

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO
HOSPITAL STAR MÉDICA CHIHUAHUA
CENTRO DE FERTILIDAD GESTARE STAR MÉDICA

“IMPACTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN LA RECOLECCIÓN Y CALIDAD OVULAR EN PACIENTES SOMETIDAS A TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN GESTARE STAR MÉDICA CHIHUAHUA DURANTE EL PERÍODO DE MARZO 2020 A MARZO 2021”



POR:

PERLA SUGEY GONZÁLEZ LUNA

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO:
ESPECIALIDAD EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

DIRECTOR DE TESIS

DR. JAIME ARTURO ESCÁRCEGA PRECIADO

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

Chihuahua, Chihuahua. México

Septiembre 2022

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
CENTRO DE FERTILIDAD STAR MÉDICA CHIHUAHUA

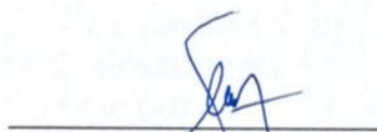
“IMPACTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN LA RECOLECCIÓN Y CALIDAD OVULAR EN PACIENTES SOMETIDAS A TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN GESTARE STAR MÉDICA CHIHUAHUA DURANTE EL PERÍODO DE MARZO 2020 A MARZO 2021.”

Tesis para obtener el título de Especialidad en Biología de la Reproducción Humana

INVESTIGADOR RESPONSABLE DRA PERLA SUGEY GONZÁLEZ LUNA

Dr. Said Alejandro De la Cruz Rey

Secretaría de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua



Dr. Gerardo Velo Méndez

Director Médico de Hospital Star Médica Chihuahua



Dr. Edmundo Berúmen Nafarrate

Subdirector de Enseñanza Médica e Investigación
Jefe del Departamento de Enseñanza Hospital Star Médica Chihuahua



Dr. Jaime Arturo Escárcega Preciado

Jefe del Servicio de Biología de la Reproducción Humana
Médico titular de Biología de la Reproducción Humana
Centro de Fertilidad Gestare Star Médica Chihuahua



“Impacto de la suplementación con Vitamina D en la recolección y calidad ovular en pacientes sometias a técnicas de reproducción asistida en Gestare Hospital Star Médica de Chihuahua durante el periodo de Marzo 2020 a Marzo 2021”

Dra González P¹, Dr Escárcega E.²

¹ Médico Residente de Biología de la Reproducción Humana del Centro de Fertilidad Gestare, Hospital Star Médica Chihuahua. Universidad Autónoma de Chihuahua.

² Profesor titular de la Especialidad de Biología de la Reproducción Humana de la Universidad Autónoma de Chihuahua, Jefe y Médico adscrito del Servicio de Biología de la Reproducción Humana en el Centro de Fertilidad Gestare, Hospital Star Médica Chihuahua.

En 2020-2021 en Gestare Star Médica Chihuahua, se suplementaron a pacientes de reproducción asistida con Vitamina D, para valorar si había mejores resultados en la calidad ovular. Recientemente se ha relacionado los niveles de Vitamina D con su posible influencia y beneficio con la fertilidad. Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo, valorando sus resultados comparados si fueron suplementadas o no con Vitamina D.

Se estudiaron a 266 pacientes con una edad promedio de 35+4 años, 125 se suplementaron con Vitamina D y 141 no. Del grupo que se suplementó se obtuvo una media de 13.94 (DE 11.34) de óvulos capturados con una *p* .179, de los cuales los óvulos maduros tuvieron una media de 10.7 (DE 8.58) y una *p* .371. En el caso del grupo que no tuvo suplementación se obtuvo un resultado de óvulos capturados con una media de 12.18 con una (DE 9.93) y una *p* .182, de los cuales los óvulos maduros tuvieron una media de 9.78 con un a (DE 8.21) y una *p* .372.

Aunque este estudio no ha encontrado diferencias significativas estadísticas en la calidad ovocitaria y dar o no la suplementación vitamina D, proporciona una base importante para futuras investigaciones en este campo. La mayoría de los pacientes se han suplementado protocolariamente y faltan estudios para evaluar los niveles séricos de vitamina D, al iniciar el tratamiento de fertilidad.

Palabras clave: influencia, óvulos maduros, beneficio, fertilidad

“Impact of vitamin D supplementation in ovular collection and quality in patients undergoing assisted reproduction techniques at Gestare star Médica Chihuahua during the period from March 2020 to March 2021”

In 2020-2021 at Gestare Star Médica Chihuahua, assisted reproduction patients were supplemented with Vitamin D, to assess whether there were better results in ovular quality. Recently, Vitamin D levels have been related to its possible influence and benefit on fertility. An observational, cross-sectional, retrospective study was carried out, evaluating their results compared to whether or not they were supplemented with Vitamin D.

266 patients with an average age of 35+4 years were studied, 125 were supplemented with Vitamin D and 141 were not. From the supplemented group, an average of 13.94 (SD 11.34) eggs were captured with a *p* .179, of which the mature eggs had an average of 10.7 (SD 8.58) and a *p* .371. In the case of the group that did not have supplementation, a result of captured eggs was obtained with a mean of 12.18 with a (SD 9.93) and a *p* .182, of which the mature eggs had a mean of 9.78 with a (SD 8.21) and a *p* .372.

Although this study has not found statistically significant differences in oocyte quality and whether or not to give vitamin D supplementation, it provides an important basis for future research in this field. The majority of patients have supplemented according to protocol and there is a lack of studies to evaluate serum levels of vitamin D when starting fertility treatment.

Keywords: influence, mature eggs, benefit, fertility

Chihuahua, Chih, a 03 ABRIL 2022

Perla Sughey González Luna

Médico Aspirante a la Especialidad de Biología de la Reproducción Humana

PRESENTE

Por medio de la presente, me permito informar y comunicarle a usted, que después de haber revisado el protocolo de Tesis: **“IMPACTO DE LA SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D EN LA RECOLECCIÓN Y CALIDAD OVULAR EN PACIENTES SOMETIDAS A TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA EN GESTARE STAR MÉDICA CHIHUAHUA DURANTE EL PERÍODO DE MARZO 2020 A MARZO 2021”** la cual cuenta con los requisitos necesarios para titulación, es **ACEPTADA**, por lo que autorizó sea desarrollada y se analicen las bases de datos de las pacientes del Centro de Reproducción de Gestare, Hospital Star Médica Chihuahua, siendo elaborada por la aspirante a la **Especialidad de Biología de la Reproducción Humana**, la **Dra. Perla Sughey González Luna**, en los reglamentos y plazos de Investigación del Centro de Reproducción y Hospital sede, así como de la institución educativa, Universidad Autónoma de Chihuahua.

Sin mas por el momento, agradezco la atención brindada y su cooperación.

ATENTAMENTE:

DR. JAIME ARTURO ESCÁRCEGA PRECIADO

Jefe del Servicio de Biología de la Reproducción Humana

Médico titular de Biología de la Reproducción Humana

Director de Tesis



ÍNDICE

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	2
VITAMINA D	3
COMPOSICIÓN QUÍMICA	4
FISIOLOGÍA Y SÍNTESIS	5
EXPRESION DEL RECEPTOR DE VITAMINA D (VDR) Y ÓRGANOS SEXUALES REPRODUCTIVOS	7
NIVELES DE VITAMINA D	8
DEFICIENCIA DE VITAMINA D	8
SUPLEMENTACIÓN.....	10
Efectos de la Vitamina D en organos reproductivos	11
FOLICULOGENESIS	16
VITAMINA D Y EMBARAZO.....	18
TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD Y TÉCNICAS.....	18
IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
JUSTIFICACIÓN	21
HIPÓTESIS	22
HIPÓTESIS NULA	22
HIPÓTESIS ALTERNATIVA	22
OBJETIVO GENERAL	22
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
MATERIAL Y MÉTODOS	23
UNIVERSO Y MUESTRA	24
CRITERIOS DE SELECCIÓN	24
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	24
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	25
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	25
TAMAÑO MINIMO DE LA MUESTRA (CRÍTERIOS)	26
VARIABLES	26
Variable dependiente	26
VARIABLES INDEPENDIENTES	27
TERCERAS VARIABLES	28



RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	29
RECURSOS	30
Humanos	30
Físicos	30
Financieros	30
CONSIDERACIONES ÉTICAS	31
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	33
RESULTADOS	34
DISCUSIÓN	41
CONCLUSIÓN	43
RECOMENDACIONES	44
BIBLIOGRAFÍA	45
Anexo. Carta de Solicitud de Acceso a la Información	50



INTRODUCCIÓN

La reproducción asistida ha revolucionado el campo de la medicina reproductiva brindando esperanza a las parejas que enfrentan dificultades para concebir de forma espontánea. En este contexto, la calidad de los óvulos tiene un papel fundamental en el éxito de los tratamientos de la fertilidad asistida de alta complejidad. La vitamina D, es conocida por sus múltiples funciones en el organismo, más recientemente ha despertado un creciente interés por su posible influencia en la mejora de la calidad ovocitaria.

El presente protocolo de investigación se enmarca en la necesidad de explorar el impacto de la suplementación con vitamina D en la recolección y calidad de los óvulos en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida en el Hospital Star Medica de Chihuahua, y valorar el beneficio de una suplementación.

A través de un riguroso diseño metodológico y recopilación de datos con previa autorización de la institución, se busca identificar posibles asociaciones entre los niveles de la vitamina D y parámetros clave de la calidad ovocitaria. Los hallazgos de este estudio tienen el potencial para contribuir de manera significativa al conocimiento actual de medicina reproductiva y abrir nuevas perspectivas en el manejo de la infertilidad femenina y la optimización de los tratamientos de fertilidad.

Al comprender mejor como la vitamina D puede influir en la calidad de los óvulos, podemos mejorar las estrategias de tratamiento y ofrecer mejores opciones de atención a las parejas que buscan concebir.



MARCO TEÓRICO.

La infertilidad a lo largo de la historia de la humanidad ha representado un estigma social, y con frecuencia se le brinda el trato de un conflicto que afecta en múltiples aspectos a las mujeres que no logran tener hijos, con relación a los varones sin hijos, desde una perspectiva social, mental e incluso física. Se ha definido que la paternidad, más que demostrar un concepto biológico, es un concepto social, demostrando que incluso ante la falta de descendencia biológica, conllevaba a la ruptura del matrimonio y simbolizando una desgracia para las mujeres afectadas.¹

La reproducción es única en múltiples aspectos, y conlleva un rol muy importante en el proceso de la “inmortalidad” de la humanidad. La inhabilidad de poder procrear hijos se define como un fracaso personal, y con un hecho lamentable a nivel mundial. En sí, la infertilidad no genera un impacto directo en la vida de una persona, pero sí se define como un conflicto asolador en la vida de algunas personas, por el hecho de no cumplir el rol biológico de la paternidad, estableciendo un mayor riesgo en las mujeres a ser víctimas de violencia, divorcio, estigmatización social, estrés emocional, depresión, ansiedad y baja autoestima;^{1,2} a su vez, puede observarse un efecto económico negativo, cuando las familias implementan gastos directos para acceder al tratamiento de la infertilidad.²

Se define como infertilidad a la imposibilidad de lograr un embarazo posterior a 12 meses de relaciones sexuales sin el empleo de algún método de planificación familiar. Aproximadamente el 85% de las parejas infértiles tienen una causa identificable, mientras que en el 15% restante es definido como una “infertilidad inexplicable”. Las causas más comunes que se han identificado corresponden a la disfunción ovárica,



infertilidad por factor masculino y la enfermedad tubéutica. Hay ciertos factores externos, propios del estilo de vida de cada individuo, que pueden llegar a influir en la fertilidad, como el tabaquismo y la obesidad ³.

Otro factor que se ha asociado de manera indirecta con las tasas de éxito de fertilidad es la deficiencia de Vitamina D. La insuficiencia y deficiencia de vitamina D en mujeres con infertilidad, se ha demostrado ser más abundante que en la población general, sin embargo, aún no está muy claro por medio de qué mecanismos influye la vitamina D en la regulación de la función reproductiva, y es por eso que en este estudio se valorará la correlación dar o no dar suplemento de vitamina D, y las tasas de éxito de embarazo en la población atendida en Gestare, en el Hospital Star Médica Chihuahua.⁴

VITAMINA D

La vitamina D, anteriormente considerada principalmente como una molécula especializada en la regulación del metabolismo mineral, actualmente se considera una hormona esteroidea, con la función de mantener una homeostasis cálcica, por lo que tiene efectos en prácticamente todos los tejidos y células del cuerpo. Sin embargo, se ha encontrado el receptor de Vitamina D (VDR) en los tejidos reproductivos tanto de mujeres y hombres. Existe evidencia en estudios animales y en humanos, que orientan a que la vitamina D realiza un papel importante en la reproducción.⁷ Como resultado, la deficiencia de vitamina D ha comenzado a considerarse como una causa de varios trastornos, desde susceptibilidad a infecciones hasta enfermedades como el cáncer, la eclampsia y la diabetes.²⁴

Además de que se relaciona con resultados en tratamientos de fertilización In vitro (FIV) y patologías endocrinas como ovario poliquístico y endometriosis en mujeres y se



ha vinculado con alteraciones de la espermatogenesis, calidad espermatocitaria e hipogonadismo en hombres.⁷

COMPOSICIÓN QUÍMICA

La vitamina D está presente en casi todas las formas de vida, y se considera una de las hormonas más antiguas de la Tierra. Inicialmente, la vitamina D se describió como una vitamina porque se puede adquirir de la dieta, principalmente de pescado graso, aceite de pescado, productos lácteos y algunos hongos. Sin embargo, para los humanos, la principal y natural fuente de vitamina D es su producción fotoquímica a partir de 7-dehidrocolesterol (7-DHC). Este proceso es estimulado por la radiación ultravioleta tipo B (UVB) (280–320 nm) y tiene lugar en la capa basal de la epidermis de la piel. Independientemente de la fuente, la vitamina D requiere dos hidroxilaciones subsiguientes para lograr su plena actividad hormonal, ya que puede sintetizarse de manera endógena y su concentración no depende exclusivamente, de aportes nutricionales.²⁵ La producción dérmica es regulada y cuando hay exceso de exposición a rayos UVB se producen metabolitos inactivos que evitan la intoxicación.⁷

En primer lugar, la 25-hidroxilasa (CYP2R1) facilita la producción de la 25-hidroxitamina D₃ (25(OH)D₃) en los hepatocitos del hígado, que puede considerarse una pre-vitamina. Este es el metabolito principal de la vitamina D y su nivel en suero se utiliza ampliamente como indicador del estado de la vitamina D. La segunda hidroxilación tiene lugar en los túbulos proximales del riñón y requiere la actividad de la 1 α -hidroxilasa (CYP27B1). El producto final es una hormona completamente activa: 1,25(OH)₂D₃, calcitriol.²⁵



FISIOLOGÍA Y SÍNTESIS

Los efectos fisiológicos de la vitamina D son mediados por su forma biológicamente más activa, la vitamina D₃, conocida como 1,25-dihidroxitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃), que actúa como un ligando de alta afinidad para el factor de transcripción VDR (receptor de la vitamina D). A través de esta interacción, la vitamina D controla la transcripción de cientos de genes en tejidos y tipos celulares que expresan VDR.²⁶

Hoy en día, la deficiencia de vitamina D es la deficiencia nutricional más común a nivel mundial. Además de los efectos en el sistema esquelético, ahora se reconoce que la deficiencia de vitamina D está asociada con una mayor morbilidad y mortalidad. Actualmente, optimizar la concentración sérica de 25-hidroxi vitamina D con estrategias específicas se está convirtiendo en uno de los temas más interesantes de la nutrición de salud pública. No es posible que todos obtengan concentraciones séricas suficientes de vitamina D mediante una exposición efectiva a los rayos ultravioleta del sol o una ingesta dietética habitual. Los suplementos nutricionales y los alimentos fortificados son una forma disponible y rentable de proporcionar la cantidad recomendada de vitamina D. Aunque la suplementación de vitamina D se considera una buena y simple solución a corto plazo para el tratamiento de la deficiencia de vitamina D; sin embargo, parece que a nivel de población, la fortificación de alimentos, utilizando alimentos básicos, es el mejor método para aumentar el consumo de vitamina D y el tratamiento a largo plazo de la deficiencia de vitamina D.²⁷

El calcio es el principal mineral en el cuerpo. Está involucrado en una variedad de funciones estructurales y funcionales, pero el mantenimiento de la homeostasis del calcio es quizás la función más estudiada de la vitamina D.²⁸



Además del papel de la vitamina D en la mineralización ósea, el equilibrio de calcio y fosfato, y la salud esquelética, la evidencia sugiere una asociación entre la deficiencia de vitamina D y una amplia gama de enfermedades crónicas. Esto es de preocupación clínica debido a la sustancial prevalencia global de la deficiencia de vitamina D. La deficiencia de vitamina D se ha tratado tradicionalmente con vitamina D3 (colecalfiferol) o vitamina D2 (ergocalciferol). Calcifediol (25-hidroxivitamina D3) ha estado disponible más ampliamente recientemente.²⁹

Más allá del conocido papel clave de la vitamina D en la homeostasis del calcio y la salud ósea, se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D está asociada con una amplia variedad de enfermedades independientes, incluyendo varios tipos de cáncer, y con un aumento de la mortalidad general.³⁰

En la mayoría de las poblaciones, incluida la población alemana, la producción cutánea de vitamina D inducida por la radiación ultravioleta B (UVB) es la principal fuente para satisfacer las necesidades del cuerpo humano de vitamina D. Sin embargo, esto plantea un dilema porque la exposición solar o artificial a la radiación ultravioleta (UVR) se asocia con un riesgo de cáncer de piel.³⁰

Además de la producción de vitamina D inducida por UVB en la piel, en los seres humanos existen otras dos posibles fuentes de vitamina D: la dieta y los suplementos. Sin embargo, solo unos pocos alimentos naturales contienen cantidades sustanciales de vitamina D y, en la mayoría de las poblaciones, la fuente dietética de vitamina D no puede satisfacer las necesidades del cuerpo.³⁰

Hallazgos recientes han demostrado efectos biológicos del sistema endocrino de la vitamina D que no son mediados por la activación del receptor de la vitamina D (VDR)



mediante la unión con alta afinidad a su ligando correspondiente, el metabolito biológicamente activo de la vitamina D, 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)₂D). En contraste, muchos de estos nuevos efectos biológicos de los compuestos de vitamina D, incluida la regulación del reloj circadiano y muchas funciones metabólicas, son mediados por otros metabolitos de la vitamina D, como el 20-hidroxitamina D y el 20,23-dihidroxitamina D, e implican su unión al receptor de hidrocarburos aromáticos (AhR) y al receptor huérfano de retinoides (ROR).³⁰

EXPRESION DEL RECEPTOR DE VITAMINA D (VDR) Y ÓRGANOS SEXUALES REPRODUCTIVOS

El VDR se encuentra en tejidos reproductivos, además de tejido central y periférico, en mujeres y hombres. En el sistema nervioso central se encuentra en neuronas y células de la glía del hipotálamo, sustancia nigra e hipófisis.⁶

En el aparato reproductor masculino se halla en el epidídimo, túbulos seminíferos, en las células de Sertoli y Leydig, células germinales, espermatozoides, próstata y vesículas seminales.⁸ En mujeres, el VDR se encuentra en los ovarios, endometrio, células epiteliales de las salpinges y en el embarazo en la placenta.⁹ La placenta humana y las células endometriales expresan CYP27B1, gen que codifica para la enzima 1 α -hidroxilasa, sugiriendo una síntesis extrarrenal de 1,25(OH)₂D₁₀. En hombres, la enzima se halla en vesículas seminales, testículos y en los espermatozoides.¹¹



NIVELES DE VITAMINA D

Los niveles de Vitamina D en suero suelen reportarse en ng/mL, sin embargo existen laboratorios que puedan reportar sus resultados en nmol/L, lo que 1ng/mL equivale a 2.5 nmol/L.³⁴

Actualmente no existe un consenso de los niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D₃, sin embargo la mayoría de las asociaciones y sociedades coinciden. La Sociedad Endócrina de Norte América explica la deficiencia de vitamina D como la presencia de niveles séricos de 25(OH)D₃ de la siguiente manera: ^{20, 34}

- Deficiente (<20 ng/mL) niveles menores a 20ng/mL
- Insuficiente (20-29 ng/mL) niveles entre 20 y 29ng/mL
- Adecuado (>30 ng/mL) niveles mayores de 30ng/mL

Se realizarón revisiones sistematicas y metaanálisis de estudios previos con el objetivo de analizar los niveles de vitamina D para determinar si los niveles de vitamina afectan o favorecen los resultados de los tratamientos de fertilización invitro. Sin embargo, hay que resaltar que estos niveles estan determinados y dirigidos para las patologias óseas, por lo que los niveles ideales en fertilidad tanto femenina como masculina, no se han establecido.^{20, 25}

DEFICIENCIA DE VITAMINA D

Se estima que el 50% de la población mundial cursa con una insuficiencia de vitamina D. Siendo la población de edad adultos mayores con mayor afección, además de personas con obesidad, pacientes hospitaizados.¹²



El riesgo de deficiencia está aumentado en población con mayor cantidad de melanina y personas con vestimenta con cobertura excesiva de la piel.¹³

En México un 9.8% de la población adulta presenta deficiencia y un 23% insuficiencia. Además de que los niños mexicanos consumen sólo una cuarta parte de los requerimientos de Vitamina D recomendados por el Instituto de Medicina de Estados Unidos, lo que equivale a 400 unidades diarias.¹⁴

Sin embargo se ha observado una prevalencia en la deficiencia de Vitamina D de hasta un 80% en los pacientes de edad fértil.⁹ En México encontramos una deficiencia en pacientes de edad reproductiva en hasta un 41%.¹⁴. Las cuales pueden ser secundarias a:

- Disminución en la exposición a la luz solar
- Condiciones ambientales, donde las condiciones atmosféricas disminuyen la intensidad de la radiación UVB o contaminación.
- Vestimenta protectora al Sol, así como el uso de protección solar con sombreros y el uso de fotoprotectores artificiales.
- La pigmentación de la piel, personas con piel oscura, sintetizan menos la vitamina D.
- Obesidad, las personas con un IMC (índice de masa muscular) mayor de 30, incrementan el riesgo de deficiencia de vitamina D.
- Además de los factores antes mencionados como personas con poca exposición por encontrarse hospitalizados o vivir en un asilo o cursar con alguna enfermedad metabólica e incluso
- Uso de medicamentos que puedan condicionar deficiencia de Vitamina D como fenobarbital, carbamazepina, dexametasona, nifedipino, espironolactona, clotrimazol y rifampicina, ya que estos provocan la degradación de la vitamina D por las enzimas hepáticas p450.^{15,16}



SUPLEMENTACIÓN

Para determinar la dosis necesaria, es fundamental medir los niveles séricos de Vitamina D. Idealmente estos deberían de ser adquiridos mediante la ingesta de alimentos y la exposición a los rayos solares, sin embargo hay situaciones en donde este es insuficiente o existe alguna condición que dificulte la absorción de vitamina D, por lo que se sugiere la complementación con suplementos farmacológicos.

Existen diferentes presentaciones y diferentes dosis, que permiten su administración diaria o incluso semanal, quincenal o mensual en dosis equivalentes, lo que puede facilitar la adherencia al tratamiento.^{17,40}

En México existen diversas presentaciones y dosis, para así poder individualizar el tratamiento para cada paciente. El calcifediol posee una vida media más corta y es más potente que el colecalciferol, por lo que este se indica en pacientes con patologías que dificulten el metabolismo, como hepatopatías crónicas o enfermedades intestinales malabsortivas severas.⁴⁰ Fuera de estas condiciones está indicado el colecalciferol por su mayor evidencia y aprobación.¹⁸

La dosis y frecuencia dependerá proporcionalmente a la deficiencia. En niveles deficientes, la dosis recomendada serán 2000-5000 UI/día, o 50,000 UI/semana o 100,000 UI cada 15 a 30 días, hasta alcanzar los niveles óptimos, recomendando un seguimiento entre los 2 y 4 meses y una vez logrando los niveles adecuados, seguimiento cada 6 a 12 meses.¹⁹

La dosis de mantenimiento para niveles suficientes será de 800 a 2,000 UI/día o 100,000 UI cada 1 a 3 meses.^{19,21}



En un estudio donde se midieron los niveles de vitamina D y se suplementaron con colecalciferol, con seguimientos posteriores, se observó que de forma general, los niveles de 25-hidroxivitamina D3 aumentaron 2ng/mL (5.0nmol/L) por cada 100 UI/día.¹⁸

EFFECTOS DE LA VITAMINA D EN ORGANOS REPRODUCTIVOS

- **MUJERES**

La vitamina D estimula la esteroideogénesis ovárica e induce la producción de progesterona, estradiol y estrona. Existen investigaciones en animales que proponen que la vitamina D es fundamental para la producción de estrógenos tanto en hombres como en mujeres, regulando la concentración de calcio extracelular en rango normal y la expresión del gen de la aromatasa (CYP19A1).²² Además influye en la expresión de la hormona anti-mulleriana (AMH) presente en las células de la granulosa, importante para la selección folicular.²³

Hay evidencia de fluctuaciones de los niveles de AMH que se asocian a cambios directamente con los de vitamina D con una disminución del 18% durante la época invernal en contraste con el verano (P=0,01), y la suplementación con colecalciferol contribuye a valores estables de AMH a lo largo del año.²⁴

La 1,25(OH)₂D regula la expresión y secreción de la gonadotropina coriónica humana (HCG) y la hormona lactógeno placentaria (HPL), además de favorecer el transporte de calcio en la placenta y modular la expresión en las células endometriales del HOXA10, fundamental en el desarrollo uterino y endometrial y vital en el embarazo, logrando una receptividad uterina ideal para la implantación.^{31,32,33}



- **HOMBRES**

La vitamina D se ha visto involucrada en la regulación de genes testiculares que están relacionados con la fertilidad masculina.

ABCA1 se expresa en células de Sertoli, implicado en la homeostasis del colesterol, sustrato necesario para la esteroidogénesis en las células de Leydig. Selva et al. evidenciaron que en ratones con este gen, tuvieron una disminución de testosterona y por lo tanto un menor número de espermatozoides.³⁵

En el hombre, la vitamina D tiene efectos en el espermatozoides mediante el flujo de colesterol, fosforilación de proteínas, y de esta manera favoreciendo la capacitación y aumentando la supervivencia espermática por el aumento de calcio intracelular.³⁶ Asimismo disminuye los niveles de triglicéridos en el líquido espermático, estimulando la actividad de la lipasa y generando una fuente de energía necesaria para los procesos de maduración y capacitación espermática.³⁷

En un análisis realizado en ratas con diabetes sugiere que la vitamina D podría tener un efecto protector sobre el estrés oxidativo a nivel testicular.³⁸

VITAMINA D Y FERTILIDAD

Se ha constatado que la deficiencia de vitamina D está presente en mujeres de edad fértil.³⁹ Diferentes análisis reportan hasta un 98% de mujeres con niveles por debajo de 25ng/mL, y se ha relacionado a problemas que afectan la fertilidad como lo es el síndrome de ovario poliquístico y la endometriosis. Así como resultados fetales y maternos no favorables.³⁹



Se ha estudiado que en el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) la deficiencia de vitamina D está relacionada con la insulinoresistencia y el síndrome metabólico de la enfermedad. Por lo que la suplementación con la vitamina D ha mostrado mejoría en los ciclos menstruales, y en los parámetros metabólicos.^{41,42}

En el caso de la endometriosis se asocia a cambios en los mecanismos inmunológicos y respuestas inflamatorias, por lo que se sospecha que la vitamina D podría estar involucrada en la patogénesis. Existen estudios en ratones que describen que con la administración de colecalciferol sintético, se han reducido lesiones y disminuye la inflamación.⁴⁴

Múltiples factores, como factores infecciosos, ambientales, genéticos y dietéticos, podrían tener un papel en la causa de la infertilidad.⁴³ Los factores del estilo de vida como fumar, el consumo excesivo de alcohol y la obesidad pueden afectar la fertilidad. Además, la exposición a contaminantes y toxinas ambientales puede ser directamente tóxica para los gametos (óvulos y espermatozoides), lo que da como resultado una disminución en su número y una mala calidad.⁴³

En México las causas de alteraciones del factor endocrino-ovárico en orden de frecuencia son: hiperandrogenismo en 42.7%, disfunción hipotálamo-hipófisis en 31.2%, insulinoresistencia en 13.5% y síndrome de ovario poliquístico en 12.5%.⁴³

Existen estudios en animales que muestran que la deficiencia de vitamina D puede estar relacionado con los resultados en fertilidad.⁴⁵ Los ratones hembras knockout con 1 α -hidroxilasa presentan infertilidad, además de disminución de estrógenos y progesterona, con un incremento de la hormona foliculoestimulante (FSH) y de hormona luteinizante (LH), así como defectos en el desarrollo folicular y formación de cuerpo lúteo, de la misma



manera que desarrollaban hipoplasia uterina con disminución de la expresión ovárica de factores angiogénicos.⁴⁶

En este estudio, los ratones presentaron una reversión de la angiogénesis ovárica y de la disfunción del eje gonadal, al administrarles una dieta rica en calcio y fósforo, hasta normalizar los niveles, por lo que se deduce que la infertilidad no se debe a un efecto directo del déficit de vitamina D, pero sí a un efecto indirecto controlado por el calcio extracelular y el fósforo.⁴⁶ Hay más estudios evidencian que la vitamina D por sí sola es la causante de alteraciones en la capacidad reproductiva en las ratas con déficit de vitamina D, independientemente de los niveles de calcio.⁴⁷

Se observó que en las ratas hembras que fueron inseminadas por machos con deficiencia de vitamina D, los resultados positivos disminuyeron hasta un 73%, contra las que fueron inseminadas con machos con niveles óptimos de vitamina D.⁴⁸

El déficit de vitamina D de ratones machos se relaciona con disminución en el recuento espermático en el testículo y epidídimo, disfunción de las células de Sertoli, así como una reducción en el número de las células de Leydig y cambios degenerativos en el epitelio germinal.^{43,49}

Un estudio inicial mostró que las mujeres con niveles adecuados de vitamina D tenían una tasa de embarazo clínico y una proporción de (tasa de nacimientos vivos)/(tasa de embarazo en curso) más altas en comparación con aquellas con niveles deficientes o insuficientes de vitamina D. Sin embargo, un análisis de sensibilidad posterior no encontró diferencias significativas entre los grupos para la tasa de embarazo clínico y (tasa de nacimientos vivos)/(tasa de embarazos en curso). Por lo tanto se concluyó que los niveles séricos de vitamina D no parecen influir en los resultados de la



fertilización in vitro en términos de tasa de embarazos clínicos, tasa de nacimientos vivos/tasa de embarazos en curso.⁵⁰

En un análisis prospectivo donde se incluyeron 150 mujeres infértiles que se sometieron a IVF o ICSI en un estudio de cohorte prospectivo. Las participantes se dividieron en tres grupos según sus concentraciones de vitamina D en suero y líquido folicular (menos de 10 ng/ml, entre 10 y 30 ng/ml y más de 30 ng/ml), y se compararon las tasas de fertilización, división embrionaria y tasas de embarazo bioquímico y clínico entre los grupos. El análisis se realizó utilizando software estadístico Excel® y se aplicaron pruebas de Chi-cuadrado y coeficiente de correlación de Spearman. Se encontró una correlación significativa entre los niveles de vitamina D en suero y líquido folicular y las tasas de embarazo bioquímico ($P=0.008$) y clínico ($P=0.017$). Sin embargo, no se observó una asociación significativa entre los niveles de vitamina D y la calidad de los embriones ($P=0.125$) ni la tasa de fertilización ($P=0.082$).⁵¹

En un estudio efectuado en 84 mujeres infértiles sometidas a FIV, las que se encontraron concentraciones altas de 25(OH)D en el líquido folicular tuvieron mayor tasa de embarazo. Por lo que los autores refieren que la Vitamina D medida en líquido folicular puede ser un predictor independiente del éxito en FIV.⁵² Por otro lado un estudio de 101 pacientes que se les realizó ICSI (inyección intracitoplásmica de espermatozoides), con niveles superiores a 30ng/ml de vitamina D en el fluido folicular se apreció una disminución en la calidad embrionaria y menor tasa de embarazo contra la que cursan con niveles menores de vitamina D en el líquido folicular.⁵³

En un estudio llevado a cabo en China se compararon los niveles de hormonas reproductivas, los parámetros del semen y los resultados clínicos de las técnicas de



reproducción asistida entre el grupo deficiente en vitamina D (25OHD sérico ≤ 10 ng/mL), el grupo insuficiente (25OHD sérico 10-20 ng/mL) y el grupo suficiente (25OHD sérico ≥ 20 ng/mL). Los hombres en tratamientos de fertilidad, con niveles séricos más altos de vitamina D muestran mejores resultados en la morfología del espermatozoide, y los niveles séricos de vitamina D pueden contribuir al número total de espermatozoides en participantes con calidad de semen deteriorada, pero no muestran efectos en los resultados de las técnicas de reproducción asistida (44). En otro estudio de tipo transversal que tuvo lugar en China se encontró que entre las mujeres de dicho país, los niveles séricos más bajos de vitamina D están asociados con una menor tasa de fertilización en la fertilización in vitro. Sin embargo, el nivel de vitamina D no está asociado con la tasa de embarazo clínico y la tasa de nacimientos vivos después de la fertilización in vitro.⁵⁴

FOLICULOGENESIS

El desarrollo folicular requiere diferentes interacciones intra ováricas y endocrinas para poder desarrollar un recimiento adecuado y posteriormente la ovulación, dichos procesos tienen una influencia en la calidad ovocitaria.⁵⁵

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.^{55,56}

La fertilidad (embarazo clínicamente diagnosticado) por ciclo menstrual en mujeres jóvenes (edad media de 31 años) que planean un embarazo es baja (25-30 % en los dos primeros ciclos) con un alto porcentaje (31 %) de fertilidad subclínica (gonadotropina coriónica humana transitoria), hCG, y abortos espontáneos clínicos (tras un diagnóstico médico). La probabilidad máxima de concepción las relaciones sexuales durante la fase folicular son un día antes de la ovulación, sin embargo, la fase fértil abarca seis días potencialmente fértiles en los que se han logrado embarazos, específicamente 5 días antes y el día de la ovulación. Las mujeres pueden quedar embarazadas después de tener relaciones sexuales el día 4 del ciclo o hasta 3 semanas después de la última menstruación debido a la alta variabilidad de las fases foliculares. El embarazo no es posible durante la fase lútea.¹⁰



VITAMINA D Y EMBARAZO

El embarazo clínico se define como la presencia de al menos un saco gestacional intrauterino con feto viable en la primera evaluación por ultrasonido (3 semanas después de una prueba de gonadotropina coriónica humana [hCG] positiva).⁵⁷

La vitamina D desempeña un papel crítico en el sistema reproductivo femenino. Parece que la vitamina D está asociada con los resultados clínicos del embarazo en tecnologías de reproducción asistida (ART), pero su papel sigue siendo poco conocido.⁵⁴

La nutrición es importante durante el embarazo para la salud del feto. La ingesta de vitamina D durante el embarazo puede prevenir varios resultados adversos y podría tener influencia en la longitud de los telómeros (TL) de la descendencia. La ingesta de vitamina D (dieta + suplementos), específicamente durante el primer trimestre del embarazo, es un factor importante asociado con la longitud de los telómeros al nacer.⁵⁸

TRATAMIENTO DE LA INFERTILIDAD Y TÉCNICAS

Los tratamientos de infertilidad comúnmente utilizados incluyen la inducción de la ovulación, que se refiere al uso de tratamientos farmacológicos para la estimulación ovárica, con el fin de conseguir la ovulación, que se realiza con el objetivo de inducir múltiples folículos ováricos maduros. Se pueden utilizar relaciones sexuales programadas o inseminación intrauterina (IIU) para lograr la fertilización en el momento de la ovulación. Alternativamente, los ovocitos maduros se pueden extraer directamente del ovario para su fertilización mediante una aguja guiada por ultrasonido (FIV).³



IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

Corroborar si existe algún beneficio de suplementar con vitamina D en los resultados de tratamientos de fertilidad de alta complejidad, enfocado en la recolección de ovocitos maduros.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La infertilidad se ha convertido actualmente en uno de los problemas de salud pública con un incremento en su incidencia. La cual se define como la incapacidad de lograr un embarazo clínico por una pareja, posteriormente a 12 meses de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva en parejas menores de 35 años, y 6 meses en mayores de esta edad.

La infertilidad se puede clasificar como primaria o secundaria. La primaria es aquella paciente que nunca ha logrado el embarazo clínico, la infertilidad secundaria se presenta cuando los pacientes ya han logrado tener un embarazo clínico anteriormente y actualmente no lo han conseguido.

Hoy en día se estima que hasta un 12% de las parejas en edad fértil cursan con algún tipo de infertilidad, existiendo diversas causas, tanto femeninas como masculinas, siendo la disfunción ovárica la más frecuente en parejas jóvenes y los factores tubáricos y masculinos en parejas mayores.

Actualmente la vitamina D ha tomado relevancia en el ámbito de la fertilidad, siendo esta una hormona liposoluble y considerada una hormona esteroidea, con su principal función ampliamente conocida en la función del tejido óseo.



En el ámbito reproductivo se ha asociado a resultados favorables en el aparato reproductivo femenino, con participación en la esteroidogénesis de las hormonas sexuales, donde existen estudios clínicos que recomiendan la suplementación para mejores resultados, sin embargo los resultados aún son discordantes, ya que hay análisis donde no se ha encontrado algún beneficio significativo.

En el ámbito de la reproducción asistida, la calidad de los óvulos juega un papel crucial en el éxito de los tratamientos de fertilidad. Existen numerosos factores que pueden influir en la calidad ovocitaria, y entre ellos se ha identificado el nivel de vitamina D en el organismo como un factor potencialmente relevante. Sin embargo, a pesar de la evidencia preliminar que sugiere la importancia de la vitamina D en la salud reproductiva, persiste la incertidumbre sobre su impacto específico en la recolección y calidad de los óvulos en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Favorece la suplementación de Vitamina D en la cantidad y la calidad de los ovocitos obtenidos en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida en el Gestare Hospital Star Médica de Chihuahua en el periodo de Marzo 2020 a Febrero 2021?



JUSTIFICACIÓN

Los niveles con vitamina D ha emergido como un tema de interés dentro del ámbito de la reproducción asistida, debido a la posible correlación entre niveles adecuados de esta vitamina y la calidad de los óvulos en pacientes sometidas a técnicas de fertilidad. El presente estudio se centra en investigar minuciosamente el impacto de los niveles de vitamina D en la recolección y calidad de los ovocitos en mujeres que han participado en tratamientos de reproducción asistida en Gestare, Hospital Star Médica de Chihuahua durante un período de doce meses, comprendido desde Marzo de 2020 hasta Febrero de 2021.

Este estudio se justifica en virtud de la relevancia que tiene comprender la influencia de la vitamina D en la calidad ovocitaria, lo que podría tener un efecto significativo en el éxito de los tratamientos de fertilidad. Durante este período, se llevará a cabo una investigación exhaustiva, aplicando criterios rigurosos de análisis y evaluación, con el fin de identificar y comparar cualquier relación entre la suplementación de vitamina D y la cantidad, calidad y viabilidad de los óvulos recolectados en las pacientes que han participado en los procedimientos de reproducción asistida.

Los resultados obtenidos de este estudio no solo podrían proporcionar un entendimiento más profundo sobre la relevancia de la vitamina D en el proceso de reproducción asistida, sino que también podrían ofrecer información valiosa para el diseño de tratamientos de fertilidad más efectivos y personalizados. Asimismo, se espera que estos hallazgos contribuyan a fortalecer el cuerpo de conocimiento científico en este campo, lo que podría impactar positivamente en la calidad de vida de las pacientes que buscan concebir mediante técnicas de reproducción asistida.



HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

La suplementación con Vitamina D no favorece en la cantidad y la calidad de los óvulos de las pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida en Gestare, Hospital Star Médica de Chihuahua.

HIPÓTESIS ALTERNATIVA.

La suplementación con Vitamina D, favorece la cantidad y la calidad de los óvulos de las pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida en Gestare, Hospital Star Médica de Chihuahua.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar si la suplementación de Vitamina D favorece la cantidad y la calidad de los óvulos de las pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida en Gestare, Hospital Star Médica de Chihuahua.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar si la suplementación de vitamina D tiene algún beneficio en pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad.
- Determinar si es recomendable la suplementación con vitamina D antes de la recolección de los oocitos



- Percibir como la suplementación con vitamina D antes de la recolección de los oocitos influye en la cantidad de óvulos capturados, maduros e inmaduros.
- Evaluar la calidad de los oocitos obtenidos midiendo la cantidad de los óvulos que pueden ser fecundados, estadificados e implantados con suplementación previa con vitamina D o sin suplementación.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio Observacional, descriptivo y comparativa.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, tomando como referencia información ya existente de los expedientes clínicos de las pacientes quienes han solicitado la implementación de técnicas de reproducción asistida para lograr un embarazo.

Además de ser un estudio transversal puesto que las mediciones de las cantidades de óvulos recolectados que cumplen con ciertas características solamente se tomaron una vez. Lo mismo aplica para la cantidad de óvulos por paciente que lograron ser fecundados, estadificados e implantados.

Población de estudio

La población está conformada por pacientes quienes se sometieron a técnicas de reproducción asistida en el hospital Star Médica. Para este estudio se decidió utilizar todos los expedientes clínicos disponibles de las pacientes quienes se sometieron a técnicas



de reproducción asistida en un periodo de tiempo abarcado del año 2020 hasta el año 2022.

LUGAR DE REALIZACIÓN

En Clínica de Fertilidad Gestare, Hospital Star Médica Chihuahua, durante el tiempo comprendido de Marzo 2020 a Febrero 2021.

UNIVERSO Y MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilístico de todas las pacientes que se sometieron a tratamientos de reproducción asistida en el periodo de Marzo 2020 a Febrero 2021 en el Centro de Fertilidad de Gestare del Hospital Star Médica Chihuahua.

La recolección de pacientes fue de un total de 271 pacientes, se descartaron 5 por datos incompletos, por lo que se procedió al análisis de una muestra de 266 pacientes.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres en edad reproductiva.
- Pacientes que se sometieron a tratamientos de fertilidad en Gestare en el Hospital Star Médica, Chihuahua.
- Pacientes quienes hayan firmado consentimientos informados dónde se autoriza la utilización de sus datos con fines académicos.



CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Mujeres que no tengan interés de participar en el estudio.
- Pacientes que no se encuentren en edad reproductiva.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que no cuenten con información suficiente para participar en la recolección de la muestra.

TAMAÑO MÍNIMO DE LA MUESTRA (CRÍTERIOS)

Nivel de confianza 95%

Poder de la prueba 80%

Relación de expuestos y no expuestos 1:1

Frecuencia esperada de impacto en el grupo sin vitamina D 20%.

Frecuencia esperada de impacto en el grupo con Vitamina D un 80%

Riesgo relativo a Detectar 4

Tamaño mínimo de muestra 23 pacientes, 13 de cada grupo, pero para mejorar la precisión de las observaciones de nuestra investigación incluiremos 266 pacientes.

VARIABLES

Variable dependiente

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Vitamina D	La vitamina D es un nutriente necesario para la salud. Ayuda al cuerpo a absorber el calcio, una de las principales sustancias necesarias para tener huesos fuertes. Junto con el calcio, la vitamina D contribuye a prevenir la	Catógica binaria	Nominal	Variable binaria que señala la presencia o ausencia de suplementación de vitamina D en cada paciente.

	<p>osteoporosis, una enfermedad que hace que los huesos se vuelvan más delgados y débiles y sean más propensos a fracturas.</p> <p>Se sabe que la Vitamina D afecta a la calidad del tejido ovárico, a la maduración de los ovocitos y a la receptividad del endometrio (capa que recubre el interior de la cavidad uterina y que está implicada en la implantación del embrión).</p>			
--	---	--	--	--

VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Óvulos capturados	Número total de óvulos recuperados durante el procedimiento de recolección.	Cuantitativa discreta.	Escala de conteo.	Cantidad numérica de óvulos recuperados.
Óvulos maduros	Número de óvulos que alcanzaron la madurez para la fertilización.	Cuantitativa discreta.	Escala de conteo.	Cantidad numérica de óvulos maduros recuperados.
óvulos inmaduros	Cantidad de óvulos no desarrollados o inmaduros.	Cuantitativa discreta.	Escala de conteo.	Cantidad numérica de óvulos inmaduros recuperados.
vesículas germinales	Posibles estructuras precursoras de	Cuantitativa discreta.	Escala de conteo.	Cantidad numérica de óvulos

	óvulos.			germinales recuperados.
óvulos atrésicos	Óvulos degenerados o inutilizables.	Cuantitativa discreta.	Escala de conteo.	Cantidad numérica de óvulos atrésicos recuperados.
óvulos fecundados	Número de óvulos que fueron exitosamente fecundados.	Cuantitativa discreta.	Escala de conteo.	Cantidad numérica de óvulos fecundados recuperados.
óvulos implantados	Cantidad de óvulos que se implantaron exitosamente en el útero.	Cuantitativa discreta.	Escala de conteo.	Cantidad numérica de óvulos implantados recuperados.

TERCERAS VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador
Edad	Edad de las pacientes en años.	Cuantitativa continua.	Escala de intervalo.	Número que representa la edad de cada paciente.
Otros suplementos	Indica si la paciente consumió (1) o no consumió (0) otros suplementos o medicamentos además de la vitamina D.	Categórica binaria.	Nominal.	Variable binaria que señala la presencia o ausencia de otros suplementos o medicamentos en cada paciente.
Medico ginecólogo-obstetra tratante	Información identificativa del médico responsable del tratamiento.	Cualitativa.	Nominal	Identificación del médico que atendió a cada paciente.



RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las pacientes serán seleccionadas conforme a los criterios de inclusión y exclusión, aplicados a la población atendida por médicos ginecólogos en el Hospital Star Médica. Se considerarán los registros de atención médica de los últimos dos años para la recolección de datos.

Se recopilarán los datos de las pacientes en un formato digital, preservando el anonimato de la información. Los datos para registrar incluirán edad, fecha de atención, médico ginecólogo tratante, utilización de vitamina D, así como detalles específicos sobre la respuesta de los óvulos a las técnicas de reproducción asistida: óvulos capturados, óvulos maduros, óvulos inmaduros, vesículas germinales, óvulos atrésicos, óvulos fecundados, óvulos implantados y días transcurridos desde la fertilización in vitro.

Los datos recolectados serán codificados para preservar la privacidad de las pacientes. El análisis estadístico se realizará utilizando el software Excel®. Se aplicarán pruebas de igualdad de varianzas (prueba F) y de igualdad de medias para muestras superiores a 30 (prueba Z) con el objetivo de identificar diferencias significativas en las cantidades de óvulos capturados, maduros, inmaduros, fecundados, estadificados e implantados en función de la suplementación o ausencia de suplementación con vitamina D. Se controlarán variables confusoras, como la edad de las pacientes, otros suplementos o medicamentos consumidos, así como cualquier otro factor relevante que pueda influir en los resultados, para evitar sesgos en las conclusiones.



RECURSOS

HUMANOS

- Residente de 2do año de Biología de la Reproducción Humana, en el Centro de Infertilidad del Gestare, Hospital Star Médica Chihuahua.
- Personal Médico adscrito al Departamento de Biología de la Reproducción Humana en el Centro de Fertilidad Gestare, Hospital Médica Chihuahua.
- Personal de laboratorio (Biologas de Reproducción Humana) en el Centro de Fertilidad Gestare.

FÍSICOS

- Archivo clínico de pacientes del Centro de Fertilidad Gestare Hospital Star Médica de Chihuahua.
- Expediente Electrónico de Hospital Star Médica de Chihuahua.
- Consultorio médico.
- Equipo para la fertilización in vitro.

FINANCIEROS

El coste directo de materiales para la redacción del documento, así como la correlación y análisis de datos para el estudio fue cubierto por el investigador tesita; el origen de datos en documentos físicos o electrónicos fue parte de la infraestructura del Centro de Reproducción Gestare, por lo que no significó ningún costo extra para el Centro de fertilidad, ni para el Hospital Star Médica.



Recurso	Costo
Sueldo mensual de Ginecólogo (2 meses)	\$36,000 MXN
Laptop	\$24,000 MXN
Impresora	\$2,200 MXN
Papelería	\$700 MXN
Software Excel®	\$2,000 MXN
Renta de Consultorio	\$15,000 MXN
Estudios Laboratorio de Vitamina D para 23 pacientes	\$10,350 MXN
Proceso de fertilización In Vitro para 23 pacientes	\$1,840,000 MXN
Total	\$1,925,250 MXN

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

De acuerdo con los códigos internacionales de ética de la investigación, código de Núremberg (1947), 18ª asamblea mundial médica (AMM 1964), declaración de Helsinki I, 29ª asamblea (AMM, Tokio 1975), Helsinki II enmendada en la 35ª AMM (Venecia 1983) y 41ª AMM (Hong-Kong 1989).



El protocolo estará validado por una comisión de investigación, comisión ética y una comisión de bioseguridad bajo responsabilidad de los directores o titulares respectivos como así lo norma la Ley General de Salud en su artículo 98.

Según lo establecido en la Ley General de Salud en su Título quinto, artículo 100, fracción IV, que establece que las investigaciones en seres humanos deberán contar con consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación o su representante legal, se le explicará a cada paciente los pasos y objetivos del estudio, se le solicitará consentimiento informado antes de la participación de este, advirtiéndolo los riesgos y beneficios tanto verbal como escrito, así establecido en los artículos 20, 51 y 51bis de la Ley General de Salud y la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares en su artículo 8.

Se informará de la gratuidad de todos los fármacos, productos y procedimientos, así como el tratamiento médico que se proporcionará en caso de daños, especificando la duración del estudio y las circunstancias por las cuales puede darse por terminado el estudio.

Toda la información será tratada con confidencialidad según lo establece la Ley General de Salud en su artículo 77 Bis fracción X y la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de Particulares en su artículo 3 fracción V y VI.

Será sometido al comité de ética del Hospital de Star Médica.



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

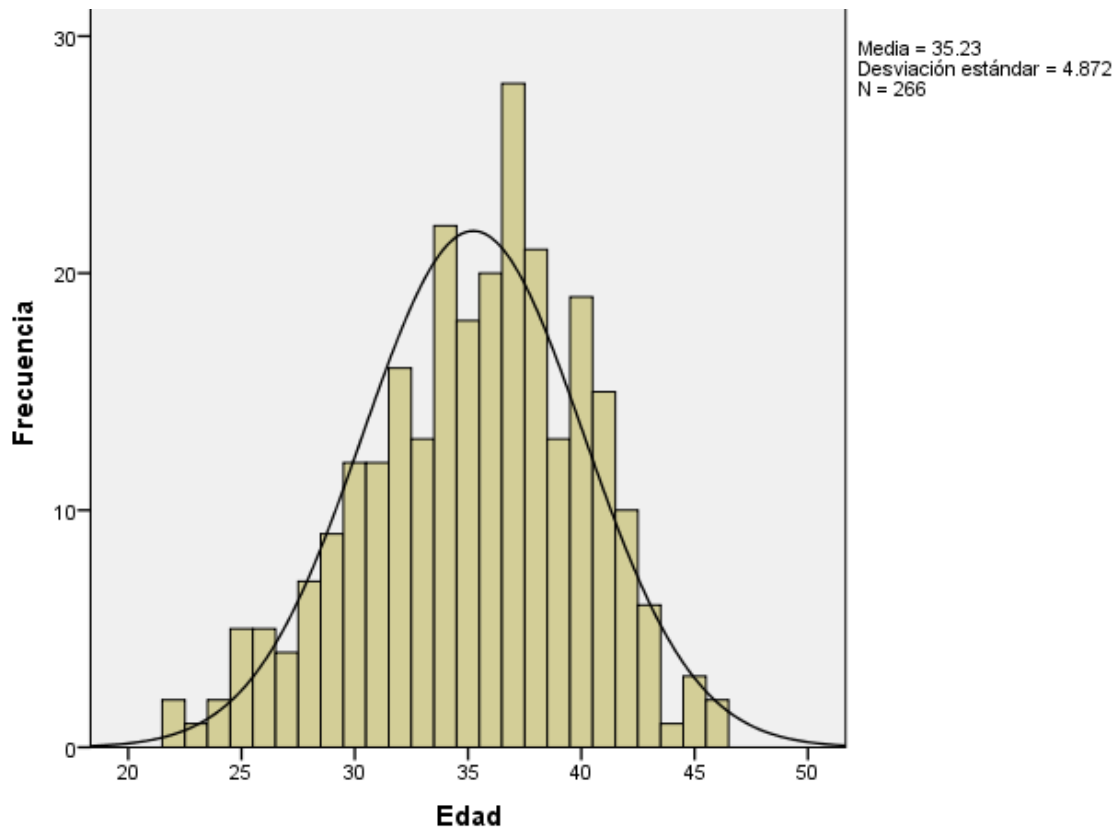
Cronograma de actividades:										
	AÑO 2023									
MESES/ ACTIVIDADES	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC
Inicio del anteproyecto										
1ª Revisión										
Corrección final										
Entrega al Comité Local de investigación										
Inicio real del estudio										
Recolección de datos										
Captura de datos										
Análisis de datos										
Resultados preliminares										
Conclusiones y recomendaciones										
Informe final										

RESULTADOS

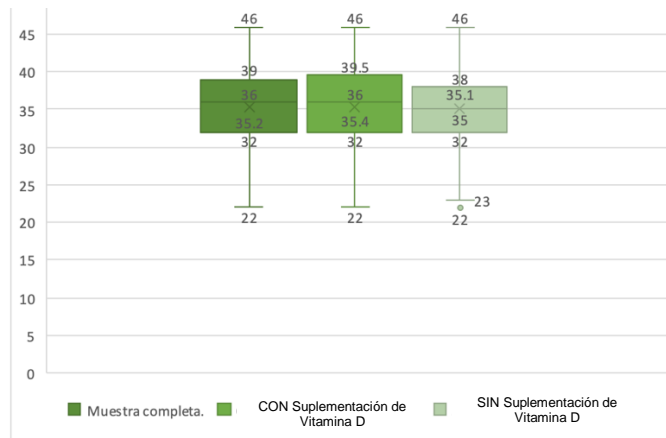
El presente trabajo de investigación, incluimos como elegibles un total de 271 pacientes del Centro de Fertilidad Gestare, Hospital Star Médica Chihuahua, que fueron sometidas a tratamientos de reproducción asistida de alta complejidad, de las cuales se descartaron 5 pacientes por falta de datos en el expediente clínico, con un total de 266 pacientes estudiadas.

La edad de las pacientes cuenta con una media de 36 años, con una desviación estándar de 4.87, como podemos ver en la Figura 1.

Fig. 1 Distribución bajo la Curva de Gauss de edad en años, en pacientes sometidas a tratamientos de reproducción asistida en el Centro de Fertilidad Gestare Star Médica de Marzo 2020 a Feb 2021



Patrón de Distribución de la edad de las pacientes de toda la muestra recopilada, que se recibieron Vitamina D y que NO recibieron Vitamina D



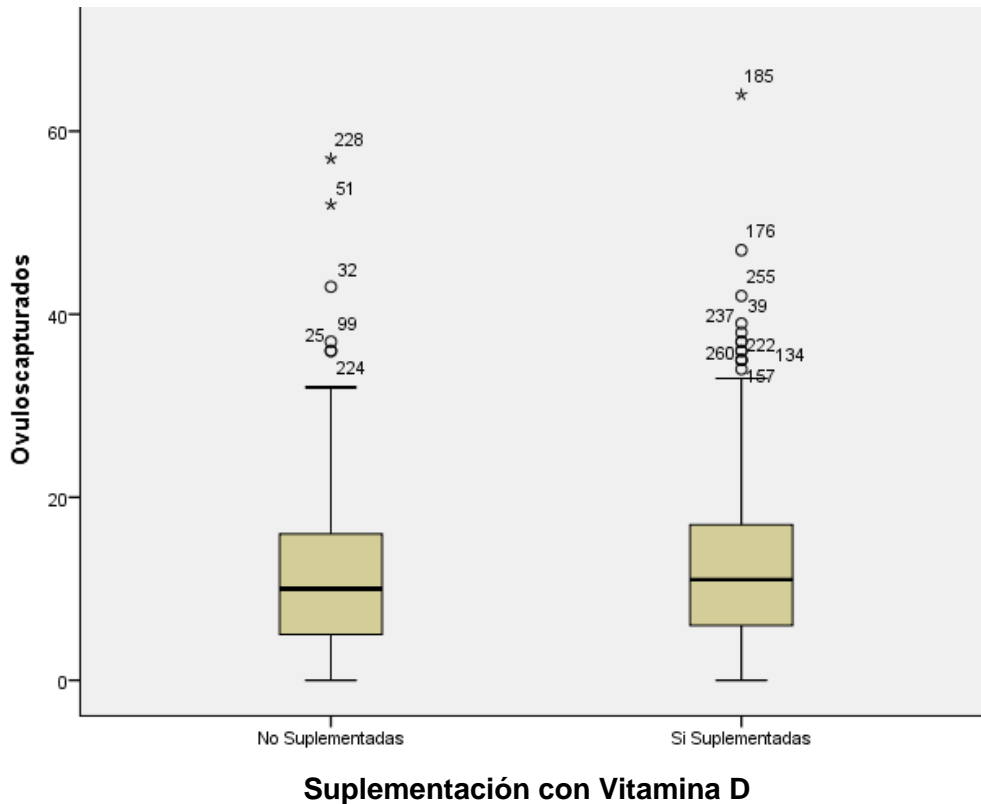
Podemos observar que dentro de las pacientes en las cuales se les dio suplementación con Vitamina D cuenta con una media de una edad de 35.4 años (36 años), y en las pacientes en las cuales no se les dio suplementación con Vitamina D tiene una media de 35 años, por lo que ambas muestras son muy homogéneas.

Tabla 1. Promedios y desviación estándar de la edad y de óvulos capturados, maduros, fecundados, e inmaduros en función de si recibieron o no suplementación con vitamina D.

	Suplementación con Vitamina D	N	Media	Desviación estándar	Valor de * <i>p</i>
Edad	Si Suplementadas	125	35.36	4.957	.681
	No Suplementadas	141	35.11	4.809	.682
Ovulos capturados	Si Suplementadas	125	13.94	11.348	.179
	No Suplementadas	141	12.18	9.936	.182
Ovulos maduros	Si Suplementadas	125	10.70	8.584	.371
	No Suplementadas	141	9.78	8.219	.372
Ovulos inmaduros	Si Suplementadas	125	1.30	2.060	.060
	No Suplementadas	141	.88	1.601	.064
Vesículas germinales	Si Suplementadas	125	1.35	2.287	.212
	No Suplementadas	141	1.01	2.202	.213

Nota: Estadística descriptiva: Variables con escala de razón = Media (DE) para variables con escala nominal = número de casos (%). **p* a través de t de student (variables continuas) o chi cuadrada para proporciones.

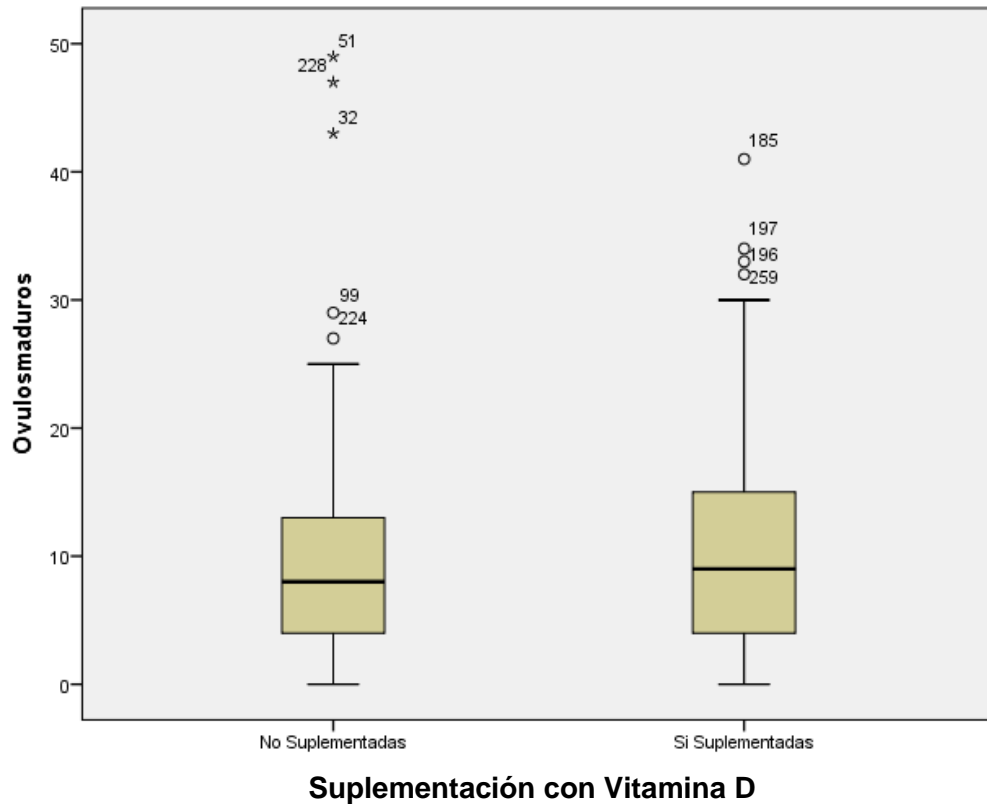
Distribución del número de óvulos capturados en pacientes que sí recibieron suplemento con Vitamina D y en las NO.



Dentro de la población de estudio una variable es el número de óvulos capturados, ovulos madúros, inmaduros, así como vésiculas germinales, donde se clasificó con una media de 13.94 y una desviación estándar de 11.34, en pacientes dónde se les dio suplementación con Vitamina D y una media de 12.18 con una desviación estandar de 9.93 en pacientes que no se les dio suplementación.

Con resultado de una p de 0.179 y 182 respectivamente, por lo que nuestros grupos de pacientes se comportaron de manera semejante, sin embargo clínicamente tiene una gran relevancia, una diferencia entre las pacientes a las que sí se les dio Vitamina D previo al tratamiento de reproducción asistida, siendo éste el número más alto en ovúlos capturados, a pesar de que el número de pacientes es menor al grupo en el que no se administro Vitamina D.

Distribución del número de óvulos Madúros en pacientes que SÍ recibieron suplemento con Vitamina D y en las NO.



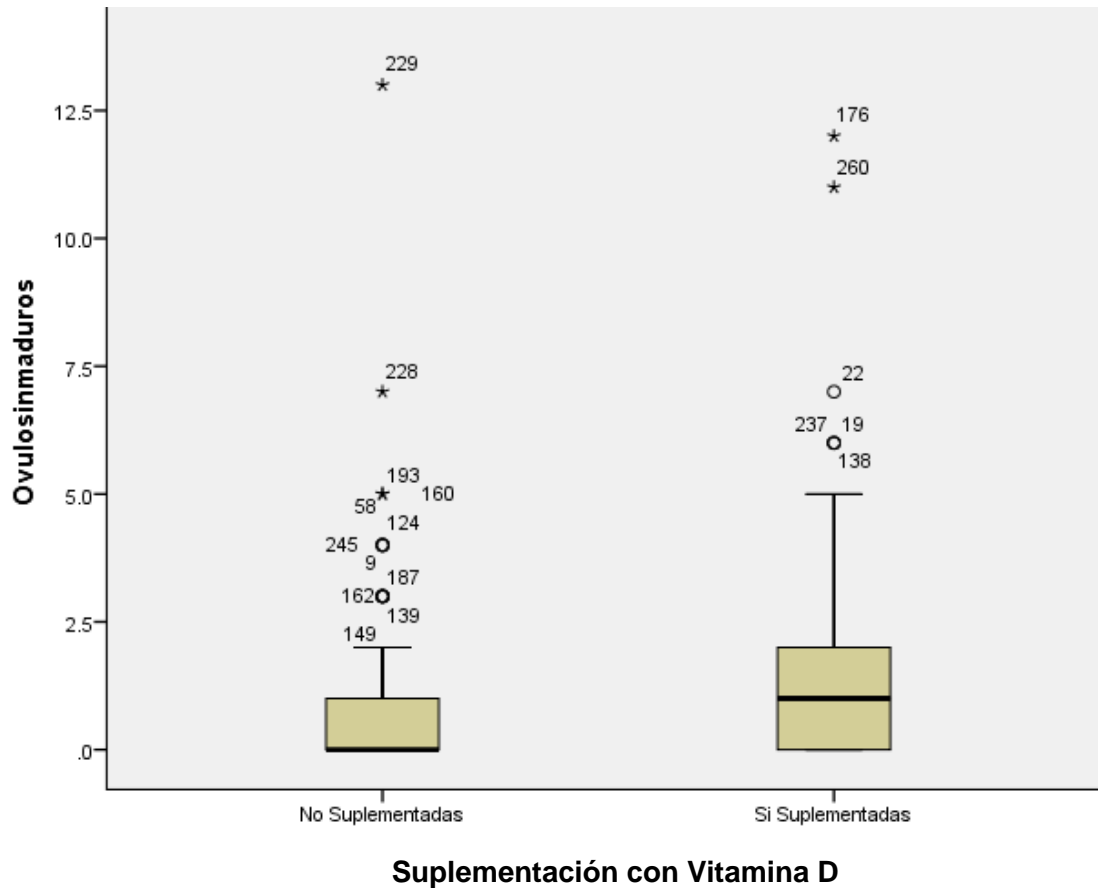
En esta figura observamos el número de óvulos maduros, con una media de 10.7 y una desviación estándar de 8.58, en pacientes que sí recibieron suplementación con Vitamina D y en pacientes los cuales no se les dio Vitamina D contaron con una media de 9.78 con una desviación estandar de 8.21.

Con una p de .371 en pacientes que se les dio Vitamina D contra .372 en las que no recibieron suplementación, de igual manera que el grupo de ovulos capturados, se observa un número de óvulos maduros más alto en pacientes que recibieron suplementación que con las que no, aunque no fue estadísticamente significativo, esto puede ser clínicamente muy relevante, ya que este sería el punto más importante del estudio, ya que más que obtener diferente número de óvulos, al final lo que nos van a



servir para realizar tratamientos de reproducción asistida serán los maduros, evidenciado la importancia de dar suplementación con Vitamina D.

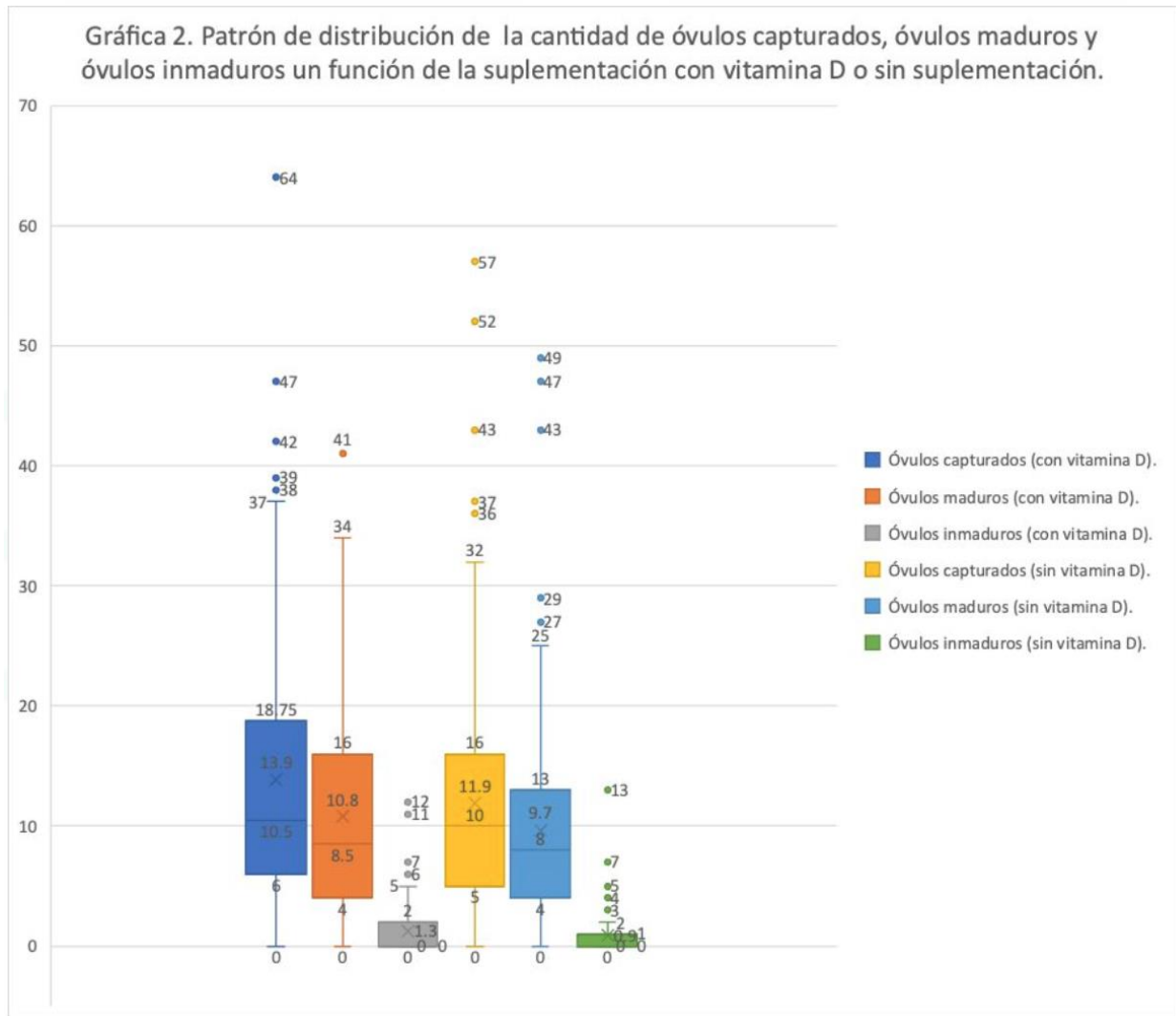
Distribución del número de óvulos Inmaduros en pacientes que SÍ recibieron suplemento con Vitamina D y en las NO.



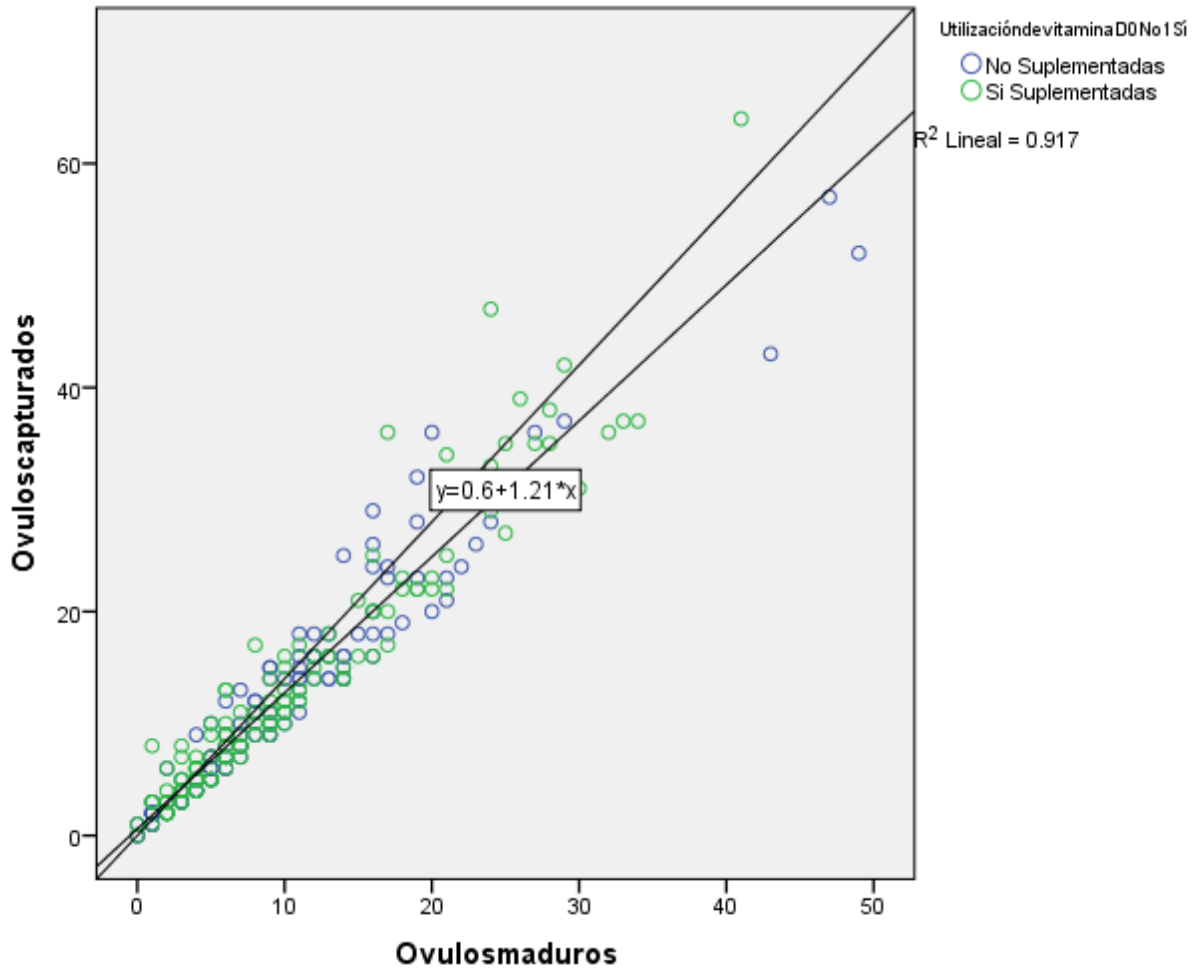
En el estudio de ovulos inmaduros particularmente, observamos una media de 1.3 y una desviación estándar de 2.060 en las mujeres que sí se les dio Vitamina D y en pacientes los cuales no encontramos una media de 0.88 con una desviación estandar de 1.60.

Con una p de .060 en pacientes que si recibieron Vitamina D contra .064 en las que no, encontrando una ligera mejoria en pacientes las cuales no se suplementaron con Vitamina D y con un p cercana a algo estadísticamente significativa, sin embargo clinicamente tiene más relevancia los resultados de ovulos maduros, además no se ha

desglosado de manera específica la edad de las pacientes, las cuales podría interferir directamente en los resultados.



En esta grafica podemos observar de manera comparativa a las pacientes que recibieron Vitamina D y las que no, con los resultados antes descritos, del numero de ovulos capturados, ovulos maduros, e inmaduros.



Grafica comparando captura de ovulos y ovulos maduros, donde podemos observar que la relación estrecha, pues entre más ovulos capturemos, el número de óvulos maduros también aumentara, siendo directamente proporcional.

DISCUSIÓN

Actualmente la deficiencia de Vitamina D se presenta en gran parte de la población, con alto porcentaje en la edad fértil, por lo que podría ser de gran importancia la suplementación con esta vitamina.

Los resultados obtenidos en este estudio sobre la suplementación con vitamina D en la recolección y calidad de óvulos en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida arrojan importantes conclusiones al analizar los promedios y desviaciones estándar de la edad y los parámetros relacionados con la calidad ovocitaria. Se observa que no hay diferencias sustanciales entre los dos grupos en términos de edad y cantidad de óvulos capturados. Además, la prueba t realizada para la igualdad de medias entre los grupos confirma que, en la mayoría de los parámetros analizados, no existen diferencias estadísticamente significativas entre las pacientes suplementadas y las no suplementadas. Sin embargo clínicamente si es significativo, ya que las paientes que tuvieron suplementación con Vitamina D obtuvieron mejores resultados respecto al número de óvulos caputraos y de óvulos maduros, a pesar de que el grupo de pacientes con Vitamina D es menor que el grupo que no recibio suplementación.

Es relevante destacar que la 25-hidroxivitamina D es la principal forma circulante de vitamina D y se considera el mejor indicador del estado de vitamina D debido a su estabilidad durante todo el ciclo menstrual. Para las mujeres en edad reproductiva, los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D3 (calcifediol) se definen como insuficiencia (20-29 ng/ml) y deficiencia (<20 ng/ml) de vitamina D.^{20,34}

En un ensayo clínico, donde se estudiaron a ratones que presentaron una reversión de la fertilidad ovarica y de la disfunción del eje gonadal, al administrarles una



dieta rica en calcio y fósforo, hasta normalizar los niveles, por lo que se deduce que la infertilidad no se debe a un efecto directo del déficit de vitamina D, pero sí a un efecto indirecto controlado por el calcio extracelular y el fósforo.⁴⁶ Hay más estudios evidencian que la vitamina D por sí sola es la causante de alteraciones en la capacidad reproductiva en las ratas con déficit de vitamina D, independientemente de los niveles de calcio.⁴⁷

A pesar de los resultados no concluyentes en términos de diferencias significativas entre los grupos suplementados y no suplementados, es crucial considerar algunas limitaciones en el diseño y la ejecución del estudio.

Una posible limitación podría ser la falta de evaluación de controles posteriores de niveles séricos de vitamina D con suplementación y valorar el tiempo requerido que les toma llegar a los niveles óptimos y así poder evaluar adecuadamente los resultados. Además, la generalización de los hallazgos podría estar comprometida debido a la exclusión de mujeres de poblaciones de control en el estudio. Dado que este estudio se centró en un período de tiempo específico durante el tratamiento de reproducción asistida, sería interesante investigar si la suplementación de vitamina D tiene efectos a más largo plazo en el éxito de la fertilización y el desarrollo embrionario, así como en las tasas de embarazo y parto vivo. Estudios de seguimiento a más largo plazo podrían proporcionar una perspectiva más completa sobre los beneficios potenciales de la suplementación de vitamina D en la fertilidad. Por lo tanto, se recomienda realizar investigaciones futuras que aborden estas limitaciones y que incluyan una evaluación más exhaustiva de múltiples factores que podrían influir en la calidad ovocitaria y el éxito de los tratamientos de reproducción asistida.

CONCLUSIÓN

En conclusión, aunque este estudio no ha encontrado diferencias significativas estadísticas en la calidad ovocitaria y dar o no la suplementación con vitamina D, proporciona una base importante para futuras investigaciones en este campo. Sin embargo la mayoría de las pacientes se han suplementado de manera protocolaria y faltan estudios controles para evaluar los niveles sericos de vitamina D, al momento de iniciar el tratamiento de fertilidad. Es fundamental seguir explorando el papel de la vitamina D y otros factores en la calidad ovocitaria y el éxito de la reproducción asistida, con el objetivo de mejorar los resultados de fertilidad y la atención médica en esta área.

En nuestra investigación encontramos que un total de 266 pacientes, que se sometieron a tratamientos de reproducción asistida de los cuales a 141 no se les dio suplemento de vitamina D y 125 si recibieron Vitamina D, siendo este último grupo el que obtuvo un mayor número de óvulos capturados y óvulos maduros, además de que diversas patologías no se incluyeron en los criterios de exclusion, para así poder relizar un análisis general, sin embargo hay que tomar en cuenta, que la mayoría de las pacientes contaban con alguna patología que las llevara a un diagnóstico de infertilidad como endometriosis, falla ovarica prematura, infertilidad inexplicable, por lo que fueron candidatas para un tratamiento de reproducción asistida y estas condiciones adyacentes pueden afectar en los resultados del estudio.

Clinicamente la insuficiencia y deficiencia de Vitamina D puede provocar diversas complicaciones y diferentes patologías que no sólo estan relacionadas a la fertilidad, por lo que es importante considerar la protocolización de verificar los niveles de Vitamina D



previos a los tratamientos de fertilidad realizados, con mayor importancia en los de alta complejidad y así poder suplementar para llegar a los niveles suficientes.

Es fundamental seguir explorando el papel de la vitamina D y otros factores en la calidad ovocitaria y el éxito de la reproducción asistida, con el objetivo de mejorar los resultados de fertilidad y la atención médica en esta área.

Parece ser que la vitamina D está asociada con mejoría en los resultados clínicos en tratamientos de reproducción asistida, pero su papel específico sigue estando poco claro, sin embargo, dentro de la práctica clínica, se recomienda utilizar la vitamina D como suplemento.

RECOMENDACIONES

En base a los resultados de este estudio, en que se evidencia la mejoría de los resultados de tratamientos de fertilidad en pacientes suplementadas con Vitamina D, sin embargo, no existe un régimen protocolario de estudio de Vitamina D, por lo que se recomienda una estandarización adecuada a cada paciente, midiendo los niveles tanto previo a la suplementación como posterior a ella y al momento de realizarse el tratamiento de fertilidad, para así poder realizar un mejor análisis y más detallado y poder proporcionar un mejor resultado a toda paciente que se someta a tratamientos de fertilidad en el Centro de Fertilidad de Gestare Star Médica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sharma RS, Saxena R, Singh R. Infertility & assisted reproduction: A historical & modern scientific perspective. *Indian J Med Res.* diciembre de 2018;148(Suppl 1):S10.
2. Organización Mundial de la Salud. Infertilidad [Internet]. [citado 6 de julio de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/health-topics/infertility>
3. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA.* 6 de julio de 2021;326(1):65-76.
4. Fernando M, Ellery SJ, Marquina C, Lim S, Naderpoor N, Mousa A. Vitamin D-Binding Protein in Pregnancy and Reproductive Health. *Nutrients.* 20 de mayo de 2020;12(5):1489.
5. Rosner J, Samardzic T, Sarao MS. Physiology, Female Reproduction. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 9 de septiembre de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537132/>
6. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30.
7. Pastorino Casas, V. P. C., & Borghi Torzillo, M. F. (2016). El rol de la vitamina D en la reproducción. *Revista de la Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*, Vol. XXIII(Nº 2), ISSN 2469-0252.
8. Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E, Kristensen DM, Jørgensen N, et al. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract. *Human Reproduction* 2010; 25(5):1303-11.
9. Irani M, Merhi Z. Role of vitamin D in ovarian physiology and its implication in reproduction: a systemic review. *Fertil Steril.*2014; 102: 460-8.
10. Mihm M, Gangooly S, Muttukrishna S. The normal menstrual cycle in women. *Anim Reprod Sci.* abril de 2011;124(3-4):229-36.
11. Menegaz D, Rosso A, Royer C, Leite LD, Santos AR, Silva FR. Role of 1-alpha, 25(OH)₂ vitamin D₃ on alpha-[1-(14)C] MeAIB accumulation in immature rat testis. *Steroids.* 2009; 74: 264-9.
12. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology* 2000; 141(4): 1317-24.
13. Wojtusik J, Johnson PA. Vitamin D regulates antimullerian hormone expression in granulosa cells of the hen. *Biol Reprod* 2012; 86(3): 91.
14. Contreras-Manzano A, Mejía-Rodríguez F, Villalpando S, Rebollar R, FloresAldana



- 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
15. Sizar O, Khare S, Goyal A, Givler A. Vitamin D Deficiency.; 2023
 16. Higdon J, Delegade B, Gombart A, Vitamina D. Linus Pauling Institute, Oregon State University. 2007:1-79.
 17. Bleizgys A. Vitamin D Dosing: Basic Principles and Brief Algorithm (2021 Update). *Nutrients.* 2021;13(12):4415
 18. Ramsamy I. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. *Clin Biochem Rev.* 2020;41(3):103-126.
 19. Pino DJ, Paz HD. SEIOMM recommendation on the prevention and treatment of Vitamin D deficiency. *Rev Osteoporosis Metab Miner.* 2021;12(2):84-97
 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. Sánchez A, Oliveri B, et al. Guía de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología sobre diagnóstico, prevención y tratamiento de la Hipovitaminosis D. *Actual Osteo.* 2015,11(2):151-171.
 22. Kinuta K, Tanaka H, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology* 2000; 141(4): 1317-24.
 23. Wojtusik J, Johnson PA. Vitamin D regulates antimullerian hormone expression in granulosa cells of the hen. *Biol Reprod* 2012; 86(3): 91.
 24. Dennis NA, Houghton LA, Jones GT, Vanrij AM, Morgan K, McLennan IS. The level of serum anti-mullerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2450-55
 25. Voulgaris N, Papanastasiou L, Piaditis G, et al. Vitamin D and Aspects of Female Fertility. Vol 2017.
 26. Gospodarska E, Ghosh Dastidar R, Carlberg C. Intervention Approaches in Studying the Response to Vitamin D3 Supplementation. *Nutrients.* 29 de julio de 2023;15(15):3382.
 27. Khayyatzadeh SS, Bagherniya M, Abdollahi Z, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M. What is the best solution to manage vitamin D deficiency? *IUBMB Life.* septiembre de 2019;71(9):1190-1.
 28. Gracia-Marco L. Calcium, Vitamin D, and Health. *Nutrients.* 6 de febrero de 2020;12(2):416.
 29. Jodar E, Campusano C, De Jongh RT, Holick MF. Calcifediol: a review of its pharmacological characteristics and clinical use in correcting vitamin D deficiency. *Eur J Nutr.* junio de 2023;62(4):1579-97.
 30. Saternus R, Vogt T, Reichrath J. A Critical Appraisal of Strategies to Optimize Vitamin



- D Status in Germany, a Population with a Western Diet. *Nutrients*. 6 de noviembre de 2019;11(11):2682.
31. Barrera D, Avila E, Hernández G, Méndez I, González L, Halhali, A et al. Calcitriol affects hCG gene transcription in cultured human syncytiotrophoblasts. *Reprod Biol Endocrinol* 2008; 6:3.
 32. Stephanou A, Ross R, Handwerger S. Regulation of human placental lactogen expression by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Endocrinology* 1994; 135:2651-56.
 33. Du H, Daftary GS, Lalwani SI, Taylor HS. Direct regulation of HOXA10 by 1, 25-(OH)₂D₃ in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells. *Molecular Endocrinology* 2005; 19: 2222-33.
 34. Stoffers AJ, Weber DR, Levine MA. An Update on Vitamin D Deficiency in the twenty-first century: nature and nurture. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2022;29(1):36-43.
 35. Selva DM, Hirsch-Reinshagen V, Burgess B, Zhou S, Chan J, Mclsaac S, et al. The ATP-binding cassette transporter 1 mediates lipid efflux from Sertoli cells and influences male fertility. *Journal of Lipid Research* 2004; 45:1040-50.
 36. Aquila S, Guido C, Perrotta I, Tripepi S, Nastro A, Ando S. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1α,25-dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete. *Journal of Anatomy* 2008; 213:555-64.
 37. Aquila S, Guido C, Middea E, Perrotta I, Bruno R, Pellegrino M, et al. Human male gamete endocrinology: 1α, 25-dihydroxyvitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃) regulates different aspects of human sperm biology and metabolism. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2009;7: 140.
 38. Hamden K, Carreau S, Jamoussi K, Ayadi F, Garmazi F, Mezgenni N, et al. Inhibitory effects of 1-α, 25-dihydroxyvitamin D₃ and Ajuga iva extract on oxidative stress, toxicity and hypo-fertility in diabetic rat testes. *J Physiol Biochem* 2008; 64(3): 231-9.
 39. 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
 40. Sosa Henríquez M, Gómez De Tejada Romero MJ. Cholecalciferol or Calcifediol in the Management of Vitamin D Deficiency. *Nutrients*. 31 de mayo de 2020;12(6):1617.
 41. Stoffers AJ, Weber DR, Levine MA. An Update on Vitamin D Deficiency in the twenty-first century: nature and nurture. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2022;29(1):36-43.
 42. Rehman R, Zafar A, Ali AA, Baig M, Alam F. Impact of serum and follicular fluid kisspeptin and estradiol on oocyte maturity and endometrial thickness among unexplained infertile females during ICSI. Yu Y, editor. *PLOS ONE*. 28 de octubre de 2020;15(10):e0239142.
 43. El-Hussein
 44. Hosseinisadat R, Saeed L, Ghasemirad A, Habibzadeh V, Safar Heidari S.

- Assessment of the effect of serum and follicular fluid vitamin D and glucose on assisted reproductive technique outcome: A cross-sectional study. *Int J Reprod Biomed IJRM*. 21 de Abril de 2022;221-30.
45. Halloran BP, De Luca HF. Effect of vitamin D deficiency on fertility and reproductive capacity in the female rat. *J Nutr* 1980; 110: 1573-8.
 46. Sun W, Xie H, Ji J, Zhou X, Goltzman D, Miao D. Defective female reproductive function in 1,25(OH)₂D-deficient mice results from indirect effect mediated by extracellular calcium and/or phosphorus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010; 299(6): E928-35.
 47. Kwiecinski GG, Petrie GI, De Luca HF. 1,25- Dihydroxyvitamin D₃ restores the fertility of vitamin D-deficient female rats. *Am J Physiol* 1989; 256:E483-7.
 48. Kwiecinski GG, Petrie GI, De Luca HF. Vitamin D is necessary for the reproductive functions of the male rat. *J Nutr* 1989; 119: 741-4.
 49. Sood S, Marya RK, Reghunandan R, Singh GP, Jaswal TS, Gopinathan K. Effect of vitamin D deficiency on testicular function in the rat. *Ann Nutr Metab* 1992; 36: 203-8.
 50. 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*. noviembre de 2020;114(5):1014-25.
 51. 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 [Internet]*. octubre de 2021 [citado 6 de septiembre de 2023];15(4). Disponible en: <https://doi.org/10.22074/ijfs.2021.138605.1033>
 52. Ozkan S, Jindal S, Greenseid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertile Steril* 2010; 94:1314-9.
 53. Anifandis GM, Dafopoulos K, Messini CI, Chalvatzas N, Liakos N, Pournaras S, et al. Prognostic value of follicular fluid 25- OH vitamin D and glucose levels in the IVF outcome. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 28:91.
 54. Liu X, Zhang W, Xu Y, Chu Y, Wang X, Li Q, et al. Effect of vitamin D status on normal fertilization rate following in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol*. diciembre de 2019;17(1):59.
 55. 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
 56. Penzias A, Azziz R, Bendikson K, Falcone T, Hansen K, Hill M, et al. Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertil Steril*. noviembre de 2021;116(5):1266-85.
 57. Paffoni A, Somigliana E, Sarais V, Ferrari S, Reschini M, Makieva S, et al. Effect of vitamin D supplementation on assisted reproduction technology (ART) outcomes and



underlying biological mechanisms: protocol of a randomized clinical controlled trial. The “supplementation of vitamin D and reproductive outcome” (SUNDRO) study. BMC Pregnancy Childbirth. diciembre de 2019;19(1):395.

58. Daneels L, Martens DS, Arredouani S, Billen J, Koppen G, Devlieger R, et al. Maternal Vitamin D and Newborn Telomere Length. Nutrients. 11 de junio de 2021;13(6):2012.



ANEXO. CARTA DE SOLICITUD DE ACCESO A LA INFORMACIÓN



Chihuahua, Chihuahua.

Por medio de la presente le envío un cordial saludo, le escribo con motivo de solicitar al departamento de Enseñanza y al Centro de Fertilidad de Gestare, Star Médica Chihuahua, el archivo clínico y reportes y resultados de los tratamientos de fertilidad de alta complejidad realizados en Gestare, autorización para acceder a la revisión de expedientes clínicos y obtención de datos con el fin de recabar la información necesaria para la realización de la tesis "Impacto de la Suplementación con Vitamina D en la recolección y Calidad ovular en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida en Gestare Star Médica Chihuahua, durante el período de Marzo 2020 a Febrero 2021" para obtener el grado de Sub Especialidad en Biología de la Reproducción Humana.

Con el compromiso de realizar la obtención de datos de manera respetuosa, responsable y mantener el anonimato de los pacientes en cuestión.

Por su atención, gracias.

Solicitante:
Dra. Perla Sugrey González Luna
Residente 2do año de Biología de la Reproducción Humana