

Criterios de inclusión

- Pacientes femeninas ≤ 40 años
- Diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria
- Pacientes sometidas a ciclos de EOC + FIV/ICSI
- Transferencia de embriones en fresco

Criterios de exclusión

- Pacientes femeninas > 40 años
- Factor masculino severo de infertilidad
- Uso de semen congelado
- Transferencia de embriones congelados
- Muestras que no sea posible la medición de los niveles de vitamina D o testosterona intra foliculares

Procedimiento

Durante la cita previa al procedimiento de la técnica de reproducción asistida, se invitó a participar a las pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Una vez aclaradas las dudas en cuanto a su participación se obtuvo del consentimiento informado de forma verbal y se incluyó a la paciente en el estudio.

Posterior a la EOC de rutina en pacientes sometidas a ciclos de FIV/ICSI en el CeUMeR se administró el desencadenante de ovulación con hCG recombinante 250 mcg o triptorelina 0.2 mg en pacientes con riesgo de presentar síndrome de hiperestimulación ovárica y se programó la recuperación ovocitaria 36 horas después. Se realizó el procedimiento mediante succión al vacío a presiones no mayores a 180 mm Hg. Para este estudio se tomó en cuenta el primer tubo de ensayo con muestra de líquido folicular de cada ovario, los cuales se centrifugaron a 1300 revoluciones por minuto (rpm) durante 5 minutos y posteriormente se almacenaron a -20° C hasta su evaluación. El análisis de las muestras se realizó en el analizador de inmunofluorescencia iChroma III (KontroLab, Boditech Med Inc.), mediante el uso de cartuchos para la cuantificación de vitamina D y testosterona, esto siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Para el soporte de fase lútea se administró progesterona micronizada vía vaginal a dosis de 400 mg cada 12 horas o 200 mg cada 8 horas. Posteriormente se realizó la transferencia de 2 embriones (TE) en D3 y se solicitó una prueba de hCG-β cuantitativa a los 14 días del procedimiento.

Finalmente, se analizó la relación de los niveles intra foliculares de vitamina D y testosterona, con los resultados reproductivos de las pacientes, evaluando específicamente el número de ovocitos recuperados, el número de ovocitos maduros en metafase II (MII),

la tasa de fertilización, la calidad y el desarrollo embrionario en día 3 así como la tasa de embarazo clínico.

Recolección de datos

Tras incluir a las pacientes al estudio de investigación se les asignó un número, el cual se utilizó como método de identificación para registrarlas en la base de datos que incluyó las diferentes variables a evaluar.

- Características maternas: Edad, peso, índice de masa corporal (IMC), presentación clínica de infertilidad, factor de infertilidad.
- Antecedentes y comorbilidades maternas: Tabaquismo, Hipertensión arterial crónica (HTAC), DM II, enfermedades autoinmunes, hipotiroidismo, hipertiroidismo.
- Parámetros paraclínicos: Valor intra folicular de vitamina D, valor intra folicular de testosterona.
- Resultados reproductivos: número de ovocitos recuperados, calidad de ovocitos recuperados, tasa de fertilización, calidad embrionaria, desarrollo embrionario, tasa de embarazo bioquímico, tasa de embarazo clínico.

Tabla de variables

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo | Medición | Valor de variable |
|---------------------------------|--|---|----------|----------|-------------------|
| Características maternas | | | | | |
| Edad | Tiempo que ha pasado desde del nacimiento de una persona | En base al interrogatorio o a la fecha de nacimiento | Numérica | Continua | Años (18-40) |
| Peso | Fuerza que se genera por medio de la gravedad sobre el cuerpo humano | Utilizando báscula y kilogramos (kg) como unidad | Numérica | Continua | Kg (45-150) |
| Talla | Estatura de una persona, medida desde el pie hasta la cabeza. | Utilizando cinta métrica y centímetros (cm) como unidad | Numérica | Continua | Cm (130-180) |

| | | | | | |
|---|---|---|------------|------------|---|
| IMC | Índice que se calcula por la relación entre el peso y la talla | Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m ²) | Numérica | Continua | Kg/m ² (20-40) |
| Presentación clínica | Estado de la paciente al ingreso en relación con la enfermedad | En base a si presenta o no sintomatología | Categórica | Dicotómica | Infertilidad primaria / Infertilidad secundaria |
| Factor masculino | Infertilidad secundaria a alteraciones en la pareja masculina | En base a los criterios de la OMS 2010 | Categórica | Nominal | Azoospermia, teratozoosperminia, astenozoosperminia, oligospermia, otros |
| Factor ovárico | Infertilidad secundaria a patología ovárica | En base al interrogatorio y a la evaluación ultrasonográfica | Categórica | Nominal | Edad materna, anovulación, baja reserva, otros |
| Factor tubo-peritoneal | Infertilidad secundaria a oclusión tubárica bilateral quirúrgica o patológica | En base al interrogatorio, a la histerosalpingografía y laparoscopia | Categórica | Dicotómica | Si / No |
| Factor endócrino | Infertilidad secundaria a patología endocrina | En base al interrogatorio y a los resultados de laboratorio | Categórica | Nominal | Resistencia a la insulina, DM II, SOP, hipotiroidismo, hipertiroidismo, otros |
| Factor autoinmune | Infertilidad secundaria a patología autoinmune | En base al interrogatorio y a los resultados de laboratorio | Categórica | Nominal | Lupus, Sd. antifosfolípidos, otros |
| Antecedentes y comorbilidades maternas | | | | | |
| Hipertensión arterial crónica | Trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos | Niveles de corte de ≥ 140 mmHg sistólica y/o ≥ 90 mmHg diastólica, en dos tomas, con diferencia de al menos 4 horas | Categórica | Dicotómica | Si / No |
| Diabetes Mellitus | Enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce | Glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dl o Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl al azar, Hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 6.5\%$ | Categórica | Dicotómica | Si / No |
| Enfermedad autoinmune | Enfermedad que afecta el sistema inmunológico | En base al interrogatorio | Categórica | Nominal | Lupus, Sd. antifosfolípidos, otros |
| Hipotiroidismo | Cuadro clínico que se presenta cuando la glándula tiroidea no | En base al interrogatorio y a la medición de TSH | Categórica | Dicotómica | Si / No |

| | | | | | |
|--|---|--|-----------|------------|-------------------------------------|
| | produce suficientes hormonas tiroideas | | | | |
| Hipertiroidismo | Cuadro clínico que se presenta cuando la glándula tiroidea produce más hormonas tiroideas de las necesarias | En base al interrogatorio y a la medición de TSH | Categoría | Dicotómica | Si / No |
| Parámetros paraclínicos | | | | | |
| Valor intra folicular de Vitamina D | Vitamina liposoluble perteneciente a las hormonas esteroideas | En base a la cantidad de vitamina D detectada | Numérica | Continua | ng/ml (0-70) |
| Valor intra folicular de Testosterona | Hormona esteroidea sexual perteneciente al grupo de los andrógenos | En base a la cantidad de testosterona detectada | Numérica | Continua | ng/ml (1-10) |
| Resultados reproductivos | | | | | |
| Número de ovocitos recuperados | Número de ovocitos recuperados | En base a la cantidad de ovocitos recuperados en el procedimiento quirúrgico | Numérica | Continua | Número |
| Calidad de ovocitos recuperados | Valoración del estadio del ovocito (profase I, metafase I, metafase II) | Inmaduro: Profase I, metafase I Maduro: Metafase II | Categoría | Dicotómica | Maduro / Inmaduro |
| Tasa de fertilización | Número de ovocitos fertilizados entre el total de ovocitos sometidos a FIV/ICSI | En base a la cantidad de ovocitos fertilizados | Numérica | Continua | Porcentaje (0-100%) |
| Calidad embrionaria | Criterios morfológicos que identifican a los embriones con mayor capacidad de implantación | En base a los parámetros de la asociación para el estudio de la biología de la reproducción (ASEBIR) | Categoría | Nominal | Grado A, grado B, grado C y grado D |
| Desarrollo embrionario | Número de embriones que se desarrollan a día 1, día 2, día 3, día 4, día 5 | En base a la cantidad de embriones desarrollados | Categoría | Nominal | Día 1, día 2, día 3, día 4, día 5 |
| Tasa de embarazo bioquímico | Número de pacientes con embarazo bioquímico entre el total de TE | En base a la cantidad de pacientes con embarazo bioquímico | Numérica | Continua | Porcentaje (0-100%) |
| Tasa de embarazo clínico | Número de pacientes con embarazo clínico entre el total de TE | En base a la cantidad de pacientes con embarazo clínico | Numérica | Continua | Porcentaje (0-100%) |

Tamaño de muestra

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left(\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N}\right)}$$

Donde “N” es el tamaño de la población, “e” el margen de error (porcentaje expresado con decimales) y “z” la puntuación z, correspondiente a la cantidad de desviaciones estándar que una proporción determinada se aleja de la media, la cual fue calculada en base al nivel de confianza deseado, que en este caso sería del 95% lo que genera una puntuación z de 1.96.

Por lo que, al calcular la “N” en base a los diversos estudios publicados que incluyen de 16 hasta 33 pacientes, utilizando un margen de error del 5%, se obtuvo un tamaño de muestra de 31 pacientes.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, se calcularon frecuencias y proporciones para las variables categóricas, mientras que para las variables continuas se emplearon medidas de tendencia central y de dispersión, específicamente media con desviación estándar y/o mediana con rango intercuartil.

Para la elección de la prueba estadística paramétrica o no paramétrica, se revisó la distribución de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

De acuerdo a los niveles establecidos de vitamina D, se compararon los grupos mediante un análisis de varianza (ANOVA), mientras que, para variables sin distribución normal se empleó la aproximación no paramétrica mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

Los niveles de vitamina D de ovario izquierdo y derecho se compararon mediante la prueba de Wilcoxon, mientras que los niveles de testosterona fueron comparados mediante una prueba T pareada. Posteriormente se correlacionaron los niveles de vitamina D y testosterona mediante la correlación de Spearman.

Finalmente, para la asociación de los niveles de vitamina D y testosterona con los resultados de la prueba de embarazo se utilizó la prueba exacta de Fisher.

Todos los análisis se realizaron en el paquete estadístico GraphPad Prism 8 Versión 8.4.2 para Windows considerando un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Confidencialidad

El investigador principal realizó una base de datos que se mantuvo bajo resguardo en todo momento. Para el análisis de datos, esta base fue depurada de los datos de información personal que pudieran comprometer la confidencialidad de la paciente, esta base modificada fue la que se utilizó para el análisis estadístico y la que estuvo disponible para el resto de los investigadores.

Los datos generados serán accesibles previa solicitud, para los representantes de autoridades sanitarias, del comité de ética o del comité de investigación, además, podrán ser utilizados para investigación y divulgación científica por los medios tradicionales.

Aspectos Éticos

1. Se garantizará que este estudio tiene apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brindará mayor protección a los sujetos del estudio.
2. Conforme al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Título 2º, Capítulo 1º, Artículo 17, Fracción I, el riesgo de esta investigación está considerada como investigación sin riesgo, ya que es un estudio prospectivo que implica investigación en muestras de líquido intra folicular, sin realizar ningún tipo de intervención extra en la paciente.

3. Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, buenas prácticas clínicas y se llevará a cabo en plena conformidad con los siguientes Principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - b. El protocolo fue sometido a evaluación por el Comité de Investigación y Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
 - c. Este estudio fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - d. Este estudio guardará la confidencialidad de las personas. Todos los autores firmaron una carta de confidencialidad sobre el protocolo y sus resultados de manera que garantiza reducir al mínimo el impacto del estudio sobre la integridad física, mental y personal de las pacientes.
 - e. La publicación de los resultados de esta investigación preservará la exactitud de los resultados obtenidos.
 - f. Tomando en cuenta el Artículo 23 del Capítulo 1º, Título 2º del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, únicamente se requirió consentimiento informado de manera verbal debido a que se utilizaran muestras de líquido intra folicular, sustancia que normalmente es desechada en los procedimientos de rutina que se llevan a cabo en el Centro Universitario de Medicina Reproductiva del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Comité de ética

Este estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario “José Eleuterio González” con número de registro GI22-00014.

CAPÍTULO VIII

RESULTADOS

Inicialmente se incluyó un total de 33 pacientes, de las cuales se excluyeron 20 por no cumplir con los criterios de inclusión (9 pacientes al evaluar la muestra de semen cumplían con criterios de factor masculino severo, 4 pacientes que no se transfirieron en fresco y 1 paciente que contaba únicamente con 1 ovario), por lo cual se incluyó un total de 19 pacientes para el análisis.

Al comparar los niveles intra foliculares de vitamina D de ovario derecho e izquierdo, se encontró que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos ovarios ($p=0.31$). De igual manera se compararon los niveles intra foliculares de testosterona de ovario derecho e izquierdo, encontrando que tampoco existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos ovarios ($p=0.20$). En base a este resultado los valores de vitamina D y testosterona de ambos ovarios se promediaron y estos valores se emplearon para el análisis subsecuente (Figura 1).

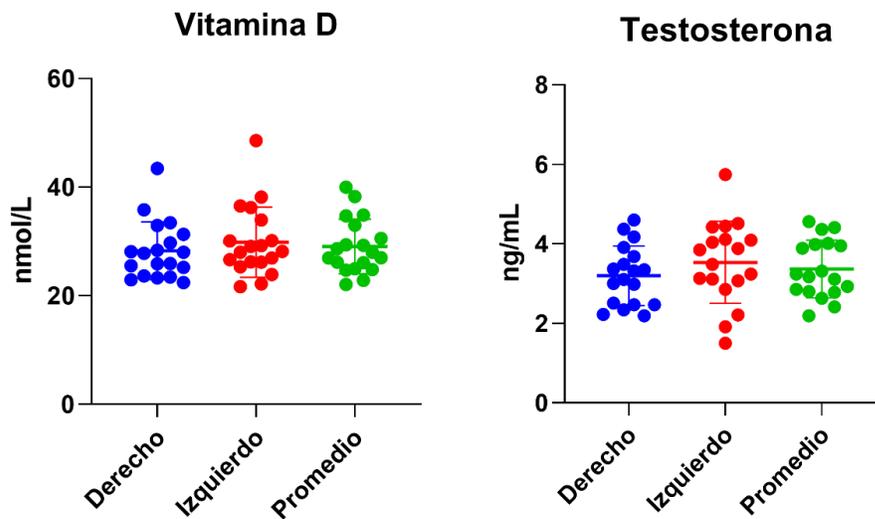


Figura 1. Comparación de los niveles intra foliculares de vitamina D y testosterona entre ovario derecho y ovario izquierdo.

Para realizar las comparaciones, las pacientes se agruparon según su estado de vitamina D: pacientes con niveles normales ≥ 30 nmol/L, pacientes con niveles insuficientes 25-30 nmol/L y pacientes con niveles deficientes < 25 nmol/L. Por otro lado, al evaluar los

niveles intra foliculares de testosterona se dividió a las pacientes en dos grupos: pacientes con niveles <3.9 ng/mL y pacientes con niveles ≥ 4.0 ng/mL.

Vitamina D

Dentro de la población estudiada se encontró que el 26.3% (n=5) de las pacientes tenía niveles normales, mientras que el 42.1% (n=8) tenía niveles insuficientes y el 31.5% niveles deficientes (n=6) (Figura 2).

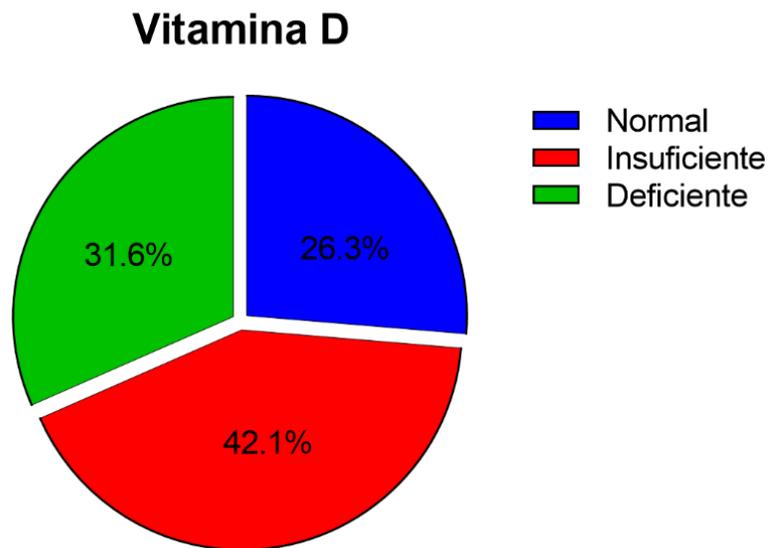


Figura 2. Clasificación de las participantes según niveles de vitamina D.

Las características basales como la edad, el IMC, las comorbilidades y el factor de infertilidad de las pacientes incluidas se presentan en la Tabla 1.

Al comparar las variables, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad ($p=0.06$) y en el IMC ($p=0.17$) (Tabla 1). Lo que denota que los grupos son homogéneos en estas características y por lo tanto comparables entre ellos.

Cabe destacar que las pacientes con niveles normales de vitamina D, reportaron una mayor incidencia (60%) de comorbilidades asociadas con respecto a las pacientes con niveles insuficientes (37%) o deficientes (50%) (Tabla 1). Por otro lado, la mayoría de las pacientes contó con el diagnóstico de infertilidad secundaria, siendo el factor masculino leve y el tubárico los más prevalentes (Tabla 1).

Tabla 1. Características basales y vitamina D.

| Variables | Normales (n=5) | Insuficientes (n=8) | Deficientes (n=6) | P-valor |
|-----------------------------------|----------------|---------------------|-------------------|---------|
| Vitamina D (nmol/L) | 35.3 ± 4.7 | 27.3 ± 1.5 | 23.7 ± 1.2 | <0.0001 |
| Edad (años) | 33.6 ± 2.1 | 32.2 ± 2.8 | 35.6 ± 2.1 | 0.06 |
| IMC (kg/m²) | 23.7 ± 3.5 | 25.0 ± 4.3 | 27.6 ± 1.7 | 0.17 |
| Comorbilidades (%) | 60 | 37 | 50 | - |
| Ninguna (n) | 2 | 5 | 3 | - |
| HAS (n) | 2 | 0 | 0 | - |
| RI (n) | 1 | 1 | 0 | - |
| DM II (n) | 0 | 0 | 1 | - |
| Hipotiroidismo (n) | 1 | 1 | 2 | - |
| Hipertiroidismo (n) | 0 | 1 | 0 | - |
| Obesidad (n) | 0 | 1 | 1 | - |
| Artritis reumatoide (n) | 0 | 0 | 1 | - |
| Infertilidad (%) | | | | |
| Primaria | 40 | 50 | 33.3 | - |
| Secundaria | 60 | 50 | 83.3 | - |
| Factor de infertilidad (n) | | | | |
| Masculino | 3 | 4 | 2 | - |
| Ovárico | 1 | 1 | 0 | - |
| Tubárico | 2 | 3 | 4 | - |
| Uterino | 0 | 2 | 0 | - |
| Endocrino | 1 | 2 | 3 | - |

IMC: Índice de masa corporal, HAS: Hipertensión arterial sistémica, RI: Resistencia a la insulina, DM II: Diabetes Mellitus II.

En relación a los niveles intra foliculares de vitamina D y los resultados de los ciclos de FIV/ICSI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos recuperados ($p=0.35$) (Figura 3A), en el número de ovocitos maduros o MII ($p=0.71$) (Figura 3B), en la tasa de fertilización ($p=0.33$) (Figura 3C) o en la tasa de embriones de día 3 de buena calidad ($p=0.39$) (Figura 3D).

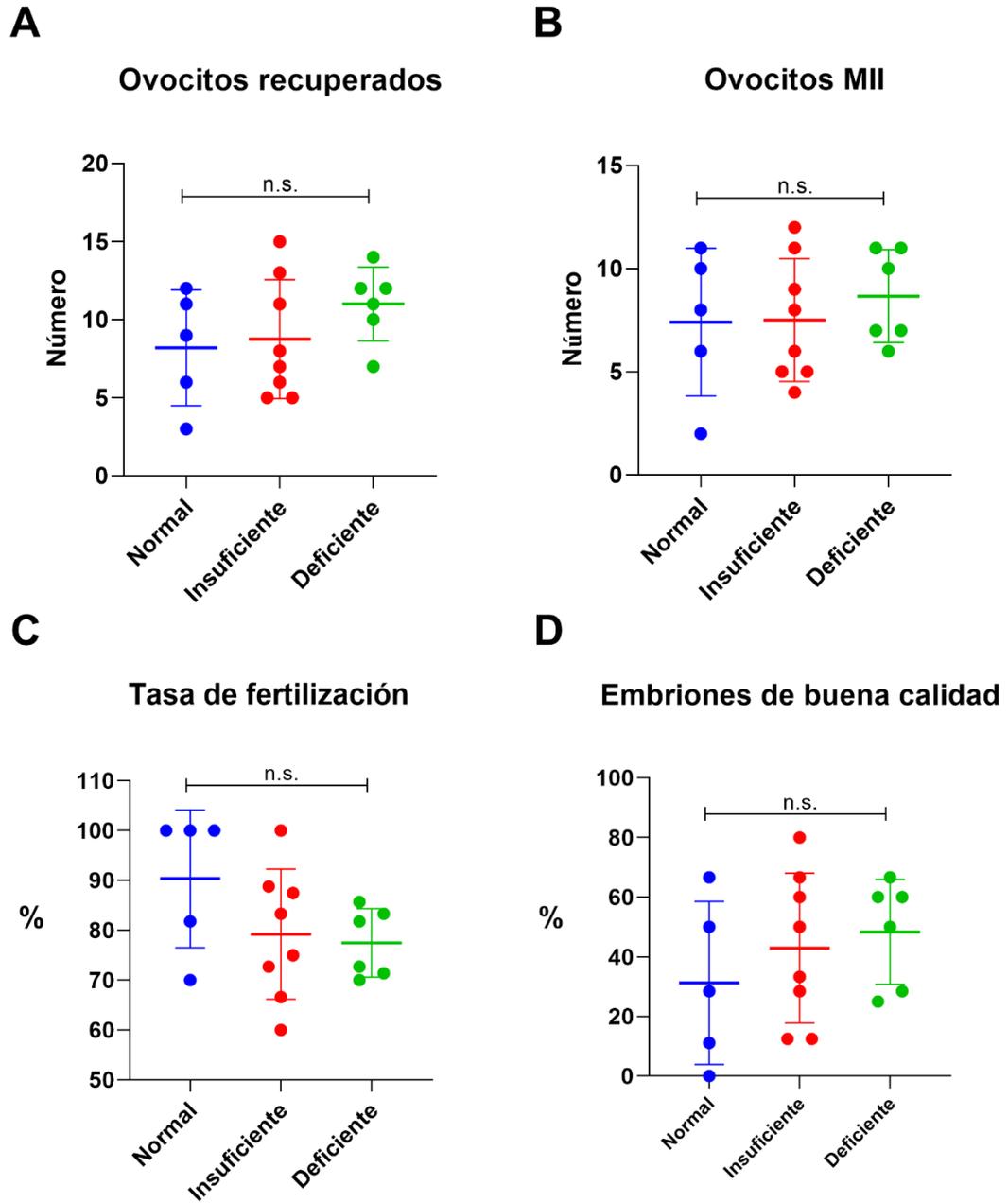


Figura 3. Vitamina D y resultados reproductivos. A) Número de ovocitos recuperados, B) Número de ovocitos maduros o MII, C) Tasa de fertilización, D) Tasa de embriones de D3 de buena calidad.

Debido a que no se observaron diferencias significativas en los resultados reproductivos, para el análisis de la tasa de embarazo, se subclasifico a las pacientes en aquellas sin deficiencia (≥ 30 nmol/L) y aquellas con deficiencia de vitamina D intra folicular (< 30

nmol/L). Similarmente, no se encontró que las tasas de embarazo fueran diferentes en las pacientes con valores de vitamina D normales o con deficiencia ($p=0.34$) (Figura 4).

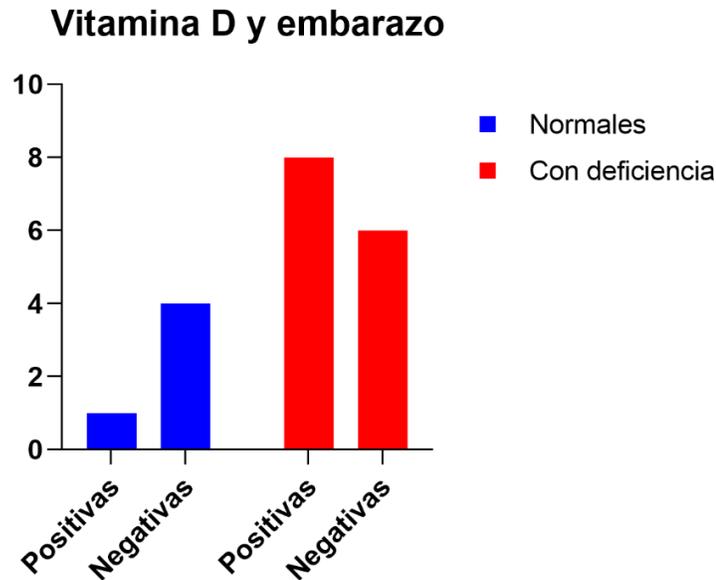


Figura 4. Vitamina D y tasa de embarazo.

Testosterona

En cuanto a los niveles de testosterona se encontró que el 66.6% ($n=12$) contaba con niveles ≤ 3.9 ng/mL y el 33.3% ($n=6$) con niveles ≥ 4.0 ng/mL.

Las características basales como la edad, el IMC, las comorbilidades y el factor de infertilidad de las pacientes incluidas se presentan en la Tabla 2.

Al comparar las variables, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad ($p=0.36$) y en el IMC ($p=0.51$) (Tabla 2). Por lo que, similar a lo observado con los grupos de vitamina D, podemos inferir que los grupos son homogéneos en estas características y por consiguiente comparables entre ellos.

En este caso se observó una mayor incidencia de comorbilidades en el grupo con valores intra foliculares de testosterona ≥ 4.0 ng/mL (66.6%) con respecto a las pacientes con niveles ≤ 3.9 ng/mL (41.6%) (Tabla 2). De igual manera, la mayoría de las pacientes contó

con el diagnóstico de infertilidad secundaria, siendo el factor masculino leve y el tubárico los más prevalentes (Tabla 2).

Tabla 2. Características basales y testosterona.

| | < 3.9 ng/dL (n=12) | > 4.0 ng/dL (n=6) | P |
|-------------------------------|-----------------------|----------------------|---------|
| Testosterona (ng/dL) | 2.9 ± 0.4 | 4.2 ± 0.2 | <0.0001 |
| Edad (años) | 34.1 ± 1.9 | 32.8 ± 4.2 | 0.36 |
| IMC (kg/m²) | 25.8 (22.9-28.5) | 27.9 (21.1-29.1) | 0.51 |
| Comorbilidades (%) | 41.6 | 66.6 | - |
| Ninguna (n) | 7 | 3 | - |
| HAS (n) | 1 | 0 | - |
| RI (n) | 1 | 1 | - |
| DM II (n) | 0 | 1 | - |
| Hipotiroidismo (n) | 3 | 1 | - |
| Hipertiroidismo (n) | 0 | 1 | - |
| Obesidad (n) | 1 | 0 | - |
| Artritis reumatoide (n) | 1 | 0 | - |
| Infertilidad (%) | | | |
| Primaria | 41.6 | 33.3 | - |
| Secundaria | 58.3 | 66.6 | - |
| Factor (n) | | | |
| Masculino | 6 | 2 | - |
| Ovárico | 1 | 0 | - |
| Tubárico | 6 | 2 | - |
| Uterino | 2 | 0 | - |
| Endocrino | 4 | 2 | - |

IMC: Índice de masa corporal, HAS: Hipertensión arterial sistémica, RI: Resistencia a la insulina, DM II: Diabetes Mellitus II.

En relación a los niveles intra foliculares de testosterona y los resultados de los ciclos de FIV/ICSI, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de ovocitos recuperados ($p=0.88$) (Figura 5A), en el número de ovocitos maduros o MII ($p=0.82$) (Figura 5B), en la tasa de fertilización ($p=0.38$) (Figura 5C) o en la tasa de embriones de día 3 de buena calidad ($p=0.90$) (Figura 5D).

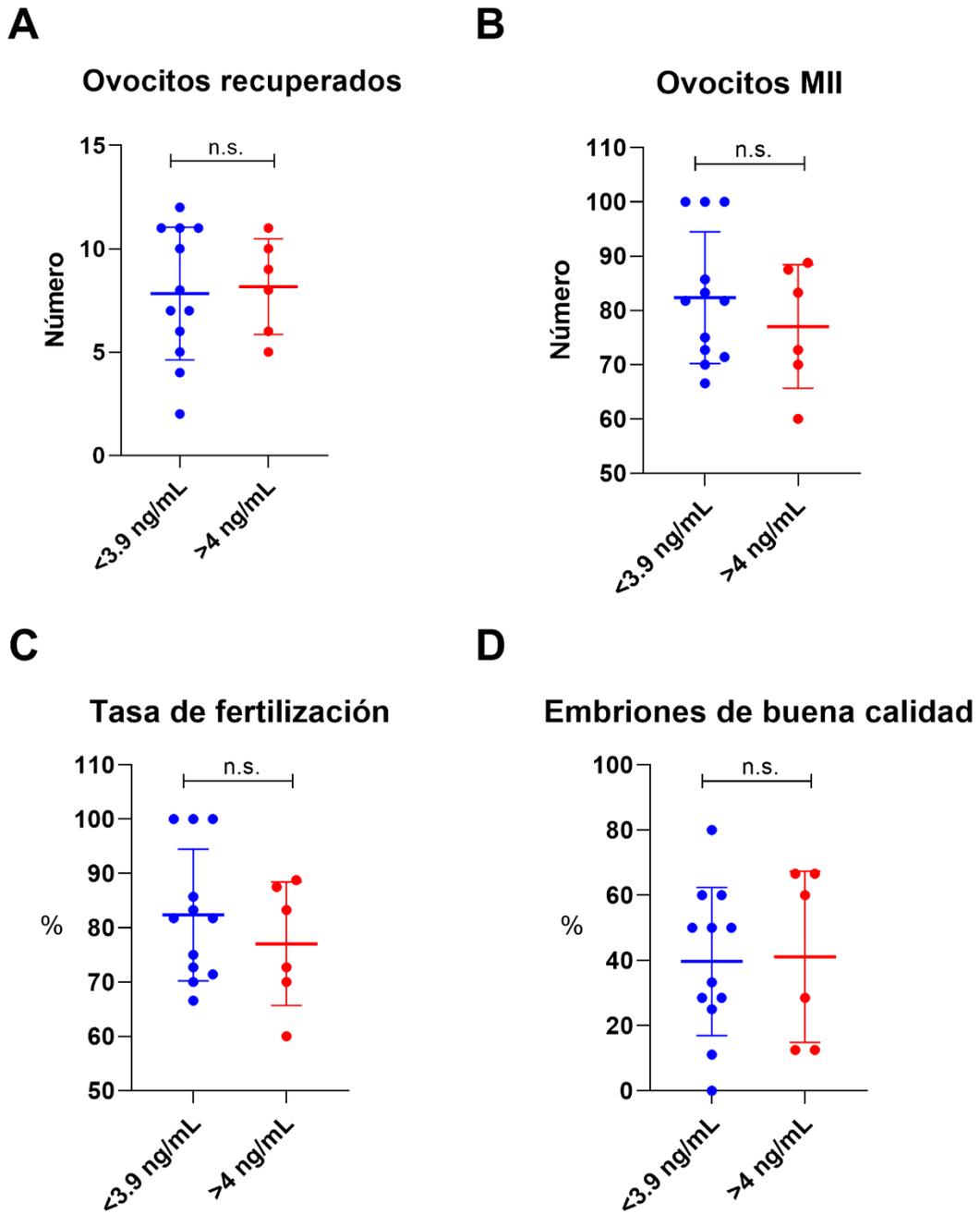


Figura 5. Testosterona y resultados reproductivos. A) Número de ovocitos recuperados, B) Número de ovocitos maduros o MII, C) Tasa de fertilización, D) Tasa de embriones de D3 de buena calidad.

Posteriormente, se realizó el análisis de la tasa de embarazo con los niveles intra foliculares de testosterona, y de igual manera, no se encontró que las tasas de embarazo

fueran diferentes en las pacientes con niveles de testosterona ≤ 3.9 ng/mL o con niveles ≥ 4.0 ng/mL ($p=0.61$) (Figura 6).

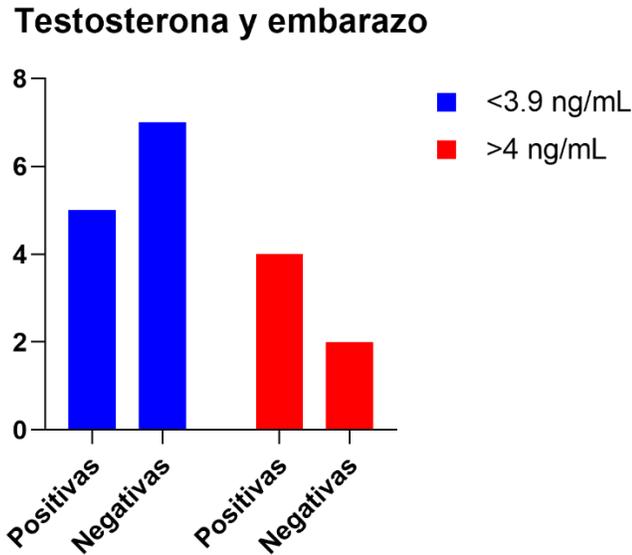


Figura 7. Correlación entre los niveles intra foliculares de vitamina D y testosterona.

Correlación entre los niveles de vitamina D y testosterona

Además, se evaluó si existe correlación entre los niveles intra foliculares de vitamina D y de testosterona, y se encontró que existe una ligera correlación negativa ($r=-0.25$), sin embargo, estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos ($p=0.30$) (Figura 7).

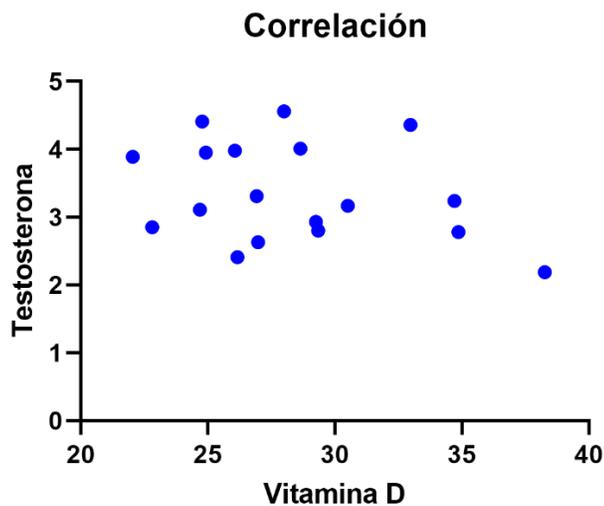


Figura 7. Correlación entre los niveles intra foliculares de vitamina D y testosterona.

CAPÍTULO IX

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que tanto los niveles intra foliculares de vitamina D como los de testosterona no se correlacionan con los resultados reproductivos y la tasa de embarazo de pacientes sometidas a ciclos de FIV/ICSI.

Inicialmente se examinó una muestra de líquido folicular de cada ovario para evaluar si los niveles de vitamina D y testosterona eran distintos en el ovario derecho y el ovario izquierdo, sin embargo, se observó que no existe una diferencia estadísticamente significativa ni en los niveles de vitamina D ni en los niveles de testosterona. Este hallazgo fue similar a lo reportado previamente por Skowronska et al. donde cada folículo tenía niveles distintos de vitamina D, sin embargo, sin una significancia estadística.¹⁹

Dentro de la población estudiada se encontró una prevalencia de insuficiencia y deficiencia de vitamina D del 42.1% y del 31.5% respectivamente, lo cual corresponde a lo reportado previamente por Contreras et al. quienes reportaron una prevalencia similar del 46.1% y 31.6%.⁷

Al analizar los resultados reproductivos y los niveles intra foliculares de vitamina D se encontró que no existe diferencia significativa en el número de ovocitos recuperados, el número de ovocitos MII, la tasa de fertilización o la tasa de embriones de D3 de buena calidad. Esto fue semejante a lo reportado por Hann et al. y Skowrońska et al. quienes no encontraron una asociación significativa con los niveles intra foliculares de vitamina D y los resultados reproductivos de ciclos de FIV/ICSI, hablando específicamente de la tasa de embriones de d3 de buena calidad y la tasa de fertilización.^{17,19} No obstante, contrario a lo observado por Irani et al. quienes reportaron que la proporción de ovocitos de buena calidad era mayor en las pacientes con niveles intra foliculares normales de Vitamina D, por Ekapatria et al. quienes observaron que las pacientes con niveles intra foliculares de vitamina D elevados tenían mayores niveles de E2 y un mayor porcentaje de ovocitos de buena calidad, sin encontrar relación con la tasa de fertilización, y por Ciepiela et al.

quieres aseguran que los niveles intra foliculares disminuidos de vitamina D se correlacionan fuertemente con la mejor calidad ovocitaria.^{18,20,21}

Como objetivo principal se analizó la relación con la tasa de embarazo, encontrando que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes con deficiencia o sin deficiencia de los niveles intra foliculares de vitamina D y la tasa de embarazo bioquímico. Distinto a lo reportado por Neysanian et al. quienes describen que existe una asociación positiva entre los niveles intra foliculares normales de vitamina D y la tasa de embarazo tanto bioquímico como clínico y por Farzadi et al. quienes reportaron que los niveles intra foliculares normales de vitamina D, sin afectar el número y la calidad ovocitaria, pueden mejorar de manera independiente la tasa de implantación.¹⁶

Posteriormente se estudiaron los resultados reproductivos y los niveles intra foliculares de testosterona y se encontró que no existe una diferencia estadísticamente significativa en el número de ovocitos recuperados, el número de ovocitos MII, la tasa de fertilización o la tasa de embriones de D3 de buena calidad. Opuesto a lo observado por Wirleitner et al. quienes reportan que los niveles intra foliculares elevados de testosterona se asocian con la presencia de ovocitos de mala calidad y alteraciones en el desarrollo embrionario.²⁵

De igual manera se evaluó la relación con la tasa de embarazo, encontrando que no existe una diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes con niveles intra foliculares de testosterona <3.9 ng/mL o ≥ 4.0 ng/mL y la tasa de embarazo bioquímico. Distinto a lo reportado previamente por Kushnir et al. quienes encontraron que las pacientes que lograban un RNV tenían una tendencia a presentar menores niveles intra foliculares de testosterona.³²

Finalmente, se evaluó si los niveles intra foliculares de vitamina d y los niveles intra foliculares de testosterona están correlacionados, encontrando que existe una ligera correlación negativa la cual no es estadísticamente significativa. Contrario a lo descrito con anterioridad por Chu et al. quienes encontraron una correlación negativa de los niveles de vitamina D con los niveles de testosterona y androstenediona séricas, y Masjedi et al. quienes reportaron la misma correlación negativa, pero en el líquido folicular.^{9,26}

Las fortalezas de este estudio son que contamos con un objetivo primario fácil de evaluar, una metodología sencilla y fácilmente replicable, además de una población con características basales similares. Otra fortaleza es que en la actualidad existen pocos estudios que evalúan la relación de los niveles intra foliculares de testosterona con los resultados reproductivos o si existe una correlación con los niveles intra foliculares de vitamina D. Lo cual es importante ya que de existir una correlación negativa, podría justificarse la suplementación con vitamina D previo al inicio de los ciclos de FIV/ICSI.

Sin embargo, es importante mencionar que este estudio cuenta con algunas limitantes como son el pequeño tamaño de muestra y la falta de homogenización en los protocolos de EOC utilizados previo a los procedimientos de reproducción asistida.

CAPÍTULO X

CONCLUSIONES

En la población infértil del CeUMeR, la insuficiencia y la deficiencia de vitamina D intra folicular son un problema frecuente, con una prevalencia aproximada del 42.1% y del 31.5% respectivamente.

Sin embargo, los niveles intra foliculares de vitamina D no influyen en la tasa de ovocitos recuperados, el número de ovocitos maduros, la tasa de fertilización, la tasa de embriones en D3 de buena calidad o la tasa de embarazo bioquímico.

De igual manera, los niveles intra foliculares ≥ 4.0 ng/mL no alteran la tasa de ovocitos recuperados, el número de ovocitos maduros, la tasa de fertilización, la tasa de embriones en D3 de buena calidad o la tasa de embarazo bioquímico.

Existe una ligera correlación negativa entre los niveles de vitamina D y testosterona intra foliculares, sin embargo, estos hallazgos no fueron estadísticamente significativos.

Se necesitan más estudios prospectivos con un mayor tamaño de muestra para corroborar estos hallazgos.

CAPÍTULO XI

REFERENCIAS

1. Shahrokhi SZ, Ghaffari F, Kazerouni F. Role of vitamin D in female Reproduction. *Clinica Chimica Acta*. 2016;455:33-38. doi:10.1016/j.cca.2015.12.040
2. Chen Y, Zhi X. Roles of Vitamin D in Reproductive Systems and Assisted Reproductive Technology. *Endocrinology*. 2020;161(4). doi:10.1210/endocr/bqaa023
3. Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, et al. *Vitamin D and Aspects of Female Fertility*. Vol 2017.
4. Benedik E. Sources of vitamin D for humans. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2022;92(2):118-125. doi:10.1024/0300-9831/a000733
5. Berry S, Seidler K, Neil J. Vitamin D deficiency and female infertility: A mechanism review examining the role of vitamin D in ovulatory dysfunction as a symptom of polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol*. 2022;151:103633. doi:10.1016/j.jri.2022.103633
6. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: A systematic review. *Fertil Steril*. 2014;102(2). doi:10.1016/j.fertnstert.2014.04.046
7. Contreras-Manzano A, Mejía-Rodríguez F, Villalpando S, Rebollar R, Flores-Aldana M. Vitamin D status in Mexican women at reproductive age, Ensanut 2018-19. *Salud Publica Mex*. 2021;63(3 May-Jun):394-400. doi:10.21149/12161
8. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. *Vitamin D Deficiency*; 2023.
9. Chu C, Tsuprykov O, Chen X, Elitok S, Krämer BK, Hocher B. Relationship Between Vitamin D and Hormones Important for Human Fertility in Reproductive-Aged Women. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12. doi:10.3389/fendo.2021.666687
10. Jain M, Singh M. *Assisted Reproductive Technology (ART) Techniques*; 2023.
11. Ko JKY, Shi J, Li RHW, Yeung WSB, Ng EHY. 100 YEARS OF VITAMIN D: Effect of serum vitamin D level before ovarian stimulation on the cumulative live birth rate of women undergoing in vitro fertilization: a retrospective analysis. *Endocr Connect*. 2022;11(2). doi:10.1530/EC-21-0444

12. Cozzolino M, Busnelli A, Pellegrini L, Riviello E, Vitagliano A. How vitamin D level influences in vitro fertilization outcomes: results of a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020;114(5):1014-1025. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.05.040
13. Somigliana E, Sarais V, Reschini M, et al. Single oral dose of vitamin D3 supplementation prior to in vitro fertilization and embryo transfer in normal weight women: the SUNDRO randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):283.e1-283.e10. doi:10.1016/j.ajog.2021.04.234
14. Bezerra Espinola MS, Bilotta G, Aragona C. Positive effect of a new supplementation of vitamin D₃ with myo-inositol, folic acid and melatonin on IVF outcomes: a prospective randomized and controlled pilot study. *Gynecological Endocrinology*. 2021;37(3):251-254. doi:10.1080/09513590.2020.1760820
15. Doryanizadeh L, Morshed-Behbahani B, Parsanezhad ME, Dabbaghmanesh MH, Jokar A. Calcitriol Effect on Outcomes of in Vitro Fertilization in Infertile Women with Vitamin D Deficiency: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2021;225(03):226-231. doi:10.1055/a-1206-1064
16. Neysanian G, Taebi M, Rezaeian A, Nasr-Esfahani MH, Jahangirifar M. The Effects of Serum and Follicular Fluid Vitamin D Levels on Assisted Reproductive Techniques: A Prospective Cohort Study. *Int J Fertil Steril*. 2021;15(4):280-285. doi:10.22074/ijfs.2021.138605.1033
17. Han JY, Kim SW, Kim H, Ku SY. The level of vitamin D in follicular fluid and ovarian reserve in an in vitro fertilization program: A pilot study. *Sci Prog*. 2022;105(2):003685042211037. doi:10.1177/00368504221103782
18. Ciepiela P, Dulęba AJ, Kowaleczko E, Chełstowski K, Kurzawa R. Vitamin D as a follicular marker of human oocyte quality and a serum marker of in vitro fertilization outcome. *J Assist Reprod Genet*. 2018;35(7):1265-1276. doi:10.1007/s10815-018-1179-4
19. Skowrońska P, Kunicki M, Pastuszek E, et al. Vitamin D and anti-Müllerian hormone concentration in human follicular fluid individually aspirated from all patient follicles. *Gynecological Endocrinology*. 2022;38(1):28-32. doi:10.1080/09513590.2021.1933934
20. Ekapatria C, Hartanto B, Wiryawan P, et al. The Effects of Follicular Fluid 25(OH)D Concentration on Intrafollicular Estradiol Level, Oocyte Quality, and Fertilization Rate in Women Who Underwent IVF Program. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2022;72(S1):313-318. doi:10.1007/s13224-021-01615-6

21. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systematic review. *Fertil Steril*. 2014;102(2):460-468.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.04.046
22. Dumesic DA, Meldrum DR, Katz-Jaffe MG, Krisher RL, Schoolcraft WB. Oocyte environment: follicular fluid and cumulus cells are critical for oocyte health. *Fertil Steril*. 2015;103(2):303-316. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.11.015
23. Emori MM, Drapkin R. The hormonal composition of follicular fluid and its implications for ovarian cancer pathogenesis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2014;12(1):60. doi:10.1186/1477-7827-12-60
24. Kanakis GA, Tsametis CP, Goulis DG. Measuring testosterone in women and men. *Maturitas*. 2019;125:41-44. doi:10.1016/j.maturitas.2019.04.203
25. Wirleitner B, Okhowat J, Vištejnová L, et al. Relationship between follicular volume and oocyte competence, blastocyst development and live-birth rate: optimal follicle size for oocyte retrieval. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2018;51(1):118-125. doi:10.1002/uog.18955
26. Masjedi F, Keshtgar S, Agah F, Karbalaei N. *Association Between Sex Steroids and Oxidative Status with Vitamin D Levels in Follicular Fluid of Non-Obese PCOS and Healthy Women*. Vol 20.; 2019.
27. Merhi Z, Doswell A, Krebs K, Cipolla M. Vitamin D Alters Genes Involved in Follicular Development and Steroidogenesis in Human Cumulus Granulosa Cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):E1137-E1145. doi:10.1210/jc.2013-4161
28. Vander Borgh M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*. 2018;62:2-10. doi:10.1016/j.clinbiochem.2018.03.012
29. World Health Organization. *Infertility Prevalence Estimates 1990-2021*; 2023.
30. Fritz M, Leon S. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
31. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Female Fertility and the Nutritional Approach: The Most Essential Aspects. *Advances in Nutrition*. 2021;12(6):2372-2386. doi:10.1093/advances/nmab068
32. Kushnir MM, Naessén T, Wanggren K, et al. Exploratory study of the association of steroid profiles in stimulated ovarian follicular fluid with outcomes of IVF treatment. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;162:126-133. doi:10.1016/j.jsbmb.2015.09.015

CAPITULO XII

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Carolina Valdez Alatorre

Candidata para el grado de Subespecialista en Biología de la Reproducción Humana

Tesis: “Correlación de los niveles intra foliculares de Vitamina D con los resultados reproductivos de pacientes sometidas a ciclos de FIV/ICSI”

Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Bibliografía:

Edad: 31 años

Datos personales: Hija de Javier Valdez Garza y Patricia Olivia Alatorre Fernández. Nacida en Laredo, Texas, EUA el 11 de mayo de 1992. Residente de Cd. Victoria, Tamaulipas, México.

Educación: Egresada del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, obteniendo el grado de Médico Cirujano y Partero en el 2017 con la especialidad de Ginecología y Obstetricia en el 2022

Experiencia Profesional: Residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia en el programa multicéntrico de residencias médicas de TecSalud y SSNL durante el periodo de 2018-2022. Actualmente, residente de segundo año de la subespecialidad de Biología de la Reproducción Humana en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la UANL.



