

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA

Hospital Universitario

“Dr. José Eleuterio González”



**“IMPACTO DE LA PRESENCIA DE ACANTOSIS NIGRICANS EN LOS
RESULTADOS REPRODUCTIVOS DE PACIENTES TRATADAS MEDIANTE
TRA (FIV/ ICSI)”**

Por

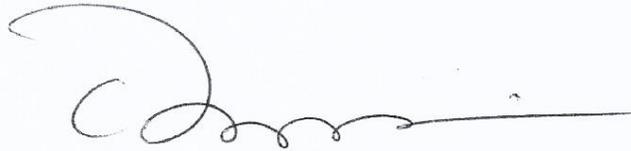
Dr. Miguel Angel González Jasso

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

DICIEMBRE 2024

“IMPACTO DE LA PRESENCIA DE ACANTOSIS NIGRICANS EN LOS
RESULTADOS REPRODUCTIVOS DE PACIENTES TRATADAS MEDIANTE
TRA (FIV/ ICSI)”

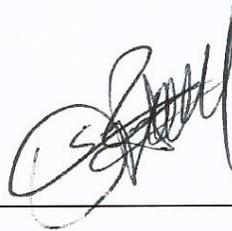
Aprobación de tesis:



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Director de tesis



Dr. med. Abel Guzmán López
Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. Oscar Rubén Treviño Montemayor
Coordinador de investigación del Departamento de Ginecología y Obstetricia



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A Dios, por siempre ser la guía principal en mi camino, el más grande motivo para todos mis deseos y acciones y por las grandes bendiciones que me ha otorgado hasta el día de hoy.

A mis padres, Yolanda Jasso y Miguel González por el esfuerzo constante y el apoyo a mi persona, porque todo lo que he alcanzado es gracias a ellos, por el amor y los valores inculcados, por ser mi mejor ejemplo en la vida.

A mi hermana, Yolanda González por el amor y el apoyo demostrado en todo momento, por ser un motor importante para mis decisiones y objetivos, por siempre ser un gran ejemplo e incitar mi crecimiento.

A mi novia, Daniela Arellano, mi compañera en cada uno de los pasos y momentos importantes de mi vida, por el apoyo incondicional en los momentos más complicados, por el gran amor que fue pilar fundamental en este proceso y por la templanza que siempre me brindó.

A mis amigos y compañeros de la subespecialidad por haber sido pieza fundamental en mi formación académica y crecimiento personal, además de haber facilitado en gran manera este camino.

A mi asesor de tesis el Dr. med. Felipe Arturo Morales y a todos los maestros del departamento de Biología de la Reproducción en general, por haberme brindado las herramientas necesarias para mi desarrollo como subespecialista.

En general, a todo el personal de CeUMER que me brindó el apoyo siempre y de quienes obtuve un gran aprendizaje, a todo el equipo que formó parte de este proyecto, mención especial para la Dra. Selene M. García que fue parte fundamental de este estudio para que se realizará de manera exitosa.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. Resumen.....	10
Capítulo II	
2. Introducción.....	13
Capítulo III	
3. Hipótesis.....	17
Capítulo IV	
4. Objetivos.....	18
Capítulo V	
5. Justificación	19
Capítulo VI	
6. Material y métodos.....	20
Capítulo VII	
7. Resultados.....	27
Capítulo VIII	
8. Discusión.....	40
Capítulo IX	
9. Anexos	48
9.1 Historia clínica	48
9.2 Consentimiento informado	50
Capítulo X	
10. Conclusión	56

Capítulo XI

11. Bibliografías 57

Capítulo XII

12. Resumen autobiográfico 63

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1	
Características basales de las pacientes	32
Tabla 2	
Características de los ciclos de FIV/ICSI	36
Tabla 3	
Mediciones hormonales séricas	40
Tabla 4	
Resultados reproductivos	42
Tabla 5	
Regresión logística para AN respecto a la tasa de embarazo	39
Tabla 6	
Regresión logística para AN respecto a la tasa de embarazo clínico	40
Tabla 7	
Regresión logística para RI respecto a la tasa de embarazo	40
Tabla 8	
Regresión logística para RI respecto a la tasa de embarazo clínico	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Página
Comparación de edad, IMC, HOMA y FSH	32
Figura 2	
Desenlace de las pacientes incluidas en el estudio	37

LISTA DE ABREVIATURAS

AN. Acantosis nigricans

ASEBIR. Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción

ASRM. Sociedad Americana de Medicina Reproductiva

B-hCG. Gonadotropina coriónica humana subunidad B

BRO. Baja respuesta ovárica

DM. Diabetes mellitus

E2. Estradiol

EOC. Estimulación ovárica controlada

FIV. Fertilización in vitro

FRI. Falla recurrente de la implantación

FSH. Hormona folículo estimulante

HHG. Hipotálamo-hipófisis-gónada

HOMA. Homeostatic Model Assessment

HSG. Histerosalpingografía

ICSI. Inyección intracitoplasmática de espermatozoides

IGF-1. Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

IGF-2. Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2

IGFBP-1. Proteína transportadora de IGF-1

LH. Hormona luteinizante

MA. Metaanálisis

MII. Metafase II

NT. Ciclos en los que no se realizó transferencia embrionaria

OMS. Organización Mundial de la Salud

PGR. Pérdida gestacional recurrente

PRL. Prolactina

RI. Resistencia a la insulina

RNV. Recién nacido vivo

ROTV. Recuperación de ovocitos por vía transvaginal

RS. Revisión sistemática

SHBG. Proteína transportadora de hormonas sexuales

SOP. Síndrome de ovario poliquístico

SPCB. Salpingoclasia bilateral

TE. Transferencia embrionaria

TEC. Transferencia de embriones congelados

TEF. Transferencia de embriones en fresco

TRA. Técnicas de reproducción asistida

TSH. Hormona estimulante de la tiroides

TT. Testosterona total

TL. Testosterona libre

US-TV. Ultrasonido transvaginal

2PN. 2 pronúcleos

2CP. 2 cuerpos polares

Capítulo I

RESUMEN

Introducción. Se estima que una de cada seis personas a nivel mundial presentará algún problema relacionado con infertilidad en algún momento de su vida reproductiva. Recientemente ha cobrado mayor relevancia la obesidad y los trastornos metabólicos asociados a la resistencia a la insulina (RI), que interfieren con la función normal del eje reproductivo. Existe evidencia que demuestra una relación directa entre la obesidad y los resultados reproductivos adversos, incluso en mujeres candidatas a técnicas de reproducción asistida (TRA) en donde se han informado menores tasas de embarazo y mayores tasas de aborto espontáneo. La hiperinsulinemia compensadora secundaria a la RI se asocia a alteraciones en la esteroidogénesis con una inadecuada secreción de gonadotropinas, una mayor producción de andrógenos y una mayor aromatización periférica, además incrementa la producción hepática del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) que está vinculada desarrollo de acantosis nigricans (AN). La prevalencia de AN en la población general es muy variable y se modifica en base a la edad, la raza, el grado de obesidad y la presencia de diversas endocrinopatías. La AN puede utilizarse como marcador clínico de RI o diabetes mellitus (DM) no insulino dependiente, y es importante realizar una evaluación dirigida e intencionada de estas lesiones dérmicas en mujeres con infertilidad candidatas a TRA, con la finalidad de detectar y manejar de manera oportuna trastornos metabólicos subyacentes que nos permitan mejorar las tasas de éxito en este grupo de población.

Objetivos. El objetivo general del estudio es determinar si la presencia de AN se relaciona con resultados reproductivos negativos en pacientes tratadas mediante TRA (FIV/ ICSI), así como determinar la proporción de pacientes con AN y RI en mujeres candidatas a TRA que no han sido diagnosticadas previamente.

Material y métodos. Estudio prospectivo, longitudinal y comparativo que incluyó mujeres de 18-43 años con diagnóstico de infertilidad candidatas a TRA (FIV/ ICSI). Se realizó una evaluación dirigida a identificar la presencia de AN y mediciones séricas de FSH, LH, E2, TT, TL, glucosa e insulina en dos momentos diferentes, el día de inicio de la estimulación ovárica controlada (EOC) y el día de la recuperación de ovocitos por vía transvaginal (ROTV). Se calculó el índice de HOMA y se tomó un valor de 2.5 o mayor para definir RI. En base a la presencia de AN y de RI se categorizaron las pacientes en tres grupos diferentes: Grupo A: AN+ / RI+, Grupo B: AN- / RI-, Grupo C: AN- / RI+. El protocolo de EOC, la ROTV y el tipo de transferencia embrionaria (TE) se decidió en base a las características clínicas de cada paciente y por el médico tratante. Se evaluaron las características demográficas de las pacientes, las características específicas del ciclo de FIV/ ICSI y los resultados reproductivos y se compararon entre cada uno de los grupos.

Resultados. El estudio incluyó 79 pacientes, 28 en el grupo A, 31 en el grupo B y 20 en el grupo C. La prevalencia de AN y de RI fue de 35% y 60% respectivamente. La edad promedio de las pacientes fue de 36.35 años, el IMC de 27.80 kg/m² y los niveles basales de FSH de 9.99 mIU/ml. El 48.10% de las pacientes tenía diagnóstico de infertilidad primaria y los factores específicos de infertilidad más frecuentes fueron el factor ovárico con 65.82% seguido del factor

tubárico y masculino. No se encontraron diferencias significativas respecto a la duración total de la EOC, la dosis total de gonadotropinas utilizada, el número de ovocitos totales recuperados, el número de ovocitos MII recuperados, la tasa de fertilización, el número de embriones totales en etapa de división (D3) y el número de embriones de óptima calidad en la misma etapa (D3). No se encontraron diferencias significativas en los valores de FSH, LH, E2, TT y TL ni al inicio de la EOC ni el día de ROTV. La tasa de cancelación del ciclo por baja respuesta ovárica fue de 14.28% para el grupo A, 12.90% para el grupo B y 25% para el grupo C. La tasa de embarazo y embarazo clínico fueron superiores en el grupo B con 38.7% y 25.8% respectivamente, en comparación con el grupo A que presentó las tasas más bajas con 10.71% y 7.14% respectivamente. La tasa de aborto espontáneo fue mayor en el grupo A en comparación con los grupos B y C. La regresión logística múltiple reportó una asociación significativa entre la AN y una disminución en la tasa de embarazo y embarazo clínico, con un OR de 0.158 y 0.048 respectivamente, también se reportó una asociación significativa entre la RI y una disminución en la tasa de embarazo y embarazo clínico, con un OR de 0.146 y 0.173 respectivamente.

Conclusión. La prevalencia de AN y RI es elevada en nuestra población, aún en pacientes sin diagnóstico previo. La presencia de AN y RI están independientemente asociadas a resultados reproductivos adversos en ciclos de TRA (FIV/ ICSI). La búsqueda intencionada de estos factores se debe realizar en todas las pacientes previo al tratamiento con TRA, con el fin de optimizar las tasas de éxito y prevenir complicaciones futuras en la salud de la paciente.

Capítulo II

INTRODUCCIÓN

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) define la infertilidad como la incapacidad de lograr un embarazo exitoso durante un periodo de 12 meses de tener relaciones sexuales regulares y sin protección (1), además establece que la evaluación clínica es justificada a partir de los 6 meses de evolución en mujeres de 35 años o mayores (2). La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que una de cada seis personas en todo el mundo presentará algún problema relacionado con infertilidad en algún momento de su vida reproductiva. Se han identificado diversos factores etiológicos específicos relacionados con infertilidad, como factores genéticos, factores que se asocian a alteraciones a nivel estructural o en la función de los ovarios, salpinges o útero, así como factores que condicionen una espermatogénesis anormal (3). En años recientes han cobrado mayor relevancia otros factores relacionados con infertilidad como alteraciones endocrinas, desequilibrios hormonales y la exposición a diversos factores ambientales, dentro de estas afecciones destacan la obesidad y los diferentes trastornos metabólicos asociados con el desarrollo de resistencia a la insulina (RI), debido a que son considerados en la actualidad un problema de salud pública mundial (4).

El impacto de la obesidad en la función reproductiva se atribuye principalmente a mecanismos endocrinos subyacentes, que interfieren con el funcionamiento adecuado del eje neuroendocrino reproductivo y reducen la ovulación homeostática. Se ha reportado que el tiempo para alcanzar la concepción es

mayor en mujeres con índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 kg/m², y que tanto el sobrepeso como la obesidad se relacionan de manera significativa con resultados reproductivos adversos (5). En mujeres candidatas a realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), se ha informado un aumento en la dosis total de gonadotropinas necesaria durante la estimulación ovárica controlada (EOC), alteración en la maduración de los ovocitos, un desarrollo subóptimo de los embriones y una mala eficacia en la implantación, además de presentar un impacto negativo significativo en los resultados reproductivos, con una disminución en la tasa de embarazo y un aumento en la tasa de aborto espontáneo (6,7). Con el paso de los años existe mayor evidencia que respalda la idea de que la infertilidad tiene implicaciones que van más allá de las necesidades reproductivas inmediatas, por lo que el diagnóstico oportuno de condiciones que pueden afectar el funcionamiento reproductivo podría mejorar de manera considerable las tasas de éxito en pacientes candidatas a TRA (8).

La RI es un trastorno metabólico en el que las células diana no responden a los niveles normales de insulina sérica circulante, lo que da como resultado una hiperinsulinemia compensadora en un intento por obtener una respuesta fisiológica adecuada (9). La hiperinsulinemia y la RI se asocian a alteraciones en la esteroidogénesis y a un aumento en la producción de andrógenos, lo que condiciona un estado de hiperandrogenismo, que impacta de manera negativa la función ovárica reproductiva, además en mujeres obesas, la secreción de gonadotropinas se ve alterada como efecto del aumento en la aromatización periférica de los andrógenos (10, 11).

La hiperinsulinemia presente en mujeres con obesidad y RI además del aumento

en la producción de andrógenos también incrementa la producción a nivel hepático del factor de crecimiento similar a la insulina 1 y 2 (IGF-1 y IGF-2) y el aumento en la producción de IGF-1 junto con la insulina aumentan la actividad de la enzima 17-hidroxilasa en los ovarios, favoreciendo la producción excesiva de andrógenos. Otro efecto de la hiperinsulinemia es la disminución en la producción de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y de la proteína transportadora de IGF-1 (IGFBP-1), contribuyendo a un incremento en los niveles de andrógenos libres y de IGF-1 sin fijar en las células diana (12).

En otro mecanismo, la hiperinsulinemia también refuerza la actividad de la hormona luteinizante (LH) a nivel de las células de la granulosa lo que altera la esteroidogénesis ovárica e inhibe la diferenciación final de estas células, favoreciendo la luteinización prematura y el consecuente paro en el desarrollo folicular, lo que clínicamente se traduce en alteraciones del ciclo menstrual, condición clínica estrechamente relacionada con la obesidad (13). De este modo, tanto el aumento en la producción de estrógenos secundario a una mayor aromatización periférica en el tejido graso, como un aumento en la producción de andrógenos favoreciendo un estado de hiperandrogenismo, alteran la función óptima del eje hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG), siendo ésta la principal causa de anovulación crónica y de los resultados reproductivos adversos observados en este grupo de población (14).

Las endocrinopatías son las principales causas de acantosis nigricans (AN), y la obesidad es el trastorno metabólico más asociado, generalmente acompañada de RI, hiperinsulinemia o DM. La prevalencia de AN en la población en general varía ampliamente, y se modifica en base a ciertas características demográficas

como la edad, la raza, el grado de obesidad y la presencia o no de endocrinopatías concomitantes (15, 16).

El mecanismo a través el cual la RI causa AN es complejo, se debe principalmente a factores que estimulan la proliferación de queratinocitos epidérmicos y fibroblastos dérmicos. La hiperinsulinemia secundaria al desarrollo de RI favorece la interacción de la insulina con los receptores del IGF-1, desencadenando este proceso proliferativo (17).

La presencia de AN puede utilizarse como marcador clínico de RI y DM no insulino dependiente. En muchas ocasiones, estas lesiones dérmicas son ignoradas tanto por los médicos como por los pacientes, principalmente debido a que son lesiones asintomáticas, sin embargo, debe considerarse la búsqueda intencionada de AN principalmente en pacientes con factores de riesgo, en quienes el desarrollo de esta dermatosis es de gran importancia y no debe pasar desapercibida ya que puede ser indicativa de la necesidad de realizar pruebas complementarias para identificar trastornos metabólicos concomitantes (18).

La obesidad y la RI se relacionan de manera muy estrecha con la presencia de AN, y en mujeres con infertilidad candidatas a TRA impactan negativamente los resultados reproductivos, por lo que esta población podría beneficiarse de la evaluación de estos factores, con el fin de favorecer la detección y manejo oportuno de posibles trastornos metabólicos asociados, lo anterior nos permitiría mejorar la tasa de éxito en pacientes sometidas a TRA y sus resultados reproductivos, así como la prevención de posibles complicaciones (19, 20).

Capítulo III

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo.

La presencia de AN se relaciona con resultados reproductivos negativos en pacientes tratadas mediante TRA (FIV/ ICSI).

Hipótesis nula.

La presencia de AN no se relaciona con resultados reproductivos negativos en pacientes tratadas mediante TRA (FIV/ ICSI).

Capítulo IV

OBJETIVOS

Objetivo general.

Determinar si la presencia de AN se relaciona con resultados reproductivos negativos en pacientes tratadas mediante TRA (FIV/ ICSI).

Objetivos secundarios.

Determinar la prevalencia de AN y RI en pacientes tratadas mediante TRA, que desconocen el diagnóstico previo.

Comparar la tasa de embarazo, tasa de embarazo clínico y tasa de aborto espontáneo en pacientes con y sin AN tratadas mediante TRA.

Comparar el número de ovocitos recuperados, número de ovocitos maduros (MII), la tasa de fertilización, el número de embriones en etapa de división (D3), el número de embriones de óptima calidad en etapa de división (D3), la duración total de la EOC y la dosis total de gonadotropinas utilizada en pacientes tratadas mediante TRA con y sin AN.

Capítulo V

JUSTIFICACIÓN

La creciente epidemia de obesidad y los diversos trastornos metabólicos asociados a ésta, son actualmente un problema de salud pública a nivel mundial. La obesidad y la RI están relacionadas de manera estrecha y son factores importantes y frecuentes en mujeres con infertilidad, principalmente en aquellas que cursan con oligo-anovulación. La evidencia muestra que la obesidad afecta negativamente a la salud reproductiva femenina al interferir con el funcionamiento adecuado del eje neuroendocrino reproductivo, e incluso en mujeres candidatas a TRA se ha asociado a menores tasas de éxito, disminuyendo de manera significativa la tasa de embarazo y aumentando la tasa de aborto espontáneo. La AN es una dermatosis asociada a la presencia tanto de obesidad como de RI y puede tener utilidad clínica como marcador de la presencia de diversos trastornos metabólicos, por lo que su identificación y tratamiento de manera oportuna podría beneficiar a mujeres que cursan con infertilidad, tanto para fines pronósticos como para optimizar el estado metabólico previo al tratamiento. La búsqueda intencionada de estos factores podría generar un área de oportunidad para mejorar los resultados reproductivos y las tasas de éxito, así como de prevenir complicaciones futuras de esta población.

Capítulo VI

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Estudio observacional, prospectivo, longitudinal y comparativo.

Población del estudio.

Pacientes de sexo femenino de 18-43 años con diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria que acudieron al Centro Universitario de Medicina Reproductiva (CeUMER) del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” y que iniciaron un ciclo de TRA (FIV/ ICSI) de diciembre de 2021 a noviembre de 2024.

Consentimiento informado y confidencialidad

Se invitó a participar en el estudio durante la consulta de infertilidad, y se procedió a la firma del consentimiento informado de todas las pacientes que aceptaron la invitación, se brindó la información de manera verbal y por escrito de las características y objetivos del presente estudio, respetando la autonomía de cada paciente y su deseo de participar o no en todas las etapas del proceso. Se mantuvo una comunicación directa y abierta para resolución de dudas durante todo el estudio.

No fue necesario la identificación del paciente para motivos de este proyecto, se asignó un número de registro al cuál sólo tenía acceso el equipo de investigación para mantener la confidencialidad de la paciente.

Criterios de selección.

Los criterios de inclusión utilizados fueron:

1. Mujeres de 18-43 años
2. Diagnóstico de infertilidad primaria o secundaria
3. Inicio de ciclo de TRA (FIV/ ICSI)

Los criterios de exclusión utilizados fueron:

1. Diagnóstico previo de DM, RI u otro trastorno metabólico asociado a la presencia de AN
2. Uso de hipoglucemiantes en los últimos 3 meses
3. Uso de tratamientos hormonales en los últimos 3 meses
4. Diagnóstico previo de pérdida gestacional recurrente (PGR), falla recurrente de la implantación (FRI) o antecedente de baja respuesta ovárica (BRO) en un ciclo previo

Procedimiento.

1. A todas las pacientes que se incluyeron en el estudio se les realizó una historia clínica completa, obteniendo la siguiente información:

- a) Edad.
- b) Consumo de alcohol, tabaco o drogas.
- c) Antecedentes personales patológicos incluyendo medicamentos utilizados y antecedentes quirúrgicos.
- d) Antecedentes gineco-obstétricos incluyendo menarca, ritmo, paridad, presencia de dismenorrea o dispareunia.

2. Se obtuvieron medidas de peso, talla y se calculó el IMC.
3. Se realizó una evaluación intencionada y dirigida a la identificación de AN en cuatro sitios distintos (axila, cuello, codos y nudillos). La presencia o ausencia de AN se determinó por personal capacitado mediante la observación visual directa y con ayuda de documentación fotográfica.
4. Se realizó un abordaje completo de infertilidad a todas las pacientes, que consistía en una exploración física ginecológica completa, un ultrasonido transvaginal (US-TV), un perfil hormonal, un espermograma de la pareja con 3-5 días de abstinencia sexual y una histerosalpingografía en algunos casos por decisión del médico tratante.
5. Las pacientes se clasificaron en infertilidad primaria o secundaria en base a la paridad y se documentó la presencia de factores específicos de infertilidad como factor ovárico, factor tubárico, factor uterino, factor masculino y factor endocrino.
6. El protocolo de EOC se definió en base a las características clínicas de la paciente y por el médico tratante, la ROTV se realizó 36 horas posterior al disparo. Se realizó FIV/ ICSI aproximadamente 4 horas después de la recuperación de los ovocitos, se evaluó la fertilización de los ovocitos a las 16-18 horas posterior al FIV/ ICSI y se definió una fertilización adecuada como la aparición de dos pro núcleos (2PN) y dos cuerpos polares (2CP), posteriormente se evaluó el número total de embriones en etapa de división (D3) y el número de

embriones de óptima calidad en la misma etapa (D3), se utilizó la clasificación de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR) para evaluar el desarrollo embrionario. La TE se realizó en fresco (TEF) o congelado (TEC) según la decisión del médico tratante y el número de embriones transferidos se decidió en base a la edad de la paciente y a la calidad de los embriones obtenidos. El soporte de fase lútea se decidió en base al tipo de transferencia embrionaria implementada y por el médico tratante. Se solicitó una prueba de gonadotropina coriónica humana (B-hCG) cuantitativa 14 días posterior a la transferencia embrionaria (TE). Se documentaron las características de los ciclos de FIV/ ICSI incluyendo las siguientes variables:

- a. Tipo de protocolo de EOC utilizado.
- b. Día del ciclo al inicio de la EOC.
- c. Días totales de duración y dosis total de gonadotropinas utilizada para la EOC, así como la marca del fármaco utilizado.
- d. Marca, dosis y tipo de “trigger” utilizado.
- e. Número de folículos totales >15 mm el día del “trigger”.
- f. Número de ovocitos totales y ovocitos maduros (MII) recuperados.
- g. Tipo de fertilización utilizada (FIV convencional o ICSI).
- h. Número de ovocitos fertilizados (presencia de 2PN).
- i. Número total de embriones y número de embriones de óptima calidad en etapa de división (D3).
- j. Tipo de transferencia embrionaria (fresco o congelado), número de embriones transferidos y etapa del desarrollo embrionario al momento de la transferencia embrionaria.

- k. Resultado de la prueba de B-hCG.
- l. Se incluyó información respecto a los ciclos cancelados y los ciclos en los que no se realizó transferencia embrionaria (NT).

7. A todas las participantes incluidas se les realizaron 2 tomas de muestra de sangre venosa periférica (5-10 ml), la primera el día del inicio de la EOC, y la segunda el día de la recuperación de ovocitos, en ambas se realizaron las mismas mediciones

- a. FSH, LH, E2, TT y TL
- b. Glucosa e insulina

8. El índice de HOMA se utilizó para categorizar a las pacientes con y sin RI, utilizando un umbral de 2.5 o mayor para las mujeres con RI, el índice de HOMA se calculó mediante la siguiente fórmula: $\text{HOMA-RI} = \frac{\text{Glucosa (mg/dl)} \times \text{Insulina (mU/l)}}{405}$.

9. En base a la presencia o ausencia de AN y de RI, las pacientes se categorizaron en 3 grupos distintos:

- a. Grupo A: pacientes con AN y RI (AN+ / RI+)
- b. Grupo B: pacientes sin AN y sin RI (AN- / RI-)
- c. Grupo C: pacientes sin AN pero con RI (AN- / RI+)

10. Para valorar los resultados reproductivos, únicamente se tomó en cuenta la primera TE de cada ciclo de TRA (TEF o TEC). Se calcularon la tasa de

embarazo, tasa de embarazo clínico, tasa de aborto espontáneo.

- a. Embarazo: resultado positivo de una prueba de B-hCG a los 14 días de la transferencia embrionaria
- b. Embarazo bioquímico: pérdida gestacional temprana en donde no se logra identificar saco gestacional intrauterino mediante US-TV.
- c. Embarazo clínico: presencia de saco gestacional intrauterino identificado por US-TV 2 semanas posterior a la prueba de B-hCG.
- d. Aborto espontáneo: pérdida gestacional espontánea de un embarazo clínico.

El seguimiento de cada embarazo se realizó hasta la semana 12 de gestación, momento en el que la paciente continuaba su control prenatal y seguimiento con un ginecólogo materno-fetal, y ya no fue posible mantener el contacto con la mayoría de las pacientes.

Cálculo de la muestra.

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra utilizando la fórmula de tamaño de muestra en una población finita (n de 95) con el objetivo de determinar el impacto de la presencia de AN en los resultados reproductivos en pacientes candidatas a TRA. Se determinó la proporción esperada de la presencia de AN en 30% según la literatura publicada en el artículo de Sakumoto T, et al. Insulin resistance/hyperinsulinemia and reproductive disorders in infertile women. *Reproductive Medicine and Biology*, Vol. 9: 185-190, 2010. (doi:10.1007/s12522-010-0062-5) junto a una precisión o magnitud del error de 5% (+/- 0.05). Lo anterior, junto con un valor de Z de 1.96 dado por una significancia de 0.05 y un

poder de 97.5%, se requieren al menos 74 sujetos de estudio.

Análisis estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo de la información obtenida, las variables cuantitativas se reportaron como medias y desviación estándar mientras que las variables cualitativas se reportaron como frecuencias y porcentajes. Se empleó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución de las variables.

Para la comparación entre los tres grupos, la elección de la prueba se basó en la distribución de la variable. En la opción paramétrica se empleó una prueba de ANOVA y para la no paramétrica la prueba de Kruskal- Wallis. Las comparaciones múltiples se realizaron en aquellas comparaciones donde la prueba de ANOVA o Kruskal-Wallis mostraron diferencias entre los grupos, con las pruebas de Šídák o Dunn. Se considero como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Diferencias en las proporciones de variables cualitativas se evaluaron con la prueba de chi-cuadrado. Lo anterior fue realizado con el software GraphPad Prism 10.4.1.

El análisis de los resultados reproductivos se realizó mediante una regresión logística posterior a un análisis bivariado para determinar la asociación de las variables “AN” y “RI” con las variables “embarazo” y “embarazo clínico”, el modelo fue ajustado para la edad, la paridad, los niveles de FSH e IMC. Este análisis fue realizado en el software SPSS 23.

Capítulo VII

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 80 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, posteriormente 1 paciente retiró su consentimiento informado por motivos personales, por lo que al final se incluyeron 79 pacientes para el análisis del estudio. Se categorizaron a cada una de las pacientes en 3 diferentes grupos:

1. Grupo A, presencia de AN y de RI (AN+ / RI+)
2. Grupo B, ausencia de AN y de RI (AN- / RI-)
3. Grupo C, ausencia de AN, pero presencia de RI (AN- / RI+)

En el grupo A se incluyeron 28 pacientes, en el grupo B se incluyeron 31 pacientes y en el grupo C se incluyeron 20 pacientes.

La prevalencia de AN en las pacientes incluidas en el estudio sin diagnóstico previo de cualquier trastorno metabólico asociado fue del 35.44%, así como la prevalencia de RI definida como un índice de HOMA >2.5 fue del 60.75%.

En la tabla 1 se muestran las características demográficas y clínicas de las pacientes incluidas en cada uno de los grupos.

Tabla 1. Características basales de las pacientes

	<i>TOTAL</i> (n=79)	<i>GRUPO A</i> (n=28)	<i>GRUPO B</i> (n=31)	<i>GRUPO C</i> (n=20)	<i>Valor</i> <i>de p</i>
<i>Edad (años)</i>	36.35	36.32 ± 4.25	36.25 ± 4.79	36.55 ± 5.44	0.8719

<i>IMC</i>	27.80	31.63 ± 5.44	25.01 ± 3.90	26.77 ± 5.24	<0.0001
<i>Índice de HOMA</i>	5.11	8.76 ± 15.75	1.74 ± 0.5	5.21 ± 1.28	<0.0001
<i>FSH (mUI/ml)</i>	9.99	10.33 ± 5.71	9.39 ± 4.32	10.45 ± 13.72	0.2772
<i>Tabaco (%)</i>	15.18	7.14	9.67	35.00	0.0263
<i>Alcohol (%)</i>	25.31	25.00	16.12	40.00	0.1565
<i>Infertilidad 1 (%)</i>	48.10	57.14	41.94	45.00	0.5314
<i>Infertilidad 2 (%)</i>	51.90	42.85	58.06	55.00	0.5314
<i>Paridad (1) (%)</i>	53.65	58.3	44.44	63.63	0.7706
<i>Paridad (2) (%)</i>	26.82	25.00	33.33	18.18	0.5994
<i>Paridad (≥3) (%)</i>	19.51	16.70	22.22	18.18	0.8928
<i>F. ovárico (%)</i>	65.82	85.71	51.61	55.00	0.0139
<i>F. tubárico (%)</i>	51.89	46.42	58.06	60.00	0.2685
<i>F. uterino (%)</i>	35.44	32.14	48.38	20.00	0.1134
<i>F. masculino (%)</i>	50.63	53.57	48.38	45.00	0.8822
<i>F. endocrino (%)</i>	44.30	50.00	38.70	45.00	0.6816

Del total de pacientes incluidas en el estudio, se reportó una media de 36.35 años, un IMC de 27.80 kg/m² y niveles basales de FSH en 9.99 mIU/ml. Al comparar la edad promedio por grupo, no se encontraron diferencias significativas ($p=0.8719$), ni tampoco en los niveles basales de FSH ($p=0.2772$).

La mayoría de las pacientes incluidas en el presente estudio se encontraba en el subgrupo de edad entre 35-39 años con un 46.8%, las mujeres menores de 35 años representaban el 27.8% y las mayores a 40 años el 25.3%.

La prevalencia de sobrepeso u obesidad en nuestra población fue elevada. Una mayor proporción de mujeres obesas se encontró en el grupo A, con un IMC

promedio de 31.63 kg/m² en contraste con los valores promedios de 25.01 kg/ m² y 26.77 kg/m² en los grupos B y C respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=<0.0001).

El índice de HOMA también fue diferente al comparar entre grupos, lo que era esperado debido a que fue uno de los parámetros utilizados para categorizar a las pacientes en cada grupo de estudio, en el grupo A se reportó un índice de HOMA promedio de 8.76, en el grupo B de 1.74 y en el grupo C de 5.21, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=<0.0001).

En la figura 1 se muestran las comparaciones múltiples entre grupos para las variables de edad, IMC, índice de HOMA y niveles basales de FSH. Se observa una diferencia entre los grupos A y B y entre los grupos A y C para el IMC, y para el índice de HOMA se observa una diferencia entre los grupos A y B y entre los grupos B y C.

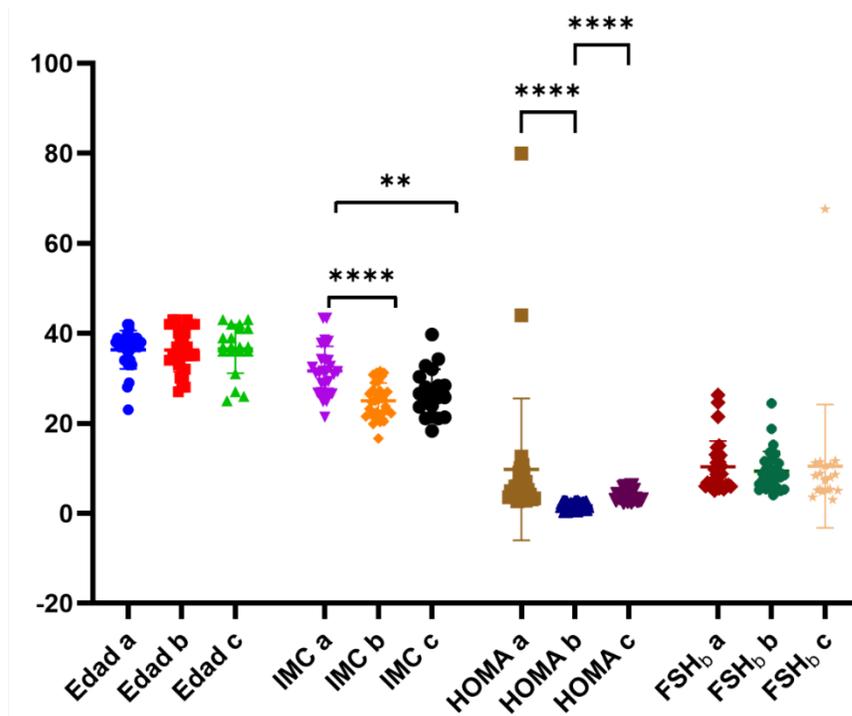


Figura 1. Comparación de edad, IMC, índice de HOMA y FSH

El 25.31% de la población total reportó consumir alcohol y el 15.18% consumir tabaco, cabe remarcar que el grupo C tuvo la mayor proporción de mujeres fumadoras (35.0%) con un valor de $p=0.0263$.

El 48.1% de las pacientes incluidas tenían diagnóstico de infertilidad primaria, y el 51.90% diagnóstico de infertilidad secundaria, el 53.65% de estas últimas tenían el antecedente de una gesta previa, el 26.82% de dos gestas previas y el 19.51% de 3 o más gestas, la proporción en cada uno de los grupos fue similar. Respecto a los factores de infertilidad específicos, el factor ovárico fue el más prevalente con el 65.82%, seguido del factor tubárico con 51.89%, el factor masculino con 50.63%, el factor endocrino con el 44.30% y finalmente el factor uterino con el 35.44%. En la comparación entre grupos, el grupo A tuvo una mayor proporción de factor ovárico con 85.71% en comparación con el 51.61% y 55.00% en los grupos B y C respectivamente ($p=0.0139$).

Las principales etiologías documentadas en el factor ovárico fueron la edad avanzada (mayor o igual a 38 años), antecedentes quirúrgicos, SOP y endometriomas. En el factor tubárico encontramos la oclusión tubárica unilateral o bilateral reportada por estudio de histerosalpingografía (HSG) como la principal causa, seguido de los antecedentes quirúrgicos incluida la salpingoclasia bilateral (SPCB) como método de planificación familiar, hidrosálpinx y endometriosis. Para el factor masculino se incluyeron todas las alteraciones en los parámetros de concentración (oligospermia o azoospermia), motilidad (astenozoospermia) y morfología (teratozoospermia) o una combinación de éstas. Respecto al factor endocrino es importante remarcar que en su mayoría fue secundario a alteraciones en los niveles óptimos de TSH (menor a $2.5 \mu\text{U/ml}$) y prolactina

(menor a 25 ng/ml) y una menor proporción a pacientes con el diagnóstico establecido de hipotiroidismo y tratamiento de reemplazo con levotiroxina. Finalmente, para el factor uterino la principal etiología fue la presencia de pólipos endometriales que requirió la resolución por vía histeroscópica seguido de miomatosis, adenomiosis y dos mujeres con antecedente de tabique uterino. En todas las pacientes con patología uterina y anexial se valoró la necesidad de una intervención quirúrgica previa a la EOC o TE siguiendo las recomendaciones establecidas por las diferentes guías internacionales.

En la tabla 2 se muestran las características de los ciclos de FIV/ ICSI para cada uno de los 3 grupos.

Tabla 2. Características de los ciclos de FIV/ ICSI

	TOTAL (n=79)	GRUPO A (n=28)	GRUPO B (n=31)	GRUPO C (n=20)	Valor de p
<i>Duración EOC</i> (días)	9.17	9.53 ± 1.77	8.93 ± 1.36	9.05 ± 2.25	0.1804
<i>Dosis tota (UI)</i>	2,416.51	2,469.10 ± 704.6	2,362.74 ± 577.3	2,426.25 ± 715.8	0.8243
<i>Prot. GnRHa (%)</i>	94.94	92.85	93.54	100	0.6707
<i>Tipo de trigger</i>					
<i>hCG (%)</i>	66.68	83.34	59.27	53.34	0.0755
<i>GnRHa (%)</i>	13.63	8.33	11.11	26.66	0.3021
<i>hCG/ GnRHa (%)</i>	19.69	8.33	29.62	20.00	0.1614

<i>No. ovocitos</i>	9.75	9.58 ± 7.07	9.74 ± 6.66	10.06 ± 6.58	0.9768
<i>No. Ovocitos MII</i>	8.30	8.5 ± 6.30	7.88 ± 5.44	8.73 ± 5.47	0.841
<i>Tasa de Fert (%)</i>	76.34	71.60	80.11	76.85	0.6826
<i>Embriones D3</i>	5.46	4.70 ± 3.74	5.81 ± 3.83	6.06 ± 4.28	0.4913
<i>Embriones D3 óptima calidad</i>	2.18	1.79 ± 1.66	2.37 ± 1.77	2.46 ± 3.33	0.4282
<i>TEF (%)</i>	80.00	66.67	100.00	69.23	0.0088
<i>TEC (%)</i>	20.00	33.33	0.00	30.77	0.0088
<i>No. embriones</i>	2.01	1.95 ± 0.49	2.14 ± 0.57	1.92 ± 0.49	0.3780
<i>TE en D3 (%)</i>	80.00	85.71	80.95	69.23	0.6262
<i>TE en D5 (%)</i>	20.00	14.29	19.05	30.77	0.6262

El protocolo de EOC más utilizado en la población fue el protocolo con antagonista de GnRH con un 94.94% de las pacientes, para el restante 5.06% se utilizó un protocolo con progestinas. El disparo o “trigger” más utilizado fue la administración de hCG (Ovidrel 250 µg) con un 66.68%, seguido del “doble disparo” con la combinación de hCG (Ovidrel 250 µg) y GnRHa (Gonapeptyl 0.2 mg) con un 19.69% y por último la administración única de GnRHa (Gonapeptyl 0.2 mg) en un 13.63% de los casos. En general no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, sin embargo, se observó una tendencia para el disparo con hCG, teniendo una mayor proporción en el grupo A con un 83.34% en comparación con el 59.27% y 53.34% en los grupos B y C respectivamente (p=0.0755).

No se reportaron diferencias estadísticamente significativas para la duración total

de la EOC con una media de 9.17 días, tampoco hubo diferencias significativas para la dosis total de gonadotropinas utilizada con una media de 2,416.51 UI.

El número promedio de ovocitos recuperados en total (9.75 ovocitos), el número promedio de ovocitos maduros MII recuperados (8.30 ovocitos MII), la tasa de fertilización (76.34%), el número de embriones totales en etapa de división (5.46) y el número total de embriones de óptima calidad en etapa de división (2.18) fueron similares entre grupos.

El 80% de las transferencias embrionarias fueron TEF, el restante 20% fue TEC, diferencia que fue estadísticamente significativa, el grupo B tuvo la mayor proporción de TEF con un 100% en comparación con el 66.67% y 69.23% del grupo A y C, respectivamente ($p=0.0088$).

Finalmente, el 80% de los embriones transferidos fue en etapa de división, mientras que la mediana del número de embriones transferidos fue de 2 embriones por transferencia, sin diferencias entre los grupos.

En cuanto a los resultados de las mediciones del perfil hormonal para cada uno de los grupos. Los niveles basales de FSH (9.63 mIU/ml), LH (6.47 mIU/ml), TT (0.19 ng/ml) y TL (1.81 pg/ml) fueron similares entre grupos. El valor de E2 basal en el grupo A fue significativamente superior en comparación con el grupo B (54.85 pg/ml vs 33.12 pg/ml, $p=0.0116$). Los niveles posteriores al tratamiento hormonal de FSH (10.93 mIU/ml), LH (5.08 mIU/ml), E2 (1,128.43 pg/ml) y TT (0.66 ng/ml) fueron similares entre grupos. El valor de TL posterior al tratamiento hormonal en el grupo A fue significativamente superior en comparación con los grupos B y C (2.29 pg/ml vs 1.84 pg/ml y 1.71 pg/ml, $p=0.0453$). El índice de HOMA basal y posterior al tratamiento hormonal mostró diferencias significativas

esperadas entre los grupos, se observó un aumento en sus valores en el grupo A posterior al tratamiento hormonal en comparación con el valor basal (6.30 vs 11.23), patrón que no fue observado en los grupos B y C, sin embargo, al momento de realizar un análisis comparativo entre grupos de las diferencias entre la medición basal y la medición posterior al tratamiento hormonal, no se reportaron diferencias significativas para ninguna de las variables incluida el índice de HOMA.

Tabla 3. Mediciones hormonales séricas

	<i>TOTAL</i> (n=79)	<i>GRUPO A</i> (n=28)	<i>GRUPO B</i> (n=31)	<i>GRUPO C</i> (n=20)	<i>Valor de p</i>
<i>FSH Basal (mIU/ml)</i>	9.63	9.01 ± 4.87	9.09 ± 4.34	11.18 ± 14.76	0.8039
<i>LH Basal (mIU/ml)</i>	6.47	6.21 ± 3.71	6.13 ± 3.01	7.31 ± 7.48	0.8400
<i>E2 Basal (pg/ml)</i>	45.13	33.12 ± 17.1	54.83 ± 37.6	44.99 ± 24.2	0.0116
<i>TT Basal (ng/ml)</i>	0.19	0.23 ± 0.20	0.20 ± 0.20	0.13 ± 0.11	0.1898
<i>TL Basal (pg/ml)</i>	1.81	1.88 ± 1.02	1.84 ± 1.64	1.66 ± 0.77	0.6165
<i>HOMA Basal</i>	4.28	6.30 ± 4.52	1.77 ± 0.94	5.50 ± 4.98	<0.0001
<i>FSH Post (mIU/ml)</i>	10.93	10.69 ± 6.01	11.98 ± 4.80	9.92 ± 3.41	0.5041
<i>LH Post (mIU/ml)</i>	5.08	4.52 ± 6.97	5.98 ± 5.09	4.72 ± 4.41	0.3219
<i>E2 Post (pg/ml)</i>	1,128.43	1,182.09 ± 825.2	1,096.26 ± 680.8	1,091.60 ± 617.2	0.9990
<i>TT Post (ng/ml)</i>	0.66	0.77 ± 0.62	0.64 ± 0.74	0.52 ± 0.35	0.4150
<i>TL Post (pg/ml)</i>	1.98	2.29 ± 0.85	1.84 ± 0.90	1.71 ± 0.75	0.0453
<i>HOMA Post</i>	5.97	11.23 ± 17.9	1.70 ± 0.93	4.02 ± 2.07	<0.0001

En la figura 2 se muestra gráficamente el desenlace de cada uno de los ciclos iniciados para cada uno de los grupos. De las 79 pacientes incluidas en el estudio, se realizaron 55 transferencias embrionarias (21 TE en el grupo A, 21 TE en el grupo B y 13 TE en el grupo C). De las 24 pacientes que no se transfirieron 13 fueron por cancelación del ciclo por baja respuesta ovárica, 3 por bloqueo en el desarrollo embrionario, 2 por fallo en la fertilización, en una paciente no se obtuvieron ovocitos y en otra no se obtuvieron ovocitos maduros, además de 4 pacientes que difirieron la transferencia embrionaria por motivos personales.

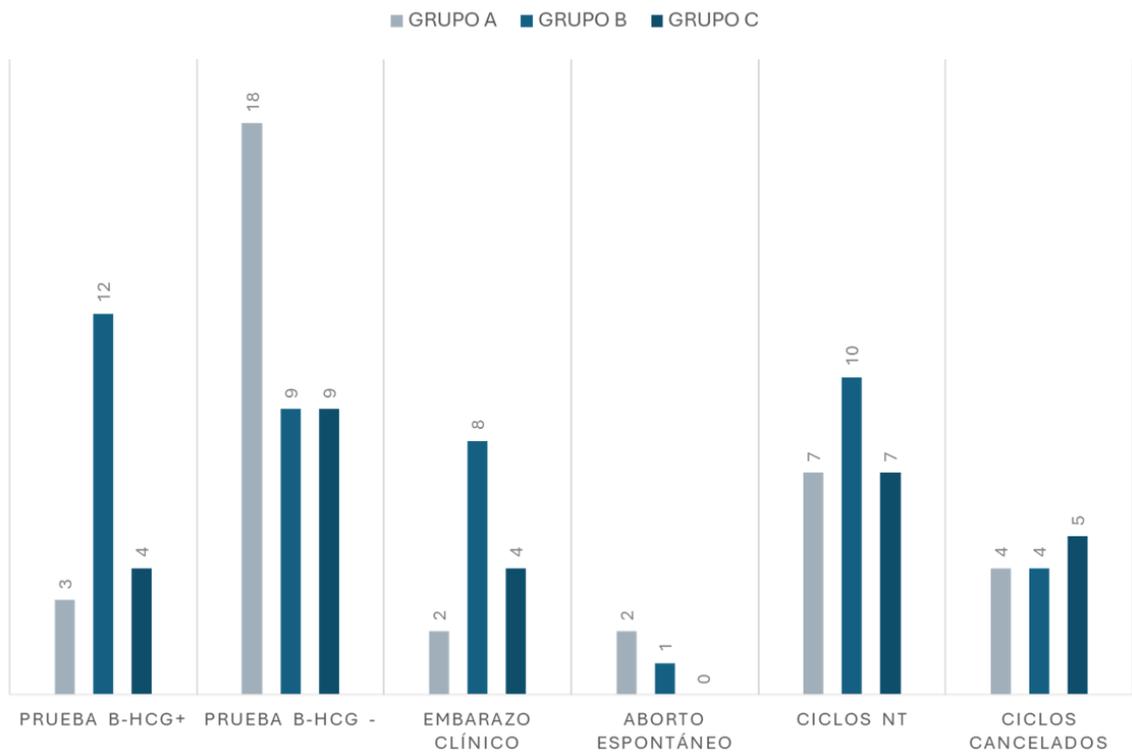


Figura 2. Desenlace de las pacientes incluidas en el estudio

En cuanto a los resultados reproductivos de las pacientes para cada uno de los grupos. La tasa de cancelación del ciclo por baja respuesta ovárica fue similar entre grupos, reportándose en un 14.28% en el grupo A, 12.90% en el grupo B y

25.0% en el grupo C. La tasa de embarazo (38.70%) y embarazo clínico (25.80%) fueron significativamente superiores en el grupo B ($p=0.013$ y 0.036 respectivamente) en comparación con los otros dos grupos, el grupo A fue el que presentó las tasas más bajas del estudio (10.71% y 7.14% respectivamente). La tasa de aborto espontáneo fue significativamente mayor en el grupo A en comparación con los grupos B y C (100% vs 12.5% y 0.0% respectivamente, $p=0.012$).

Tabla 4. Resultados reproductivos

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	Valor de p
<i>Tasa de cancelación de ciclo (%)</i>	14.28	12.90	25.00	0.509
<i>Tasa de embarazo / ciclo (%)</i>	10.71	38.70	20.00	0.013
<i>Tasa de embarazo clínico / ciclo (%)</i>	7.14	25.80	20.00	0.036
<i>Tasa de aborto espontáneo (%)</i>	100.00	12.50	0.00	0.012

Se realizó una regresión logística posterior a un análisis bivariado para determinar la asociación de AN y de RI de manera independiente con la tasa de embarazo y embarazo clínico, el modelo se ajustó para variables confusoras como la edad, la paridad, niveles de FSH e IMC.

En las tablas 5 y 6 se muestran los resultados de la regresión logística para AN respecto a la tasa de embarazo y embarazo clínico, respectivamente.

Tabla 5. Regresión logística para AN respecto a la tasa de embarazo

	<i>B</i>	<i>Error estándar</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>Valor de p</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>Inferior IC95%</i>	<i>Superior IC95%</i>
<i>AN</i>	-1.848	.755	5.984	1	.014	.158	.036	.693
<i>Paridad</i>	-1.510	.646	5.454	1	.020	.221	.062	.784
<i>Edad</i>	-.094	.059	2.537	1	.111	.910	.811	1.022
<i>FSH</i>	-.697	.672	1.077	1	.299	.498	.134	1.858
<i>Constante</i>	3.703	2.156	2.949	1	.086	40.559		

Tabla 6. Regresión logística para AN respecto a la tasa de embarazo clínico

	<i>B</i>	<i>Error estándar</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>Valor de p</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>Inferior IC95%</i>	<i>Superior IC95%</i>
<i>AN</i>	-3.028	1.185	6.529	1	.011	.048	.005	.494
<i>Paridad</i>	-2.755	.932	8.733	1	.003	.064	.010	.395
<i>Edad</i>	-.133	.076	3.028	1	.082	.876	.754	1.017
<i>FSH</i>	-.445	.817	.297	1	.586	.641	.129	3.175
<i>Constante</i>	4.934	2.774	3.162	1	.075	138.872		

El análisis bivariado reportó diferencias significativas entre las pacientes con y sin AN respecto a la tasa de embarazo (10.71 vs 38.70% con una $p=0.025$) y la tasa de embarazo clínico (7.14 vs 25.80% con una $p=0.015$).

En el análisis por regresión ajustado por edad, paridad y niveles de FSH, se encontró una asociación significativa entre la ausencia de AN y tasa de embarazo exitosa (OR 0.158, CI95 0.36-0.693, $p=0.004$) y tasa de embarazo clínico exitosa (OR 0.048, CI95 0.005-0.494, $p<0.001$), siendo independiente de las variables

de edad y niveles de FSH. Sin embargo, al ajustar el modelo para el IMC se perdió la significancia estadística de la AN como factor predictivo de embarazo y embarazo clínico ($p=0.169$ y $p=0.050$ respectivamente).

En las tablas 7 y 8 se muestran los resultados de la regresión logística para RI respecto a la tasa de embarazo y embarazo clínico, respectivamente.

Tabla 7. Regresión logística para RI respecto a la tasa de embarazo

<i>Tabla 7.</i> <i>Embarazo</i>	<i>B</i>	<i>Error</i> <i>estándar</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>Valor</i> <i>de p</i>	<i>Odds</i> <i>Ratio</i>	<i>Inferior</i> <i>IC95%</i>	<i>Superior</i> <i>IC95%</i>
<i>HOMA</i>	-1.924	.648	8.808	1	.003	.146	.041	.520
<i>Paridad</i>	-1.503	.661	5.161	1	.023	.223	.061	.814
<i>Edad</i>	-.093	.061	2.350	1	.125	.911	.809	1.026
<i>FSH</i>	-.864	.685	1.591	1	.207	.422	.110	1.613
<i>Constante</i>	4.246	2.259	3.533	1	.060	69.820		

Tabla 8. Regresión logística para RI respecto a la tasa de embarazo clínico

<i>Tabla 8.</i> <i>Emb. Clin.</i>	<i>B</i>	<i>Error</i> <i>estándar</i>	<i>Wald</i>	<i>gl</i>	<i>Valor</i> <i>de p</i>	<i>Odds</i> <i>Ratio</i>	<i>Inferior</i> <i>IC95%</i>	<i>Superior</i> <i>IC95%</i>
<i>HOMA</i>	-1.757	.740	5.631	1	.018	.173	.040	.737
<i>Paridad</i>	-2.449	.894	7.505	1	.006	.086	.015	.498
<i>Edad</i>	-.103	.070	2.165	1	.141	.902	.786	1.035
<i>FSH</i>	-.534	.770	.482	1	.487	.586	.130	2.648
<i>Constante</i>	4.079	2.554	2.550	1	.110	59.060		

El análisis bivariado reportó diferencias significativas entre las pacientes con y sin RI respecto a la tasa de embarazo (14.6% vs 44.4%, $p=0.004$) y la tasa de embarazo clínico (10.4% vs 29.6%, $p=0.035$).

En el análisis por regresión ajustado por edad, paridad y niveles de FSH, se encontró una asociación significativa entre la ausencia de RI y tasa de embarazo exitosa (OR 0.146, CI95 0.041-0.520, $p=0.001$) y tasa de embarazo clínico exitosa (OR 0.173, CI95 0.040-0.737, $p=0.002$), siendo independiente de las variables de edad y niveles de FSH. Sin embargo, al ajustar el modelo para el IMC se perdió la significancia estadística de la RI como factor predictivo de embarazo clínico ($p=0.100$), pero se conserva la significancia estadística como factor predictivo de embarazo ($p=0.001$).

Por último, en el seguimiento que se les dio a las pacientes hasta la semana 12 de gestación se reportó una paciente con embarazo ectópico en el grupo A, una paciente con un producto único con anencefalia en el grupo C y dos pacientes con embarazo gemelar bicorial-biamniótico, ambas en el grupo B. No se reportó ningún evento adverso grave directo o indirecto en ninguna de las pacientes incluidas en el presente estudio.

Capítulo VIII

DISCUSIÓN

El objetivo general del presente estudio fue determinar si la presencia de AN tenía un impacto negativo en los resultados reproductivos de mujeres con infertilidad candidatas a TRA (FIV/ ICSI). Los resultados generales encontrados demuestran que la presencia tanto de AN como de RI disminuyen las tasas de éxito en TRA de manera independiente.

La prevalencia de AN en el presente estudio fue de 35.44% en pacientes que no tenían el diagnóstico previo de ningún trastorno metabólico asociado, mientras que la prevalencia de RI determinado por un índice de HOMA ≥ 2.5 fue de 60.75%. En estudios previos se ha reportado una gran variabilidad respecto a la prevalencia de AN, que va desde 5-74% dependiendo del tipo de población, y se correlaciona de manera positiva y significativa con la presencia de obesidad y RI (15, 21). Es importante remarcar que de las pacientes incluidas en el presente estudio categorizadas como positivas para la presencia de AN todas presentaron también RI bioquímica, por lo que el riesgo de sobre diagnóstico sería muy bajo. Respecto a las características demográficas de la población no se encontraron diferencias significativas para la edad, niveles basales de FSH, paridad, tipo de infertilidad y el factor etiológico específico. Como era de esperarse el IMC y el índice de HOMA si presentaron diferencias significativas entre grupos, debido a que el índice de HOMA se utilizó como un parámetro para categorizar a las pacientes en cada uno de los diferentes grupos y el IMC al estar relacionado directamente con la presencia de RI.

Es importante destacar que la edad media de las pacientes fue de 36.35 años y los niveles basales de FSH 9.99 mIU/ml, ambos parámetros relacionados con una disminución en las tasas de éxito en TRA (22, 23).

Respecto a la proporción de los factores específicos de infertilidad, siendo el factor ovárico el más frecuente en nuestra población con un 65.82%, seguido del factor tubárico y masculino con 51.89 y 50.63% respectivamente, estos datos están en línea con lo reportado previamente en la literatura, considerando la edad media de nuestra población (24).

El 15.18% de nuestra población se reportó como fumadora y el 25.31% como bebedora frecuente, proporción que está acorde o incluso ligeramente por debajo de lo publicado en estudios anteriores. Es importante tomar en cuenta que la presencia de estos factores se ha asociado a resultados reproductivos adversos, con tasa de recién nacido vivo (RNV) menores de hasta un 28% y tasas de aborto espontáneo más elevadas de hasta un 21% (25).

En las características de los ciclos de FIV/ ICSI no se encontraron diferencias significativas entre los 3 grupos para la duración total de la EOC y la dosis total de gonadotropinas, lo que contrasta con estudios previos que habían reportado un aumento en la dosis requerida y mayor número de días en las pacientes con obesidad y RI (5, 26-30). A pesar de que el grupo A sí mostró la mayor duración (9.53 días) y la mayor dosis de gonadotropinas (2,469.10 UI) utilizada durante la EOC en comparación con el grupo B y C, esta diferencia no alcanzó significancia estadística.

En una revisión sistemática (RS) en 2007, Maheshwari et al. reportaron que las mujeres con un IMC >25 kg/m² requerían una mayor dosis de gonadotropinas

durante la EOC (26), lo que fue confirmado en estudios posteriores, con la diferencia de que algunos autores establecieron el punto de corte en IMC >30 kg/m² (28). En estudios recientes se ha demostrado que la presencia de RI determinada por un aumento en el índice de HOMA se asocia a un impacto negativo en la sensibilidad ovárica, lo que se traduce en una mayor dosis de gonadotropina necesaria, además esta relación es más fuerte en mujeres que tienen obesidad y SOP (29, 30).

En el 94.94% de los ciclos se utilizó el protocolo con antagonista de GnRH y el “trigger” más utilizado fue el de hCG (ovidrel) con un 66.68%, sin embargo, es importante remarcar que existieron ciertas diferencias, reportándose una mayor proporción de “doble disparo” en el grupo B, aunque sin alcanzar significancia estadística y una mayor proporción de trigger con hCG aislada en el grupo A en donde se observa una tendencia, pero no alcanza significancia estadística. Existe evidencia controversial respecto al uso del dual trigger, algunos estudios reportan un mayor número de ovocitos recuperados, ovocitos maduros, embriones de buena calidad y mejores resultados reproductivos en ciclos de TRA en comparación con hCG o GnRHa de manera aislada, sin embargo, otros estudios reportan resultados comparables (31-33), incluso en mujeres pobre respondedoras no está claro el beneficio. En un ensayo clínico controlado realizado en 2023 por Müge Keskin, et al. se reportó que el número de ovocitos maduros MII y el número de embriones de buena calidad fueron comparables en pobres respondedoras (POSEIDON grupos 3 y 4) al comparar hCG vs dual trigger, e incluso la tasa de recién nacido vivo (RNV) por TE fue mayor en el grupo de hCG (34).

No se observaron diferencias significativas al comparar entre grupos el número de ovocitos recuperados (A= 9.58, B= 9.74 y C= 10.06), en el número de ovocitos MII (A= 8.5, B= 7.88 y C= 8.73), la tasa de fertilización (A= 71.60%, B= 80.11% y C= 76.85%), el número de embriones en D3 (A= 4.70, B= 5.81 y C= 6.06) y el número de embriones de óptima calidad en D3 (A= 1.79, B= 2.37 y C= 2.46), sin embargo, se pudo observar una tendencia a una disminución en el grupo A respecto a la tasa de fertilización, en el número de embriones totales en D3 y en el número de embriones de óptima calidad en D3.

En contraste con el presente estudio, diversos autores han informado tasas de recuperación de ovocitos totales y número de ovocitos MII menores en mujeres con sobrepeso y obesidad, aunque no parece influir en el desarrollo embrionario (27, 35). En una revisión sistemática (RA) y metaanálisis (MA) publicada en agosto de 2024 por Feng Li, et al. que incluyó 12 estudios y 6,137 mujeres sometidas a ciclos de FIV/ ICSI reportó que la presencia de RI no se asociaba al número de ovocitos recuperados, tasa de fertilización y tasa de RNV, sin embargo, se asociaba de manera significativa al número de ovocitos MII y al número total de embriones, con una disminución de la tasa de embarazo clínico (OR 0.77) y un aumento en la tasa de aborto espontáneo (1.11), cabe recalcar que en este estudio se incluyeron únicamente pacientes con diagnósticos de SOP (36).

El 80% de las transferencias fueron en fresco y con embriones en etapa de división (D3), lo cual puede ser el reflejo de nuestra población (una proporción significativa de mujeres de edad avanzada). La evidencia reciente sugiere un aumento en la tasa de RNV con el uso de TEC electiva en comparación de TEF,

sin embargo, la tasa acumulativa de RNV es comparable entre ambos métodos (37).

No se encontraron diferencias significativas entre grupos en la mayoría de las variables medidas en el perfil hormonal, tanto en el día del inicio del ciclo como en el día de la recuperación de los ovocitos. El E2 basal se reportó significativamente diferente entre grupos, sin embargo, en los tres grupos se conserva un nivel basal <60 pg/ml que es el rango sugerido para el inicio de la EOC. La testosterona libre en el día de la recuperación de ovocitos también se reportó con diferencias estadísticas entre grupos, siendo mayor en el grupo A en comparación con los grupos B y C, sin embargo, al analizar las diferencias entre grupos respecto al cambio en la medición basal vs la medición el día de la recuperación de ovocitos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables.

En el grupo A se observó un aumento en los valores del índice de HOMA el día de la recuperación de ovocitos vs el día del inicio del ciclo (6.30 vs 11.23) lo que sugiere un empeoramiento metabólico posterior a la EOC a pesar de no alcanzar significancia estadística, este hecho ya se ha reportado en estudios anteriores que informan que el tratamiento hormonal de la EOC en mujeres con RI a puede empeorar su control, incluso alterar el perfil lipídico de la paciente (38).

En el presente estudio las tasas de cancelación secundario a baja respuesta ovárica fueron del 14.28% para el grupo A, 12.90% para el grupo B y 25% para el grupo C, sin observarse una diferencia estadísticamente significativa, por lo que se puede interpretar que la presencia de AN o RI no influyen en la tasa de cancelación del ciclo, tal como lo reportó Herye Dechaud, et al. en 2006 (28).

La tasa de embarazo por ciclo fue significativamente menor en el grupo A (10.71%) vs el grupo B (38.70%) y el grupo C (20.0%), al igual que la tasa de embarazo clínico por ciclo que presentó sus valores máximos en el grupo B (25.80%), seguido del grupo C (20.0%) y, por último, el grupo A (7.14%), mientras que la tasa de aborto espontáneo fue significativamente mayor en el grupo A (100%) vs el grupo B (12.5%) y en el grupo C (0.0%). Esto es comparable con diversos estudios reportados anteriormente que establecen que las mujeres con sobrepeso y obesidad o con RI se asocian a resultados reproductivos adversos, con una disminución en la tasa de embarazo, embarazo clínico, embarazo en curso y RNV, y un aumento en la tasa de aborto espontáneo (26, 29, 39-41), además los resultados reproductivos empeoran a medida que existe una mayor severidad de la obesidad o de las alteraciones metabólicas presentes (42).

El modelo de regresión logística múltiple reportó que la AN es un factor predictivo de embarazo y embarazo clínico, en un modelo ajustado para edad, paridad y niveles de FSH, se reportó un OR de 0.158 para embarazo y un OR de 0.048 para embarazo clínico, con un valor de p estadísticamente significativo, por lo que podemos concluir que la presencia de AN es un factor de riesgo independiente para una disminución en la tasa de embarazo y tasa de embarazo clínico. De igual forma el modelo de regresión logística múltiple reportó que la RI es un factor predictivo de embarazo y embarazo clínico, en un modelo ajustado para edad, paridad y niveles de FSH, se reportó un OR de 0.146 para embarazo y un OR de 0.173 para embarazo clínico, con un valor de p estadísticamente significativo, por lo que podemos concluir que la presencia de RI también es un factor de riesgo independiente para una disminución en la tasa de embarazo y

tasa de embarazo clínico. Es importante remarcar que cuando se ajustó el modelo para IMC se perdió la significancia del modelo para ambas variables en el caso de AN y se perdió la significancia del modelo para la tasa de embarazo clínico en el caso de RI, aunque se conservó la significancia predictiva para embarazo con un OR de 0.219. Sabemos que existe una relación directa entre la obesidad y la presencia tanto de RI como de AN, por lo que ajustar el modelo de regresión logística para IMC podría no ser adecuado ya que hay colinealidad entre las variables.

Como parte de las limitaciones es importante mencionar que no fue posible determinar la prevalencia general de AN y RI en mujeres con infertilidad que acuden en busca de TRA, al establecer como criterio de exclusión a todas las pacientes con el diagnóstico previo de DM, RI o algún trastorno metabólico asociado no pudimos recabar esa información. También reconocemos que el seguimiento hasta las 12 semanas de gestación puede no ser el más adecuado para estas pacientes, ya que las mujeres con sobrepeso u obesidad tienen un mayor riesgo de complicaciones perinatales asociadas, además de que existen estudios que demuestran que las mujeres con RI sometidas a ciclos de FIV/ ICSI pueden presentar abortos tardíos posteriores a las 12 semanas de gestación (42,43).

Además de reconocer que el índice de HOMA no es la única medida para detectar la resistencia a la insulina, por lo que en futuros estudios podría ser necesario contemplar estas otras alternativas para respaldar nuestros hallazgos.

En base a nuestros resultados es justificable la búsqueda intencionada de AN y RI de manera rutinaria en las mujeres con infertilidad que acuden a centros de

reproducción, sin embargo, sería importante evaluar si la optimización del estado metabólico previo al tratamiento de fertilidad aumenta las tasas de éxito de las TRA y tienen un impacto positivo en los resultados reproductivos de estas pacientes.

Capítulo IX

ANEXOS

ID Protocolo

ID Muestra

Nombre del paciente: _____ Edad: _____

SOMATOMETRIA

- Peso. | Talla. | IMC
- TA

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS

- Antecedentes médicos:
- Antecedentes quirúrgicos:
- Medicamentos:

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLOGICOS

- Tabaquismo Alcoholismo Drogas
- En caso de ser positivo especificar cantidad y frecuencia de consumo:

ANTECEDENTES GINECOBSTETRICOS

- Menarca | Ritmo | Dismenorrea | FUM
- Gestas Partos Cesáreas Abortos

ACANTOSIS NIGRICANS

- Cuello Axila. Codos Nudillos

DIAGNOSTICO

REGISTRO DE LABORATORIO

TOMA DE MUESTRA

Fecha | Día del ciclo |

PROTOCOLO EOC

Fecha de inicio |
Medicamento (Dosis) |
inductor de la maduración final de
ovocitos (dosis) |

ESTUDIO BASAL PERFIL HORMONAL

FSH | LH | Estradiol |
T. Total | T libre |

REGISTRO QUIRÚRGICO DE ASPIRACIÓN

Fecha |
Ovocitos recuperados |
OD | OI |

PERFIL HORMONAL DÍA DE ASPIRACIÓN FOLICULAR

FSH | LH | Estradiol |
T. Total | T libre |

REGISTRO LABORATORIO DE FIV

Ovocitos inseminados |
Fertilizaciones normales |
Cigotos divididos |
D2 |
D3 |
D5 |

TRANSFERENCIA DE EMBRIONES

Fecha |
Calidad (Número de embriones
transferidos)



UANL.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS PARA FUTUROS ESTUDIOS.

Título del Estudio	"Impacto de la presencia de acantosis nigricans en los resultados reproductivos de pacientes tratadas mediante TRA (FIV/ ICSI)"
Nombre del Investigador Principal	Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Servicio / Departamento	Biología de la Reproducción Humana
Teléfono de Contacto	844-122-9376
Persona de Contacto	Eleazar Isaías Pérez Velázquez
Versión de Documento	V. 2.0
Fecha de Documento	Enero 2022

Usted ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. El presente documento tiene la finalidad de solicitar su consentimiento por escrito para el almacenamiento de sus muestras de sangre, las cuales se podrán utilizar para futuros estudios de investigación relacionados con el presente estudio. Este documento 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 ALMACENAMIENTO DE MUESTRAS PARA FUTUROS ESTUDIOS?

El propósito del almacenamiento de muestras, es la posibilidad de realizar investigaciones futuras en el estudio de trastornos metabólicos relacionados con problemas de infertilidad que pudieran brindar un conocimiento más amplio en relación a esta posible asociación, con un enfoque a optimizar los recursos implementados para de esta forma brindar un tratamiento con mayores posibilidades de éxito.

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

Se estima que la duración del estudio será de 1 año, y el Investigador espera incluir 74 sujetos de estudio.

3.- ¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE ME REALIZARÁN?

El procedimiento realizado será el siguiente:

Se le tomará una muestra de 3-5 ml (1/2 – 1 cucharada) de sangre venosa a partir de una vena periférica (brazo no dominante) la cuál será tomada y procesada por personal altamente capacitado perteneciente al Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Posteriormente esta muestra será criopreservada (proceso en el cual las células o tejidos son congelados a muy bajas

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



Departamento de Ginecología y Obstetricia

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460
Monterrey, Nuevo León, México, Aparto Postal 1-4469
Tel. directo (81) 8346 3443, Conm. 81 8389 11 11 Ext. 3157 y 3206, Tel. Fax: 81234538

Formato de Consentimiento Informado V. 2.0
Enero 2022



UANL.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

temperaturas, generalmente entre -80 °C y -196 °C) y almacenadas en laboratorio de Endocrinología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" hasta por 5 años.

4.- ¿QUÉ VA A SUCEDER SI USTED DECIDE CONSENTIR EL ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE SANGRE?

Autorizar el almacenamiento de sus muestras de sangre para futuras investigaciones no le generará un costo a Usted. Sus muestras serán utilizadas sólo para esta investigación o futuras investigaciones relacionadas y no se comercializarán ni serán usadas para crear líneas celulares inmortales bajo ninguna circunstancia genéticas (búsqueda ADN). La investigación que se realice con ellas puede llevar al desarrollo de nuevos productos o medicamentos en un futuro. Usted no recibirá ninguna compensación ahora o en el futuro por el uso de estas muestras. Las muestras serán almacenadas en laboratorio de Endocrinología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" hasta por 5 años. Una vez transcurrido este tiempo, las muestras serán desechadas. Si antes de este periodo usted decide que ya no se almacenen sus muestras de sangre, tendrá que solicitarlo al investigador principal o coordinador del estudio para que sus muestras sean desechadas.

5.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgos de la toma y almacenamiento de las muestras incluyen:

Al realizar la toma de muestra de 3-5 ml de sangre venosa a partir de una vena de alguno de sus brazos solo sentirá un poco de molestia o dolor leve en el sitio de la punción, así como la posible aparición de una equimosis (moretón, cardenal) en el mismo sitio. Todos estos procedimientos serán realizados por personal altamente capacitado.

Todas las muestras serán identificables solo por el personal del estudio responsable.

6.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA USTED O PARA OTROS EL PERMITIR EL ALMACENAMIENTO DE LAS MUESTRAS DE SANGRE?

El permitir que se almacenen sus muestras de sangre para futuras investigaciones, permitirá el desarrollo de estudios relacionados con el presente estudio sin la necesidad de reclutar nuevos participantes, ayudando a hacer nuevos estudios más factibles, menos costosos y más rápidos, beneficiando la generación de nuevo conocimiento.

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

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación. En caso de que patente no regalías no beneficio económico

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



COMITÉ DE INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460
Monterrey, Nuevo León, México, Aparto Postal 1-4469
Tel. directo (81) 8346 3443, Conm. 81 8389 11 11 Ext. 3157 y 3206, Tel. Fax: 81234538

Formato de Consentimiento Informado V. 2.0
Enero 2022



UANL.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

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

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

Si decide participar en este estudio, 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.

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

Si Usted sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección y debe informárselo inmediatamente al médico del estudio.

Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión / enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

11.- ¿PUEDE NEGAR SU PERMISO PARA EL USO Y ALMACENAMIENTO DE SUS MUESTRAS SANGUÍNEAS EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

Su participación es estrictamente voluntaria. Si desea negar su autorización para el uso y almacenamiento de sus muestras sanguíneas, 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.

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, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

12.- ¿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.



COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



Departamento de Ginecología y Obstetricia

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460
Monterrey, Nuevo León, México, Aparto Postal 1-4469

Tel. directo (81) 8346 3443, Conm. 81 8389 11 11 Ext. 3157 y 3206, Tel. Fax: 81234538

Formato de Consentimiento Informado V. 2.0
Enero 2022



UANL.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

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 con 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.

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.

18.- 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 con relación a 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



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460
Monterrey, Nuevo León, México, Aparto Postal 1-4469
Tel. directo (81) 8346 3443, Conn. 81 8389 11 11 Ext. 3157 y 3206, Tel. 4 Fax: 81234538

Formato de Consentimiento Informado V. 2.0
Enero 2022



UANL.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

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 mis materiales biológicos (muestra de sangre de 3-5 ml) recolectados puedan usarse para los fines que convengan a este estudio.
- 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.

Nombre del Sujeto de Investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Departamento de Ginecología y Obstetricia

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460
Monterrey, Nuevo León, México, Aparto Postal 1-4469

Tel. directo (81) 8346 3443, Conm. 81 8389 11 11 Ext. 3157 y 3206, Tel. Fax: 81234538

Formato de Consentimiento Informado V. 2.0
Enero 2022



UANL.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

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



COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN



Departamento de Ginecología y Obstetricia

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460
Monterrey, Nuevo León, México, Aparto Postal 1-4469

Tel. directo (81) 8346 3443, Conm. 81 8389 11 11 Ext. 3157 y 3206, Tel. Fax: 81234538

Formato de Consentimiento Informado V. 2.0
Enero 2022

Capítulo X

CONCLUSIÓN

La prevalencia de AN y RI en pacientes candidatas a TRA que desconocían el diagnóstico previo se reportó en 35.4% y 60.7% respectivamente, ambas variables se asociaron de manera significativa e independiente con un impacto negativo en los resultados reproductivos.

En base a nuestros resultados la presencia de AN o de RI no interfieren en la duración total de la EOC, en la dosis total de las gonadotropinas utilizadas, en el número de ovocitos recuperados, en el número de ovocitos maduros, en el número de embriones totales en D3, en el número de embriones de óptima calidad en D3 y en la tasa de cancelación del ciclo por baja respuesta ovárica.

La presencia de AN y de RI se asocian a una disminución en la tasa de embarazo (OR 0.158 y 0.146 respectivamente) y en la tasa de embarazo clínico (OR 0.048 y de 0.173 respectivamente). También se encontró un aumento significativo en la tasa de aborto espontáneo en las pacientes que presentaban AN y RI.

Se debe realizar una búsqueda intencionada y dirigida a la identificación de estos factores de riesgo en todas las pacientes con diagnóstico de infertilidad candidatas a TRA previo al tratamiento, con el fin de optimizar las tasas de éxito y prevenir complicaciones futuras graves a la salud de la paciente.

Capítulo XI

BIBLIOGRAFÍAS

1. Zegers-Hochschild Fernando, et al. The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Fertility and Sterility*, Vol. 108, No. 3, Septiembre, 2017.
2. American Society for Reproductive Medicine. Definition of infertility: a committee opinion Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertility and Sterility*, 2023.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicina. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, Vol. 116, No. 5, 2021.
4. Darcy E. Broughton, M.D. and Kelle H. Moley, M.D. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and Sterility*, Vol. 107, No. 4, 2017.
5. Silvestris E, Lovero D and Palmirotta R. Nutrition and Female Fertility: An interdependent Correlation. *Frontiers in Endocrinology*, 10:346, 2019.
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicina. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertility and Sterility*, Vol. 116, No. 5, 2021.
7. Sermondade N, et al. Female Obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, pp. 1-13, 2019.

8. Hanson B, et al. Female Infertility, Infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 34:167-177, 2016.
9. Young Park S, Gautier J, Chon S. Assessment of Insulin Secretion and Insulin Resistance in Human. *Diabetes and Metabolism journal*, 45:641-654, 2021.
10. Silvestris E, et al. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16:22, 2018.
11. Talmor A, Dunphy B. Female Obesity and Infertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 1-9, 2014.
12. Nermeen S, Abdel F and Darwish, Y. Is there a role for insulin resistance in nonobese patients with idiopathic hirsutism? *British Journal of Dermatology*, pp1011-1015, 2009.
13. Cadagan D, Khan R, Amer S. Thecal cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome. *Reproductive Biology*, pp 53-60, 2016.
14. Lainez N and Coss D. Obesity, Neuroinflammation, and Reproductive Function. *Endocrinology*, 160 (11): 2719-2736, 2019.
15. Radu A, et al. Acanthosis Nigricans: Pointer of Endocrine Entities. *Diagnostics*, 12, 2519, 2022.
16. Hermanns-Le T, Scheen A and Piérard G. Acanthosis Nigricans Associated with Insulin Resistance Pathophysiology and Management. *American Journal of Clinical Dermatology*, 5(3): 199-203, 2004.
17. Krane J, et al. Synergistic Effects of Epidermal Growth Factor (EGF) and Insulin-Like Growth Factor I/ Somatomedin C (IGF-1) on Keratinocyte

- Proliferation May Be Mediated by IGF-1 Trans modulation of the EGF Receptor. *The Journal of Investigative Dermatology*, Vol. 96, No. 4, 1991.
18. Guran T, et al. Significance of acanthosis nigricans in childhood obesity. *Journal of Pediatrics and Child Health*, 44:338-341, 2008.
 19. Tremel Barbato M, et al. Association of acanthosis nigricans and skin tags with insulin resistance. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 87(1): 97-104, 2012.
 20. Zhang D, et al. Effect of hyperinsulinaemia and insulin resistance on endocrine, metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome undergoing ovulation induction. *Clinical Endocrinology*, 00:1-9, 2019.
 21. Joseph A, et al. Prevalence and Significance of Acanthosis Nigricans in an Adult Obese Population. *Archives of Dermatology*, Vol. 128, 1992.
 22. Buratini J, et al. The putative roles of FSH and AMH in the regulation of oocyte developmental competence: from fertility prognosis to mechanisms underlying age-related subfertility. *Human Reproduction Update*, Vol. 28, No. 2, pp. 232-254, 2022.
 23. Buratini J, et al. Maternal age affects the relationship of basal FSH and AMH levels with post-ICSI/IVF live birth. *Reproductive BioMedicine Online*, 2020.
 24. Carson S, MD and Kallen A. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*, 326(1): 65-76, 2021.
 25. Hornstein MD. Lifestyle and IVF Outcomes. *Reproductive Sciences*, 1-4, 2016.

26. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology: a systematic review. *Human Reproduction Update*, Vol. 13, No. 5, pp. 433-444, 2007.
27. Deirdre L, et al. Does obesity really matter? The impact of BMI on embryo quality and pregnancy outcomes after IVF in women aged ≤ 38 years. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 52: 270-276, 2012.
28. Dechaud H, et al. Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Vol. 127, pp. 88-93, 2006.
29. Luo Z, et al. Impact of Insulin Resistance on Ovarian Sensitivity and Pregnancy Outcomes in Patients with Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF. *Journal of Clinical Medicine*, Vol. 12, 818, 2023.
30. Li Y, et al. Association of HOMA-IR with Ovarian Sensitivity Index in Women Undergoing IVF/ICSI: A Retrospective Cohort Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, Vol.16, pp. 309–320, 2023.
31. Haas J, et al. GnRH agonist and hCG (dual trigger) versus hCG trigger for final follicular maturation: a double-blinded, randomized controlled study. *Human Reproduction*, pp. 1-7, 2020.
32. Zhou C, et al. Ovulation triggering with hCG alone, GnRH agonist alone or in combination? A randomized controlled trial in advanced-age women undergoing IVF/ICSI cycles. *Human Reproduction*, Vol. 37, No. 8, pp. 1795-1805, 2022.

33. Hsia L, et al. Dual trigger improves the pregnancy rate in fresh in vitro fertilization (IVF) cycles compared with the human chorionic gonadotropin (hCG) trigger: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 40, pp. 2063–2077, 2023.
34. Keskin M, et al. Cycle outcomes of dual trigger (GnRH agonist + hCG) versus human chorionic gonadotropin trigger alone in POSEDION group 3–4 poor responders and normo-responders: A prospective randomized study. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, Vol. 52, 2023.
35. Zhang J, et al. Obesity adversely impacts the number and maturity of oocytes in conventional IVF not in minimal stimulation IVF. *Gynecological Endocrinology*, early online: 1-5, 2015.
36. Feng Li A, et al. Impact of insulin resistance on IVF/ICSI outcomes in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology*, Vol. 299, pp. 54–61, 2024.
37. Roque M, et al. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Human Reproduction Update*, Vol. 25, No. 1, pp. 2-14, 2019.
38. Coussa A, Hasan H, Barber T. Effects of IVF therapies on metabolic, endocrine and inflammatory status in IVF-conceived pregnancy. *Clinical Endocrinology*, Vol. 93, pp. 705-712, 2020.
39. Rittenberg V, et al. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, Vol. 23, pp. 421– 439, 2011.

40. Tang K, et al. A non-linear dose-response relation of female body mass index and in vitro fertilization outcomes. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, Vol. 38, pp. 931–939, 2021.
41. Song H, et al. HOMA-IR for predicting clinical pregnancy rate during IVF. *Gynecological Endocrinology*, pp. 1-6, 2021.
42. Kluge L, et al. The association between body mass index and live birth and maternal and perinatal outcomes after in-vitro fertilization: a national cohort study. *Frontiers in Endocrinology*, Vol. 14:1239702, 2023.
43. Yang T, et al. Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance Is Associated with Late Miscarriage in Non-Dyslipidemic Women Undergoing Fresh IVF/ICSI. *Frontiers in Endocrinology*, Vol. 13: 880518, 2022.

Capítulo XII

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Miguel Angel González Jasso

Candidato para el grado de subespecialista en

Biología de la Reproducción Humana

Tesis: Impacto de la presencia de acantosis nigricans en los resultados reproductivos de pacientes tratadas mediante TRA (FIV/ ICSI)
Campo de estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Nacido en la ciudad de San Luis Potosí, San Luis Potosí, el 22 de marzo de

1993, hijo de Yolanda Jasso Pineda y Miguel Angel González Franco

Educación: En Agosto de 2011 inició la Licenciatura de Médico Cirujano y Partero en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí finalizando en julio del 2018.

Especialidad: En Marzo de 2019 inició la especialidad en Ginecología y Obstetricia en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” finalizando en febrero de 2023

En marzo del 2023 inició la subespecialidad en Biología de la Reproducción Humana en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.