



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL**

**REPRODUCCION Y GENETICA AGN**

**IMPACTO DEL INDICE DE MASA CORPORAL EN LA  
RESPUESTA OVARICA DE PACIENTES SOMETIDAS A CICLOS  
DE ALTA COMPLEJIDAD**

**Tesis de Postgrado**

Para obtener el título de Especialista en:

**BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA**

P r e s e n t a

**DR. CLAUDIO BADILLO BARRADAS**

TUTOR DE TESIS:

DRA. SOCORRO BENAVIDES SALAZAR

DR. ALFONSO GUTIERREZ NAJAR



México D.F. Agosto del 2009



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# *Dedicada a...*

## **JESUS Y GLORIA**

Hemos logrados juntos una nueva meta  
El esfuerzo diario requiere de ustedes en mi corazón  
Sin ustedes hubiera sido imposible  
Los amo

## **GABRIELA Y URIEL**

Su ejemplo es convincente  
Hace claro el camino paso a paso  
Su fé y amor no dan cabida a la fatiga  
Gracias

## **LUZ**

Tu compañía ha completado mi felicidad  
Tu apoyo y comprensión únicos  
Día a día encuentro solo dicha a tu lado  
Por y para siempre

*Agradecimiento a...*

# MIS MAESTROS

DR. ALFONSO GUTIERRES NAJAR

DRA. SOCORRO BENAVIDES SALAZAR

“... I’ve found generosity. You have given me  
your shoulders to stand on to reach for my  
dreams, dreams I could have never reached  
without you... Thank you.”

---

**DRA. SOCORRO BENAVIDES SALAZAR**

ASESOR DE TESIS

PROFESOR AJUNTA AL CURSO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

SEDE "HOSPITAL ANGELES" DEL PEDREGAL

---

**DR. ALFONSO GUTIERREZ NAJAR**

TITULAR DEL CURSO DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

SEDE "HOSPITAL ANGELES" DEL PEDREGAL

# ÍNDICE

---

<b>I</b>	<b>RESUMEN / ABSTRACT</b>	<b>7</b>
<b>II</b>	<b>INTRODUCCION</b>	<b>9</b>
<b>III</b>	<b>ANTECEDENTES</b>	<b>11</b>
	<b>3.1</b> DEFINICIÓN DE OBESIDAD	<b>11</b>
	<b>3.2</b> SUSCEPTIBILIDAD DE LOS MEXICANOS A ENFERMEDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD	<b>13</b>
	<b>3.3</b> TEJIDO ADIPOSO	<b>14</b>
	<b>3.4</b> CONSTITUCION	<b>14</b>
	<b>3.5</b> FISIOLOGIA DEL TEJIDO ADIPOSO	<b>15</b>
	<b>3.6</b> ACCION HORMONAL	<b>15</b>
	<b>3.7</b> PAPEL METABOLICO	<b>16</b>
	<b>3.8</b> LEPTINA Y PUBERTAD	<b>16</b>
	<b>3.9</b> LEPTINA Y REPRODUCCION	<b>17</b>
	<b>3.10</b> OBESIDAD Y TRANSTORNOS MENSTRUALES	<b>19</b>
	<b>3.11</b> OBESIDAD, SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO Y DESORDENES REPRODUCTIVOS	<b>20</b>
	<b>3.12</b> SINDROME METABOLICO (SINDROME X)	<b>20</b>
	<b>3.13</b> MEDIDAS PREVENTIVAS	<b>22</b>
<b>IV</b>	<b>OBJETIVO</b>	<b>24</b>
<b>V</b>	<b>HIPÓTESIS</b>	<b>25</b>
<b>VI</b>	<b>JUSTIFICACIÓN</b>	<b>26</b>
<b>VII</b>	<b>ALCANCE</b>	<b>27</b>
<b>VIII</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODO</b>	<b>28</b>
<b>IX</b>	<b>CRITERIOS DE ELECCIÓN</b>	<b>29</b>
<b>X</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>30</b>
<b>XI</b>	<b>ANÁLISIS</b>	<b>58</b>

<b>XII</b>	<b>DISCUSIONES</b>	<b>62</b>
<b>XIII</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>65</b>
<b>XIV</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>66</b>

# I. RESUMEN / ABSTRACT

---

## **RESUMEN.**

La obesidad y el sobrepeso son condiciones comunes en nuestro país y acarrearán varias consecuencias para la salud, incluyendo algunos trastornos reproductivos. Hay una alta prevalencia de mujeres obesas en la población infértil y diversos estudios han resaltado la relación entre obesidad e infertilidad. Se ha demostrado que la pérdida de peso puede mejorar la fertilidad en mujeres obesas recobrando la ovulación de forma espontánea, mientras que otras mejorarán su respuesta a la estimulación ovárica en tratamientos de infertilidad. La adecuada respuesta ovárica a las gonadotrofinas exógenas es importante tanto para la inducción de la ovulación como para la estimulación ovárica controlada. El objetivo de este estudio fue analizar la influencia del índice de masa corporal en la respuesta ovárica en pacientes que cursaron con estimulación ovárica controlada. Se revisaron un total de 73 ciclos de estimulación ovárica controlada buscando la relación entre el índice de masa corporal y el número promedio de ovocitos capturados así como el total de gonadotrofinas utilizadas. Se aplicó un modelo de regresión lineal para valorar la relación entre el índice de masa corporal y la cantidad de gonadotrofinas administradas y el número de ovocitos capturados por ciclo. No encontramos relación entre el índice de masa corporal, los ovocitos recuperados y la cantidad de gonadotrofinas utilizadas, tal vez debido, a la gran variedad de tipo de ciclos realizados. Se requieren de estudios prospectivos para encontrar la principal causa de por qué la obesidad produce infertilidad. Se debe de considerar varios manejos intervencionistas incluyendo dieta, ejercicio y tratamientos farmacológicos para las mujeres obesas con infertilidad.

**Palabras clave: Obesidad, sobrepeso, inducción ovárica e índice de masa corporal.**

## **ABSTRACT.**

Obesity and overweight are common conditions in our country and they carry many health consequences, including some reproductive disorders. There is a very high prevalence of obese women in the infertile population and many studies have highlighted the link between obesity and infertility. It has been demonstrated that weight loss can improve the fertility of obese women through the recovery of spontaneous ovulation, whereas others will have improved response to ovarian stimulation in infertility treatment. Adequate ovarian response to exogenous gonadotrophins is important for both ovulation induction and controlled ovarian stimulation. The objective of this study was to analyse the influence of the body mass index in the ovarian response in patients became controlled ovarian stimulation. A total of 73 controlled ovarian stimulation cycles were reviewed looking for relation between body mass index and the mean number of oocytes recovered and the total dose of gonadotrophins used. A linear regression model was



performed assessing body mass index and gonadotrophins applied and the oocytes recovered per cycle. We found no relation among body mass index, oocytes recovered and gonadotrophins waste maybe due to a great variety type of cycles performed among patients. Large prospective studies are required to find out the main cause why obesity produces infertility, meanwhile the initial assessment of infertility and body mass index or other measurement of obesity. Various weight management interventions, including diet, exercise or pharmacotherapeutic approaches, should be considered for overweight and obese infertile women.

**Key words: Obesity, overweight, ovarian induction and body mass index.**

## II. INTRODUCCION.

---

Las alteraciones de la función reproductiva en las mujeres ha sido motivo de investigación desde la antigüedad, la alimentación del ser humano ha tenido una función trascendental en el desarrollo de su cultura y en el desarrollo de sus enfermedades. La obtención de los alimentos por el hombre prehistórico se basaba en la caza y la recolección de alimentos, acumulándolos en cuevas. Fue hasta hace unos 10,000 años que el hombre desarrolló la agricultura dando comienzo al sedentarismo. La obesidad se incrementó después de la revolución industrial, debido a que el proceso tecnológico- cultural consiguió reducir la actividad y el gasto energético. En la actualidad, este fenómeno sigue observándose en diversos ámbitos de la vida cotidiana. La frase “que el alimento sea tu mejor medicina”, atribuida a Hipócrates, representa el ideal de la alimentación humana.

Desde una perspectiva antropológica la cultura desempeña un papel fundamental en la distribución de la obesidad y el sobrepeso (Brown, 1993). De este modo, a lo largo de la historia, la obesidad ha sido interpretada en diferentes civilizaciones como belleza, prosperidad económica, salud, fertilidad y bendición divina. De las evidencias antropológicas de la edad de piedra encontradas en Europa se pueden observar mujeres corpulentas. Una de las esculturas más famosas relacionadas con la obesidad es la llamada “Venus” de Willendorf, representación en piedra de símbolos de fertilidad o maternidad, figuras femeninas con vientres y muslos voluminosos, así como mamas péndulas. A principios de la Edad Media los grandes pintores de la corte de reyes como Luis XVI o Enrique VIII, donde se muestran individuos obesos, otro ejemplo son las exuberantes damas en la pintura de Peter Paul Rubens donde plasma los cuerpos desnudos de 3 mujeres obesas en “Las tres Gracias” (figura 1). La relación histórica entre la gordura y la fertilidad tiene un sentido biológico, ya que se requiere cierta cantidad de grasa en la adolescencia para iniciar la pubertad.



**Figura 1.** LAS TRES GRACIAS, PETER PAUL RUBENS (1577 1640) Tabla (221x181 cms) Escuela Flamenca. Barroco Siglo XVII

Existen en el mundo 1.7 billones de adultos por lo menos 155 millones de niños en edad escolar con sobrepeso y obesidad, y con riesgo de problemas graves de salud, en particular diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular varias formas de cáncer y la infertilidad. La edad promedio para desarrollar diabetes en la población se ha recorrido a 10 años más temprano que hace 15 a 20 años.

De los estudios más recientes en México, resulta evidente que las tasas de obesidad no sólo han alcanzado niveles alarmantes, sino que la velocidad a la que avanza la obesidad infantil y de adultos es particularmente inquietante. De aquí nuestro interés, en evaluar el impacto que tienen el sobrepeso y la obesidad en la Infertilidad, ya que no solo afecta a ésta, sino también el sufrir enfermedades durante la gestación y afectar al producto.

# III. ANTECEDENTES.

## 3.1 Definición de Obesidad

La obesidad consiste en un almacenamiento excesivo de triglicéridos en las células adiposas. Existe una diferencia entre obesidad y sobrepeso. La obesidad es un exceso de grasa corporal. El sobrepeso es un peso corporal que supera un peso normalizado o ideal. Se piensa que el peso ideal para cualquier adulto se corresponde con su peso ideal entre los 20 y 30 años de edad. Las fórmulas siguientes ofrecen el peso ideal en kilogramos:

$$\text{Mujeres: } 45,5 + [3 \times (\text{talla en cm} - 150) : 4 ]$$

$$\text{Varones: } 50 + [3 \times (\text{talla en cm} - 150) : 4 ]$$

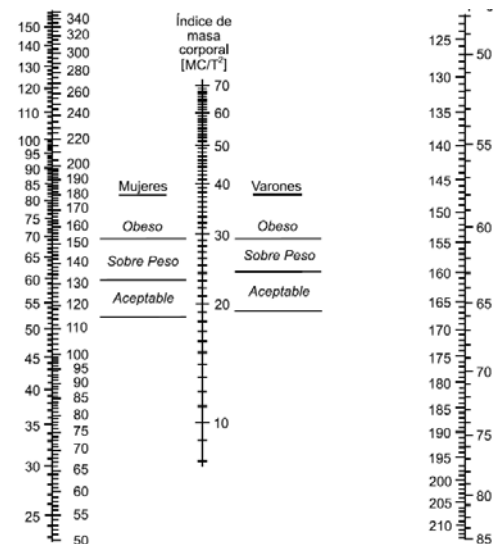
En un peso próximo al ideal, es posible que los sujetos tengan sobrepeso, pero no un exceso de grasa. Esto es especialmente aplicable a las personas que practican ejercicio con regularidad. Por consiguiente, el cálculo de la grasa corporal es más valioso que la medición de la talla y el peso.

El método más exacto para determinar la grasa corporal consiste en medir la densidad del organismo mediante una medición subacuática (hidrodensitometría). Sin duda alguna, no resulta práctico medir la densidad sumergiendo a los sujetos en agua en el consultorio; por consiguiente, se han hecho populares las mediciones de pliegues cutáneos con calibradores como un índice de la grasa corporal, o pueden utilizarse técnicas de imagen costosas. Estos últimos métodos no son necesarios para la práctica clínica. Resulta bastante más sencillo utilizar el nomograma de índice de masa corporal, un método que se ha comprobado que se corresponde íntimamente con las determinaciones densitométricas.

El índice de masa corporal (índice de Quetelet) es el cociente del peso dividido por la talla al cuadrado (en unidades métricas):

$$\text{IMC} = \text{Kilogramos} / \text{metros}^2$$

Para utilizar el nomograma de índice de masa corporal trazando una línea recta entre la talla y el peso corporal (Figura 2). 25 o más justifica el tratamiento.



**Figura 2.** Nomograma para la determinación del IMC. Bray en all. Definitions, measurements and classification of the syndromes of obesity. International Journal of Obesity, 2(2), 99-112, 1978.

El sobrepeso se define como un IMC de 25 o más. La obesidad se define como un IMC de 30 o más. Un IMC “bueno” para la mayoría de las personas se encuentra en el intervalo de 20 a 24. La mortalidad es mínima, aunque siguió siendo mayor con un índice de masa corporal de alrededor de 22 y más baja en las mujeres de mediana edad con un IMC inferior a 19. Un IMC en el intervalo de sobrepeso u obesidad predice un mayor riesgo de muerte prematura, con independencia de la edad de la paciente:

Sobrepeso: IMC = 25 – 29,9

Obesidad: IMC = 30 o más

Clasificación	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	
	Valores principales	Valores adicionales
<b>Infrapeso</b>	<b>&lt;18,50</b>	<b>&lt;18,50</b>
Delgadez severa	<16,00	<16,00
Delgadez moderada	16,00 - 16,99	16,00 - 16,99
Delgadez aceptable	17,00 - 18,49	17,00 - 18,49
<b>Normal</b>	18,50 - 24,99	18,50 - 22,99
		23,00 - 24,99
<b>Sobrepeso</b>	<b>≥25,00</b>	<b>≥25,00</b>
Preobeso	25,00 - 29,99	25,00 - 27,49
		27,50 - 29,99
<b>Obeso</b>	<b>≥30,00</b>	<b>≥30,00</b>
Obeso tipo I	30,00 - 34,99	30,00 - 32,49
		32,50 - 34,99
Obeso tipo II	35,00 - 39,99	35,00 - 37,49
		37,50 - 39,99
Obeso tipo III	≥40,00	≥40,00

**Cuadro 1.** Clasificación internacional (de la OMS: [Organización Mundial de la Salud](#)) del estado nutricional (infrapeso, sobrepeso y [obesidad](#)) de acuerdo con el IMC (índice de masa corporal).

Una persona es obesa cuando la cantidad de tejido adiposo es suficientemente alta (20% respecto al peso ideal) para alterar de forma perjudicial las funciones bioquímicas y fisiológicas y acortar la esperanza de vida. La obesidad se asocia a cuatro factores de riesgo importantes de aterosclerosis: hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. Las personas con sobrepeso presentan una mayor prevalencia de hipertensión arterial en todas las edades y el riesgo de desarrollar hipertensión arterial guarda relación con la cantidad de aumento de peso después de los 25 años de edad. La combinación de ambas (hipertensión arterial y obesidad) incrementa el riesgo de cardiopatía, enfermedad cerebrovascular y muerte. Incluso un incremento modesto del peso adulto, aun en un intervalo no considerado como sobrepeso, aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. Sin embargo, con cualquier valor de IMC, la presencia de un aumento del tejido graso abdominal, factores de riesgo metabólicos o antecedentes familiares intensos de diabetes, hipertensión arterial y cardiopatía incrementa el riesgo para una buena salud.

Está bien documentado que las mujeres tienen una mayor prevalencia de obesidad que los varones. Un motivo puede ser el hecho de que las mujeres presentan un metabolismo más bajo que los varones, aun cuando se ajusta respecto a las diferencias de composición corporal y grado de actividad. Otra razón de que un mayor número de mujeres engorden con la edad es la desaparición posmenopáusica del incremento del metabolismo que se asocia a la fase lútea del ciclo menstrual. La diferencia entre varones y mujeres es aún mayor a edades más avanzadas.

Desafortunadamente, el metabolismo basal disminuye con la edad. Después de los 18 años, el metabolismo en reposo se reduce cerca de un 2% por decenio. El descenso relacionado con la edad del metabolismo basal no se observa en las mujeres que siguen un programa regular de ejercicios de resistencia. Una persona de 30 años aumentará de peso de forma inevitable si no se modifica el aporte calórico o el grado de ejercicio con el transcurso de los años. La extensión en la mediana edad es un fenómeno tanto biológico como psicosociológico. Por consiguiente, es importante que nuestros pacientes y nosotros mismos conozcamos el tejido adiposo y el problema de obesidad (Speroff, 2004).

### **3.2 Susceptibilidad de los mexicanos a enfermedades asociadas a la obesidad.**

En México, los coeficientes de probabilidad de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial aumentan a partir de un IMC de 22 a 24 Kg/m<sup>2</sup> en ambos sexos, así como con valores de cintura de sólo 75 a 80 cm en varones y 70 a 80 cm en mujeres. Los mejores puntos de corte del IMC para predecir diabetes tipo 2 mediante el empleo de pruebas estadísticas de sensibilidad y especificidad fueron de 26.3 a 27.4 Kg/m<sup>2</sup> en varones y 27.7 a 28.9 Kg/m<sup>2</sup> en mujeres, con valores similares de Hipertensión arterial (HTA); esto es 26.2 a 27.0 Kg/m<sup>2</sup> y 27.7 a 28.9 Kg/m<sup>2</sup> para varones y mujeres respectivamente. Asimismo, los puntos de corte de la Cintura-Cadera (CC) para diabetes tipo 2 fueron 93 a 98 cm en varones y 94 a 99 cm en mujeres y para HTA, 92 a 96 cm (varones) y 93 a 96 cm (mujeres) (Sánchez-Castillo, 2000) (Berber, 2000). Estos puntos de corte de CC tuvieron mayor sensibilidad y especificidad que los IMC, lo que sugiere que el empleo de la

medición de CC permite a los médicos predecir con mayor confianza la probabilidad de encontrar enfermedades coexistentes en sus pacientes.

Al igual que en los análisis asiáticos, el riesgo de diabetes tipo 2 e hipertensión arterial comienza en los mexicanos a niveles más bajos de IMC y CC que los sugeridos por la Organización mundial de la Salud (OMS). Para fines de salud pública, la circunferencia de cintura es un mejor discriminador que las medidas de IMC (Cuadro 1).

Consideramos por lo tanto importante la revisión de los aspectos anatómicos, y fisiológicos del tejido adiposo.

### **3.3 El tejido adiposo.**

Durante varios decenios se consideró al tejido adiposo como un tejido inerte que solo tenía utilidad como amortiguador de las presiones que se reciben diario del medio ambiente externo, el cual se llenaba de gotas de lípidos.(Goldfine, 2005). Posteriormente, con el desarrollo de las ciudades y la mayor disposición de alimentos, aunado todo al sedentarismo, el tejido adiposo fue considerado como un tejido de almacenamiento de energía, que se hipertrofiaba pero sin la capacidad de regeneración. Ahora se sabe que es un tejido dinámico, endocrino y con capacidad de regeneración.

### **3.4 Constitución.**

El tejido adiposo está conformado por las células grasas o adipocitos que se encuentran distribuidos en forma aislada o en pequeños grupos en el tejido conectivo laxo. Cuando están organizadas en lobulillos, se les denomina tejido adiposo.

Se divide en dos tipos: tejido adiposo pardo y tejido adiposo blanco. El tejido adiposo pardo o fetal está presente en forma normal en el ser humano en etapas tempranas del desarrollo; aparece en la etapa embrionaria y continúa hasta meses después del nacimiento. El color está condicionado por una red capilar fina por la presencia de abundantes mitocondrias. El tejido adiposo pardo tiene utilidad como fuente de carbohidratos, en la síntesis de agua y la regulación de la termogénesis (Cohen, 2005 ). El tejido adiposo blanco se encuentra normalmente en el hombre adulto. Su color puede variar a amarillo, dependiendo de la concentración de carotenos.

Los adipocitos son células que contienen lípidos en el citoplasma, estas células se encuentran rodeadas por una matriz de tejido conectivo laxo, ricamente vascularizada por una red capilar fina, con inervación, entremezclada con fibroblastos, preadipocitos y células inmunitarias.

En la etapa postnatal el crecimiento puede ser hiperplásico (por diferenciación de preadipocitos a adipocitos maduros), o hipertróficos (por aumento de tamaño de adipocitos maduros secundario a mayor depósito de lípidos).

### **3.5 Fisiología del tejido adiposo.**

Tras la ingesta de grasa y su degradación por las lipasas gástricas y pancreáticas, la absorción de triglicéridos de cadena larga y ácidos grasos libres tiene lugar en el intestino delgado. Los quilomicrones (partículas microscópicas de grasa) transferidos a través de los vasos linfáticos hacia la circulación venosa sistémica se eliminan en condiciones normales por las células del parénquima hepático, en las que se libera una nueva lipoproteína a la circulación. Cuando esta lipoproteína se expone al tejido adiposo, se produce lipólisis a través de la acción de la lipoproteína lipasa, una enzima procedente de los propios adipocitos. Los ácidos grasos que se liberan a continuación entran en los adipocitos, donde se reesterifican con glicerofosfato en triglicéridos.

La liberación de ácidos grasos libres a partir del tejido adiposo se estimula por el ejercicio físico, el ayuno, la exposición al frío, la tensión nerviosa y la ansiedad. La liberación de ácidos grasos por lipólisis varía de una localización anatómica a otra. La grasa del epiplón, mesentérica y subcutánea es más labil y se moviliza con más facilidad que la de otros orígenes. Las regiones a partir de las que no se moviliza energía con facilidad son la grasa retrobulbar y perirrenal, en las que el tejido tiene una función estructural. La lipasa del tejido adiposo es sensible a la estimulación por la adrenalina y noradrenalina. Otras hormonas que activan la lipasa son la corticotropina (ACTH), tirotropina (TSH), somatotropina, tiroxina (T4), 3,5,3'-tryodotironina (T3), cortisol, glucagón, así como vasopresina y lactógeno placentario humano (hPL).

La actividad enzimática de la lipasa se inhibe por la insulina, que parece encontrarse solo como principal antagonista fisiológico del espectro de sustancias estimuladoras. Cuando la glucosa y la insulina son abundantes, el transporte de glucosa a los adipocitos es elevado y la producción de glicerofosfato aumenta para esterificar ácidos grasos.

### **3.6 Acción hormonal.**

Diferentes hormonas tienen acción directa sobre el metabolismo de los lípidos del tejido adiposo. Las dos hormonas que tienen acción directa sobre el metabolismo del tejido adiposo son la insulina y la adrenalina.

La insulina entra en contacto con receptores específicos de los adipocitos y regula la capacidad de almacenar energía a través de un segundo mensajero, el AMPc. Por otra parte, el incremento agudo de la glucemia, ya sea por hiperglucemia o hiperinsulinismo, incrementa la expresión de péptidos derivados de las grasas, tanto en el tejido adiposo visceral como el subcutáneo, lo que acelera el almacenamiento de lípidos.

Cinco subtipos de adrenorreceptores ( $\alpha - 1$  y  $2$   $\beta - 1,2$  y  $3$ ) están implicados en la regulación adrenérgica del tejido adiposo blanco y pardo, el balance entre los diferentes subtipos adrenorreceptores es el punto de regulación que determina el efecto final de las aminas fisiológicas en el adipocito, por lo tanto su distribución en el tejido adiposo es importante. Se ha informado de regulación heteróloga de los  $\beta$ -adrenorreceptores con glucocorticoides en tanto que



las hormonas sexuales esteroideas muestran regulación por la expresión de  $\alpha_2$ -adrenorreceptores (andrógenos) y la alteración de la actividad de adenilciclase por los estrógenos. Los glucocorticoides favorecen la acumulación de lípidos, al menos parcialmente, por la estimulación de la activación de la lipoproteinlipasa en cuanto a la movilización de los lípidos su efecto es controvertido (Horber, 1991). La hormona de crecimiento reduce la cantidad de tejido adiposo e incrementa la liberación de ácidos grasos.

### **3.7 Papel metabólico.**

El papel metabólico del tejido adiposo blanco es complejo, este tejido es necesario para la homeostasis de la glucosa en los procesos inflamatorios. Un cambio importante en cuanto al concepto dinámico de los adipocitos fue el descubrimiento de la leptina, hormona producida por los adipocitos blancos, lo que le confiere a este tejido propiedades endócrinas.

Las concentraciones de leptina son una señal importante que provee la información al sistema nervioso central de la energía almacenada en el tejido adiposo. La leptina también regula una amplia variedad de procesos fisiológicos, entre ellos el peso corporal. No se conoce en realidad el mecanismo por el cual los adipocitos cuantifican la energía almacenada. La vía metabólica de las hexosaminas ha sido propuesta como el mecanismo por el cual las células censan la entrada de nutrientes en particular la glucosa. Por estudios realizados en ratas se sugiere que el metabolismo de la glucosa regula la producción de leptina en los adipocitos. Se ha descrito la producción y liberación de ácidos grasos, citocinas, TNF- $\alpha$ , interleucinas, inhibidor del activador del plasminógeno tipo I (PAI – 1), entre otros. Estos productos secretados por el adipocito tienen una función importante en la retroalimentación y regulación del apetito, así como la acumulación de energía y resistencia a la insulina.

Los glucocorticoides, los estrógenos y la insulina son estimuladores de la leptina. En cambio la estimulación de los receptores adrenérgicos  $\beta_3$  y los andrógenos la disminuyen, al igual que la hormona de crecimiento en niños, la IGF-1 y la somatostatina.

### **3.8 Leptina y pubertad**

Frish y cols. demostraron que para el inicio del desarrollo puberal se requería un 17% de grasa corporal, y para mantener los ciclos ovulatorios, un 22%. El valor normal del índice del IMC en la adolescencia sería de 20 -24 Kg/m<sup>2</sup>, que correspondería a más o menos 28% de tejido graso. Las adolescentes aumentan su peso en forma relativa desde la menarca (porcentaje de grasa corporal alrededor del 25%); luego, entre los 16 y los 18 años, cuando se estabiliza la composición corporal, la grasa constituye el 28% del peso corporal.

La leptina actúa a través de receptores funcionales en el núcleo arcuato del hipotálamo y sirve como señal aferente de saciedad que regula el apetito, el peso corporal y el gasto de energía así como la maduración sexual (Kiess, 1998). El mediador en el núcleo arcuato es el neuropéptido Y (NPY). Por lo tanto la leptina representaría una puerta metabólica para el inicio de la pubertad. Esta, participaría en la función reguladora de la **secreción de FSH-LH** e indirectamente a través de

la regulación de los pulsos de GNRH, así como en la producción de ACTH y en los niveles de cortisol y en la liberación de la hormona de crecimiento.

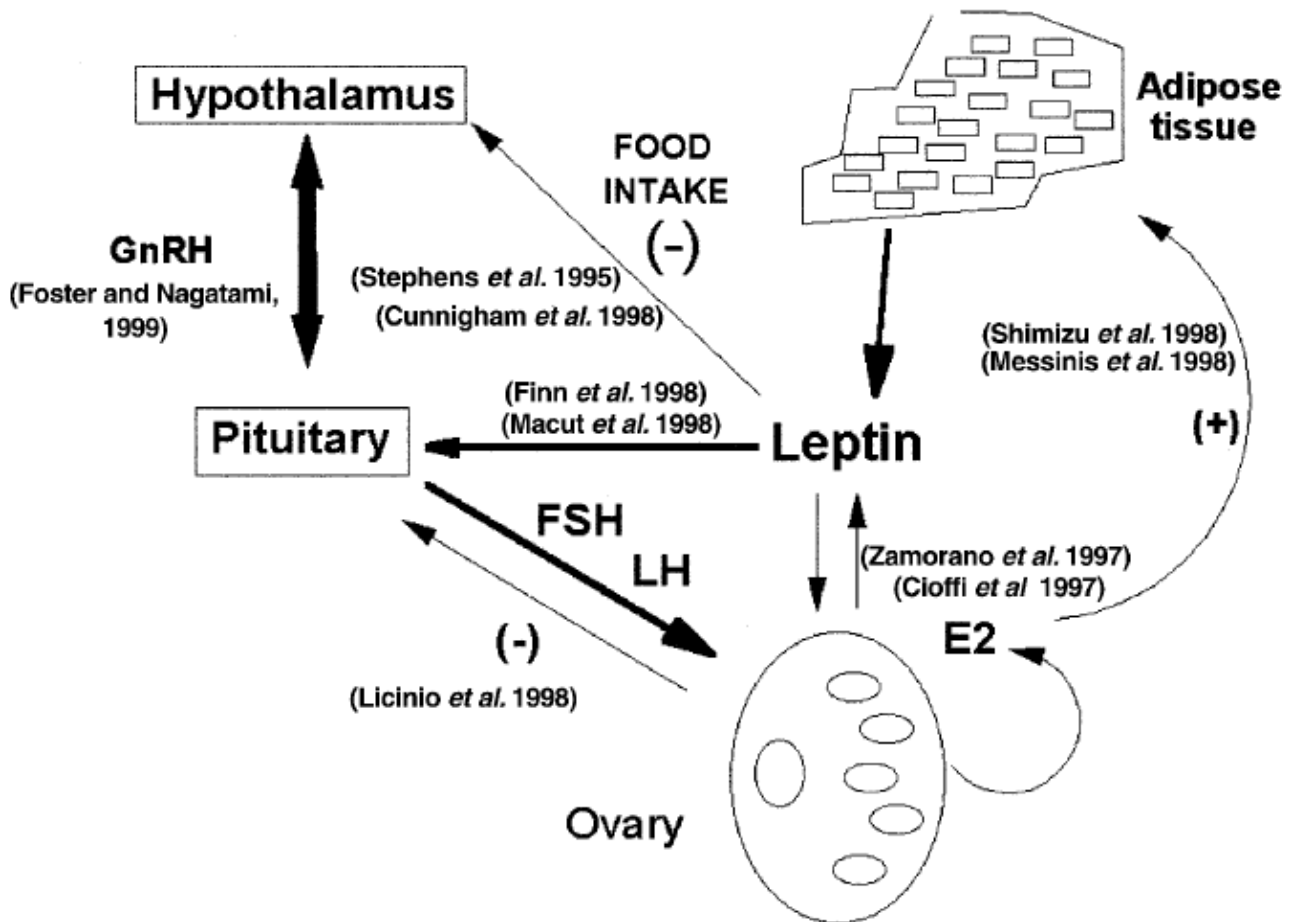
La leptina se incrementa tanto en los varones como en las mujeres antes de la aparición de otras hormonas reproductivas relacionadas con la pubertad. En el varón, los niveles de leptina son más bajos que en la mujer pues en ellas se incrementan con la edad, luego de los 10 años. También habría otras señales periféricas, como la IGF-1, aumento de insulina, hormona tiroidea etc. que son importantes en la maduración del eje reproductivo.

### **3.9 Leptina y reproducción.**

La leptina juega un papel importante en la función reproductora. Como hormona antiobesidad, su rol es fundamental en el comienzo del desarrollo humano, en la pubertad; cumple varios roles en reproducción, embarazo en el metabolismo de lípidos – inhibiendo la lipogénesis en el hígado y en el tejido adiposo-, en la hematopoyesis, en la respuesta aguda a la inflamación etc. En los últimos años, se ha comprobado la contribución de la leptina en la circulación fetoplacentaria, jugando un rol biológico e importante en el desarrollo y metabolismo fetal. Se puede enfatizar la relación entre la secreción de leptina y los trastornos menstruales, así como anticipar el rol de esta hormona en la patogenia del síndrome de ovario poliquístico. Se ha demostrado que el IMC estaría fuertemente involucrado en la circulación de los niveles de leptina en mujeres con ciclos normales y con disfunción ovárica.

La leptina juega un papel potencialmente importante en la infertilidad humana dados los descubrimientos de sus efectos reguladores en la fertilidad de ratones. Hay una fuerte correlación entre la concentración de leptina sérica y la grasa corporal y el índice de masa corporal (IMC) en humanos. Se han reportado niveles aumentados de leptina en mujeres con PCOS sin embargo esto no está muy bien sustentado. No hay una explicación clara para estas inconsistencias, aunque la compleja interrelación entre la leptina y el peso corporal, la obesidad, la distribución de la grasa corporal y múltiples factores requieren análisis estadísticos con grandes muestras de pacientes para poder detallar su relación. Por otro lado, existe una asociación positivamente consistente entre los niveles de leptina y la obesidad y en mujeres no obesas que cursan con PCOS que no fueron hiperleptinémicas. Dados los bien establecidos efectos de la leptina en la esteroidogénesis del ovario y la ovulación en roedores y en humanos, se puede especular que las altas concentraciones de leptina pueden tener un papel en la patogénesis de la PCOS y los trastornos reproductivos influenciados por la obesidad (Norman, 2004).

La concentración de leptina aumenta con la obesidad y disminuye rápidamente durante el ayuno, haciendo de este un sensor ideal de deficiencia energética. Los receptores de leptina están presentes en las neuronas hipotalámicas que controlan el balance de energía y la función reproductiva. La leptina regula la síntesis y secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas, de gonadotropinas, y de esteroides sexuales (figura 3).



**Figura 3.** Modelo hipotético de la relación entre la leptina y el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. La leptina es una señal molecular del tejido adiposo que regula la ingesta de comida, aparentemente a través de la acción del neuropéptido Y. Datos recientes sostienen la idea de que la unión de la leptina se une a su receptor de forma corta para su transporte a la región arcuata del hipotálamo. La síntesis de neuropéptido Y disminuye, disminuyendo el apetito y el incremento del gasto de energía corporal total y de pérdida de peso. Por lo tanto, la leptina comunica el lado de reserva adiposa con el hipotálamo. La leptina también es sintetizada en el tejido reproductivo y está relacionada con la función del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. La hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y los pulsos de LH pueden estar relacionados con la acción de la leptina. La leptina puede regular directamente la función de los órganos reproductivos y, vía efecto parácrino, puede regular la síntesis de estradiol. Además, las

Se ha observado que la deficiencia congénita de leptina resulta en una alimentación voraz y obesidad mórbida – efectos que se encuentran en relación con la falla de la regulación de retroalimentación negativa. Más aún, la deficiencia de leptina resulta en un hipogonadismo hipotalámico e hipotiroidismo central. En roedores, la deficiencia de leptina eleva los niveles de glucocorticoides. El tratamiento con leptina revierte esta anomalía, confirmando el papel

crucial de esta hormona en la homeostasis de la energía y la función neuroendócrina. La disminución en los niveles de leptina durante el ayuno media la supresión de hormonas reproductivas, tiroidea, y hormona del crecimiento y la elevación de los niveles de glucocorticoides, además de estimular la ingesta alimentaria y limitar el gasto energético. Esta respuesta mediada por la leptina al ayuno podría desarrollar una defensa en contra de la amenaza de la inanición al limitar el alto costo energético que implica la reproducción, el crecimiento y la termogénesis tiroidea, mientras la ingesta de comida estimula y almacena energía. Más aún la evidencia de una relación entre los almacenes de energía, la leptina, y la reproducción proviene de los pacientes con lipodistrofia, una condición caracterizada por la pérdida y redistribución de grasa corporal; niveles bajos de leptina; amenorrea hipotalámica; la acumulación de triglicéridos en el hígado, músculo, y otros tejidos (esteatosis); hiperlipidemia; resistencia a la insulina severa; y diabetes. Además de dar marcha atrás a las perturbaciones metabólicas, la leptina estimula a las gonadotropinas y la secreción de estradiol y normaliza los ciclos menstruales, a pesar de una posterior disminución de la grasa corporal (Rexford, 2004).

### **3.10 Obesidad y trastornos menstruales.**

Los estudios clásicos de Mitchell y Roges (Mitchell, 1953) y Hartz y cols. (1979) mostraron que la obesidad se encuentra presente con una tasa 4 veces mayor en mujeres con trastornos menstruales que en las mujeres con ciclos normales. Cuarenta y cinco por ciento de las mujeres amenorreicas fueron obesas mientras que el 9-13% de las mujeres con periodos normales tuvieron sobrepeso. Además, la anovulación estuvo fuertemente asociada con la obesidad: las mujeres con obesidad severa tuvieron una tasa de desordenes menstruales de 3.1 veces mayor que las mujeres con peso normal (BMI 18.5-25 kg/m<sup>2</sup>). La obesidad en las adolescentes estuvo positivamente asociada con la irregularidad menstrual posteriormente en la vida y la obesidad estuvo correlacionada con ciclos largos y anormales, flujo menstrual aumentado e hirsutismo. Lake y colaboradores (1997) estudiaron mujeres de 7, 11, 16, 23 y 33 años de edad y encontraron que la obesidad en la infancia y en edades próximas a los 20's incrementaba el riesgo de problemas menstruales. Las mujeres que tuvieron sobrepeso (BMI 23.9-28.6 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (>28.6kg/m<sup>2</sup>) a los 23 años de edad tuvieron 1.32 veces y 1.75 veces más probabilidad de padecer trastornos menstruales respectivamente (Norman, 2004).

El aumento de la conversión periférica de hormonas sexuales por la aromatasa, junto con la caída en las concentraciones plasmáticas de globulina fijadora de esteroides sexuales dan como resultado una mayor presencia de estrógenos libres en sangre. La concentración excesiva de estrógenos interfiere con la regulación por retroalimentación en el eje hipotálamo-hipófisis, alterando la función reproductiva normal y causando irregularidades, comúnmente ciclos anovulatorios; a mayor grado de obesidad, más profundo el efecto en la función ovárica. La obesidad probablemente justifica el 6% de la infertilidad primaria (Haslam, 2005).

Existe evidencia de que el aumento en el IMC está asociado a un aumento en las dosis de medicamentos requeridos para la inducción de ovulación, Se ha observado que la obesidad,

independientemente de la hiperinsulinemia, está relacionada con un menor número de ovocitos y a un aumento en la cantidad de gonadotropinas para la estimulación ovárica (Norman, 2004).

### **3.11 Obesidad, Síndrome de Ovario Poliquístico y Desórdenes reproductivos.**

La obesidad asociada al SOP puede agravar el cuadro clínico de hiperandrogenismo e irregularidades menstruales. Kiddy y colaboradores (1992) encontraron que las mujeres con obesidad y PCOS tenían 88% de probabilidades de presentar alteraciones menstruales comparado con el 72% en mujeres no obesas con PCOS (Norman, 2004).

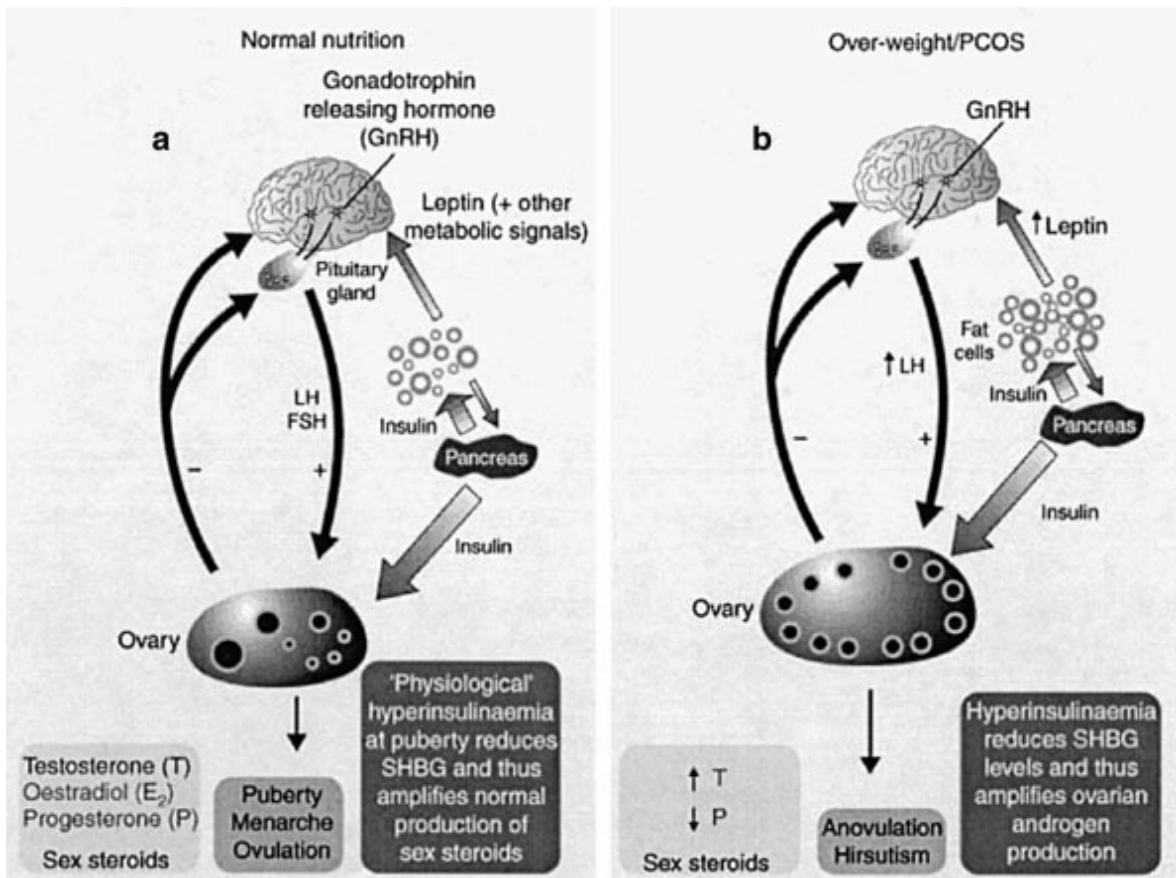
Las mujeres infértiles con síndrome de ovario poliquístico presentan oligomenorrea o anovulación. Asimismo, tienden a ser insulinoresistentes, lo cual es más frecuente en pacientes obesas o con sobrepeso.

La obesidad, particularmente en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), pueden tener varios trastornos reproductivos. Esto debido a la compleja interacción entre la glándula pituitaria, el páncreas y el ovario, resultando en cambios en el patrón de secreción hormonal (figura 4). Un 50% de mujeres con PCOS son obesas o tiene sobrepeso. En mujeres caucásicas con PCOS, se encuentra que la severidad tanto de los síntomas clínicos como metabólicos están positivamente correlacionados con el índice de masa corporal (IMC). Existe evidencia que muestra que aun en las mujeres con peso adecuado que sufren SOP tienen incremento en la grasa intra-abdominal (Norman, 2004).

La importancia de este síndrome, más allá del impacto en la función reproductiva, estaría relacionada con los riesgos a largo plazo del estado de anovulación crónica y los factores extra ováricos, como son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, los riesgos de enfermedad coronaria y la dislipidemia. (Utiger, 1996) Por lo tanto, es una patología que debe tenerse siempre presente y tratarse en forma prematura para disminuir estos riesgos.

### **3.12 Síndrome metabólico (síndrome X)**

Este síndrome, descrito por primera vez en 1988 por Gerald Reaven es de naturaleza multifactorial. Es un síndrome metabólico (SM) caracterizado por la resistencia a la insulina (IR), un fenómeno evidenciado por la necesidad del páncreas de incrementar la producción de insulina para mantener los niveles normales de glicemia. La insulinoresistencia puede definirse como un estado (a nivel celular, tisular o de todo el cuerpo) en el cual se necesitan cantidades de insulina mayores que las normales para obtener una respuesta cuantitativamente normal (Scaglia, 2000).



**Figura 4.** Mecanismo hormonal que relaciona la nutrición/dieta con la fertilidad femenina. (a) Función ovárica normal - resultado de una pubertad normal y una competencia reproductiva – es controlada primariamente por las gonadotropinas LH y FSH de la glándula pituitaria, secreción la cual es regulada por la hormona cerebral GnRH. El estado nutricional está ligado al sistema reproductivo femenino a través de los efectos de una hormona proveniente del tejido adiposo (leptina) y por la insulina proveniente del páncreas, las cuales alteran la biodisponibilidad del estradiol y la testosterona por la afección en la producción de la SHBG (sex hormone-binding globulin [globulina fijadora de hormonas sexuales]) proveniente del hígado. La insulina puede actuar directamente en el ovario. (b) En las mujeres con sobrepeso y/o aquellas con síndrome de ovario poliquístico (PCOS [polycystic ovary syndrome]), un incremento en el número de células grasas resulta en una cascada de cambios, que involucran incremento en la leptina y en los niveles de insulina y un aumento preferencial en la LH, no así en los niveles de FSH. El efecto neto de estos cambios es la estimulación del desarrollo parcial de folículos los cuales secretan niveles supranormales de testosterona, pero que raramente ovulan (de ahí la baja progesterona). Estos cambios están exacerbados por la reducción de la SHBG inducida por la insulina, lo que amplifica la producción/acción de la testosterona ovárica. Además, existe una predisposición genética al PCOS. Debería de notarse que el crecimiento fetal alterado puede también resultar en un incremento en el número/tamaño de las células grasas y un incremento en la resistencia a la insulina en la edad adulta, a pesar de que la relación entre la fertilidad y el PCOS continua confusa (Sharpe and Franks, 2002)

Se considera que la resistencia al consumo de glucosa mediado por insulina en el músculo esquelético podría ser la base fisiopatológica para explicar las numerosas alteraciones clínicas que presenta. En 1988, la Organización Mundial de la Salud propuso que se denominara a esta patología Síndrome Metabólico X (Alberti, 1988).

La característica de este síndrome incluye: intolerancia a la glucosa (puede presentarse o no), insulinoresistencia (frecuentemente asociada a hiperinsulinemia), depósito central de grasa,

dislipidemia aterogénica, Triglicéridos elevados von C-HDL bajo y presencia de LDL pequeños y densos, hipertensión arterial, hiperuricemia, enfermedad cardiaca y coronaria aumentada de 2 – 7 veces, y aumento del inhibidor tipo 1 activador del plasminógeno (PAI-1), ascenso de proteína C reactiva y, finalmente, aumento de los marcadores de inflamación cardiovascular.

Pascuali R. y cols. demostraron que el aumento del tejido graso y la distribución periférica se asocia a:

- Aumento en la secreción de LH. Androstenediona y estrona
- Aumento de triglicéridos, HDL y apolipoproteina B, disminución de HDL colesterol
- Niveles más altos de glucemia en ayuno y glucemia estimulada por insulina
- Aumento de la presión arterial diastólica
- Mayor grado de obesidad y menor prevalencia de acné.

Las manifestaciones endócrinas, en edades más jóvenes, la insulina actúa en exceso sobre el hígado inhibiendo la síntesis de SHBG, dejando más andrógenos libres, principalmente la testosterona, también aumentan los factores de crecimiento, de los que existen cinco tipos, el IGF-1 e IGF-2 (factores similares a insulina por su estructura homóloga a la proinsulina). Estos se caracterizan por la proliferación celular, la acción anabólica y la diferenciación celular. Hay una disminución del IGFBP-1, que deja por lo tanto más IGF-1 libre.

La alteración de estas hormonas más el estímulo que realiza la insulina en forma directa sobre el ovario y suprarrenal hace que aumente la secreción de andrógenos y como consecuencia se presentan alteraciones menstruales, hiperandrogenismo e infertilidad (alteración de la insulinoresistencia a corto y mediano plazo).

### **3.13 Medidas preventivas**

**Evitar el sedentarismo:** el beneficio del entrenamiento físico sobre el metabolismo de la glucosa ha sido bien estudiado. Se4 hay comprobado que el ejercicio físico estimula la toma de glucosa mediada por la insulina. Produce aumento del reclutamiento en los receptores para insulina, aumenta la % AMP kinasa activada, que modula la energía del músculo esquelético estimulando el paso de la proteína Glut4 a la membrana plasmática, permitiendo la redistribución de los depósitos de glucógeno e incrementando el transporte de glucosa. (Ref. Pascuali R y cols. Treatment of polycystic ovary syndrome with lifestyle intervention. Curr Opin Endocrinol Diabetes: 2002; 9:459-468)

**Dieta:** La ingesta elevada de carbohidratos podría ser la causa de la insensibilidad a la insulina. Las dietas altas en contenido graso y carbohidratos, con bajo contenido de fibra, aumentan la RI y los antecedentes de obesidad. Las dietas ricas en grasa y bajas en fibras incrementan los niveles circulantes de estrógenos y progesterona. La dieta rica en fibras lleva a la disminución de estrógenos, disminución de insulina (< absorción de nutrientes). La disminución de peso corporal llevará a una disminución de andrógenos, disminución de insulina, disminución de lípidos y aumento de SHBG.

La reducción del 5% del peso corporal mejora el perfil endocrinológico y clínico de las pacientes, por lo tanto es aconsejable disminuir los hidratos de carbono de absorción rápida lo mismo que las grasas saturadas

En resumen, Dentro de las medidas preventivas en pacientes con sobrepeso u obesidad estarían: la detección precoz de pacientes con intolerancia a la glucosa o insulinoresistencia en los grupos de alto riesgo (SOP, fumadoras, estrés, antecedentes familiares de diabetes, diabetes gestacional, sedentarismo, iatrogenia medicamentosa, obesidad principalmente abdominocervical, etc.). La detección en la adolescencia de pacientes con alteraciones metabólicas; mejorando el estilo de vida, la actividad física y utilizando moduladores de la insulina, podría prevenir a largo plazo una RI, la diabetes tipo II y, posteriormente, el desarrollo de enfermedades coronarias. En el área reproductiva que es una de las finalidades de ésta tesis: Lograr la fertilidad, tener un embarazo de mejor calidad y sin complicaciones (Diabetes gestacional, preeclampsia), y por supuesto mejor calidad de vida en el producto.



## IV. OBJETIVO.

---

Encontrar la relación que existe entre el Índice de Masa Corporal y la respuesta a la Estimulación Ovárica Controlada en base al consumo total de gonadotropinas por ciclo y al número de ovocitos capturados al final de la estimulación ovárica controlada.

## V. HIPOTESIS.

---

Como es bien sabido el aumento en el índice de masa corporal patológico interviene de forma negativa en la fertilidad de la mujer, ya sea en un ciclo natural, así como, en una estimulación ovárica controlada. Conociendo lo anterior, hemos considerado esperar el mismo comportamiento universal en las pacientes de Reproducción y Genética en un año de seguimiento en donde esperamos observar que a mayor índice de masa corporal mayor será el consumo de gonadotropinas y menor el número de ovocitos capturados.

## VI. JUSTIFICACION.

---

La adecuada valoración clínica con tratamientos encaminados a mejorar tanto los hábitos alimenticios como la actividad física cotidiana pueden lograr una disminución de la grasa corporal que a su vez represente la reinstauración de la fertilidad de forma espontánea, o que permita, conseguir un mejor resultado en tratamientos de reproducción asistida. El incorporar pacientes con un adecuado peso (evaluado a través del índice de masa corporal) provee al médico de más recursos que ofrecer con una mayor expectativa para cada tratamiento. A su vez, las pacientes que deseen tratamiento por infertilidad verán un beneficio al contemplar un menor impacto económico por tratamiento y por otro lado una mayor captura ovular que reduce la posibilidad de requerir de múltiples estimulaciones al permitirles, a través de la criopreservación de gametos y/o embriones, tener más posibilidades de embarazo con una sola estimulación ovárica.

El educar tanto al médico tratante como a la paciente de la importancia de un adecuado índice de masa corporal permitirá realizar un escrutinio más orientado a determinar la causa de la infertilidad dejando a un lado la cómoda justificación del sobrepeso, orientando a los clínicos a una mejor conducta terapéutica y posológica.

## VII. ALCANCE.

---

Sensibilizar al clínico en reproducción asistida la importancia de insistir en sus pacientes de la pérdida de grasa corporal como primera línea de tratamiento en la infertilidad independientemente de la causa por la cual esta sea condicionada. La apatía del paciente no debe de ser de ningún modo una vía para presionar al médico a iniciar tratamientos médicos en momentos no indicados.

## VIII. MATERIAL Y METODO

---

Tipo de estudio: Estudio clínico.

Diseño del estudio: Observacional retrospectivo.

Lugar del estudio: Clínica de reproducción asistida “Reproducción y Genética AGN y Asociados”.

Población del estudio: Pacientes que se incorporan a ciclos de alta complejidad para estimulación ovárica controlada en el periodo comprendido entre Junio del 2008 y Julio del 2009 en la clínica “Reproducción y Genética AGN y Asociados”.

Descripción del estudio: Se revisaron los expedientes de las pacientes que con infertilidad ya sea primaria o secundaria se incorporaron a tratamiento de alta complejidad en el periodo comprendido entre Junio del 2008 y Julio del 2009 y que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión descritos más adelante en esta tesis. Con los datos obtenidos se realizó el análisis descriptivo.

# IX. CRITERIOS DE SELECCIÓN.

---

## Criterios de Inclusión:

- Pacientes con infertilidad primaria o secundaria que se incorporaran a tratamiento con ciclos de alta complejidad.

## Criterios de exclusión:

- Pacientes con infertilidad primaria o secundaria que se incorporaran a tratamiento con ciclos de baja complejidad.

## Criterios de eliminación:

- Pacientes que en tratamiento de alta complejidad se hubiera cancelado el ciclo.

# X. RESULTADOS.

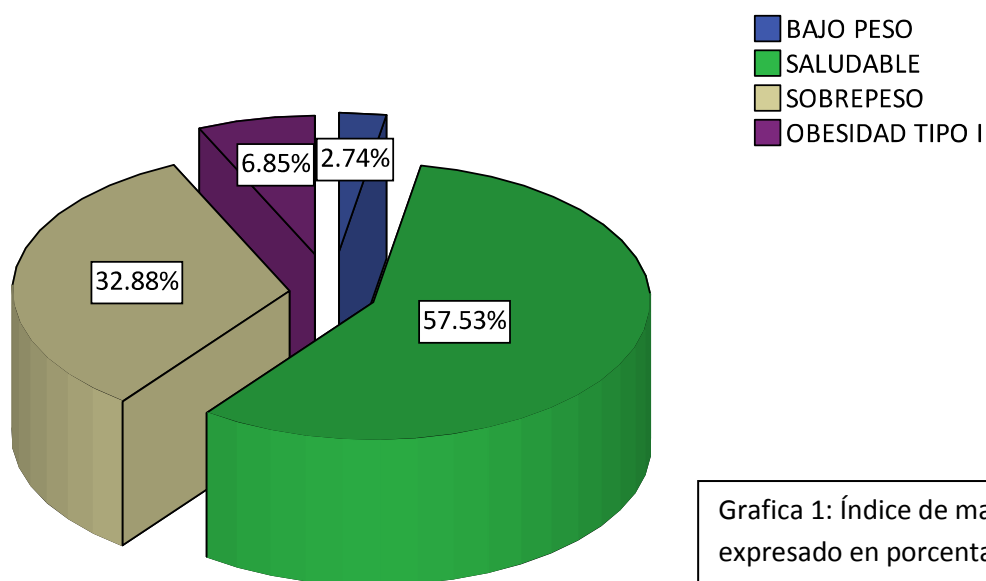
La revisión de expedientes en un año de seguimiento deriva los siguientes resultados.

Con respecto al índice de masa corporal de los 73 casos revisados se encontró que el 57.5 % de las pacientes que se incorporaron a ciclos de alta complejidad se encontraban con peso adecuado, el 2.7% con bajo peso y 39.7% con aumento de peso, de los cuales 32.9% presentaron sobrepeso y 6.8% obesidad, como se muestra en la tabla 1 y en la gráfica 1.

Tabla 1. INDICE DE MASA CORPORAL EN EL GRUPO ESTUDIADO.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>BAJO PESO</b>	2	2.7	2.7	2.7
<b>SALUDABLE</b>	42	57.5	57.5	60.3
<b>SOBREPESO</b>	24	32.9	32.9	93.2
<b>OBESIDAD TIPO I</b>	5	6.8	6.8	100.0
<b>Total</b>	73	100.0	100.0	

## IMC



La tabla 2 desglosa las edades en frecuencia y porcentaje, la gráfica 2 describe por grupos de edades el porcentaje de incidencia para cada grupo etario.

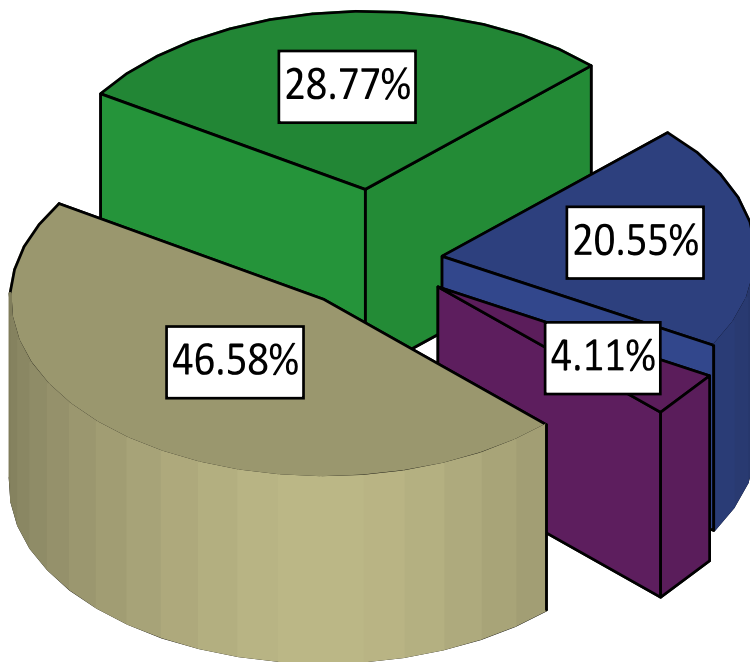
**Tabla 2: EDAD**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	19	1	1.4	1.4	1.4
	21	1	1.4	1.4	2.7
	22	1	1.4	1.4	4.1
	24	1	1.4	1.4	5.5
	25	1	1.4	1.4	6.8
	26	2	2.7	2.7	9.6
	27	2	2.7	2.7	12.3
	28	4	5.5	5.5	17.8
	29	1	1.4	1.4	19.2
	30	1	1.4	1.4	20.5
	31	2	2.7	2.7	23.3
	32	4	5.5	5.5	28.8
	33	2	2.7	2.7	31.5
	34	4	5.5	5.5	37.0
	35	9	12.3	12.3	49.3
	36	9	12.3	12.3	61.6
	37	12	16.4	16.4	78.1
	38	8	11.0	11.0	89.0
	39	3	4.1	4.1	93.2
	40	2	2.7	2.7	95.9
	41	2	2.7	2.7	98.6
	42	1	1.4	1.4	100.0
	Total	73	100.0	100.0	



# EDAD

- < 30 AÑOS
- 31-35 AÑOS
- 36-40 AÑOS
- > 40 AÑOS



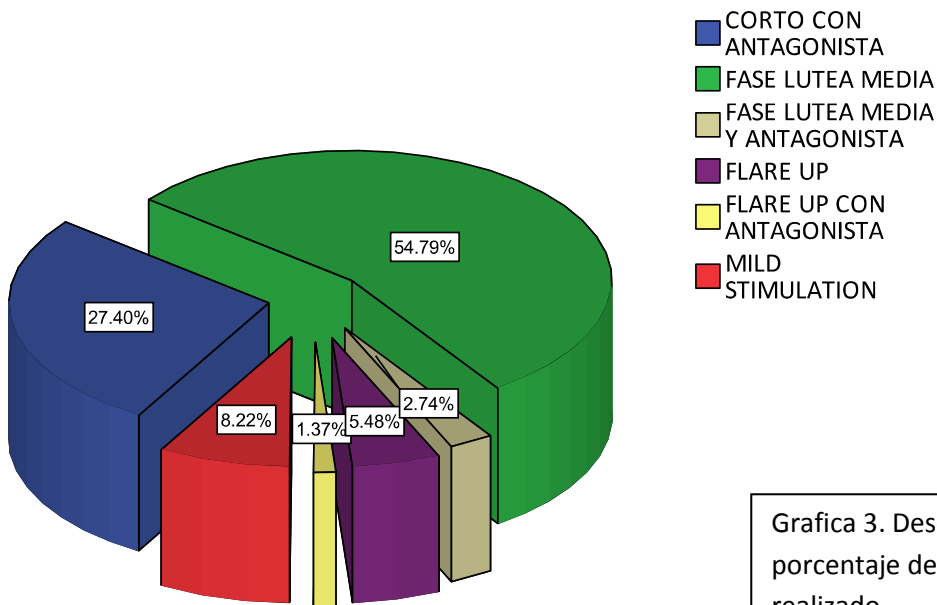
GRAFICA 2: Representación en porcentajes de la edad por grupo etario.

El tipo de ciclo de alta complejidad al cual fueron sometidas las pacientes se describe en la tabla 3. La gráfica 3 muestra la frecuencia de esto.

**Tabla 3. Descripción del tipo de Ciclo utilizado para la estimulación ovárica controlada.**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	CORTO CON ANTAGONISTA	20	27.4	27.4	27.4
	FASE LUTEA MEDIA	40	54.8	54.8	82.2
	FASE LUTEA MEDIA Y ANTAGONISTA	2	2.7	2.7	84.9
	FLARE UP	4	5.5	5.5	90.4
	FLARE UP CON ANTAGONISTA	1	1.4	1.4	91.8
	MILD STIMULATION	6	8.2	8.2	100.0
	Total	73	100.0	100.0	

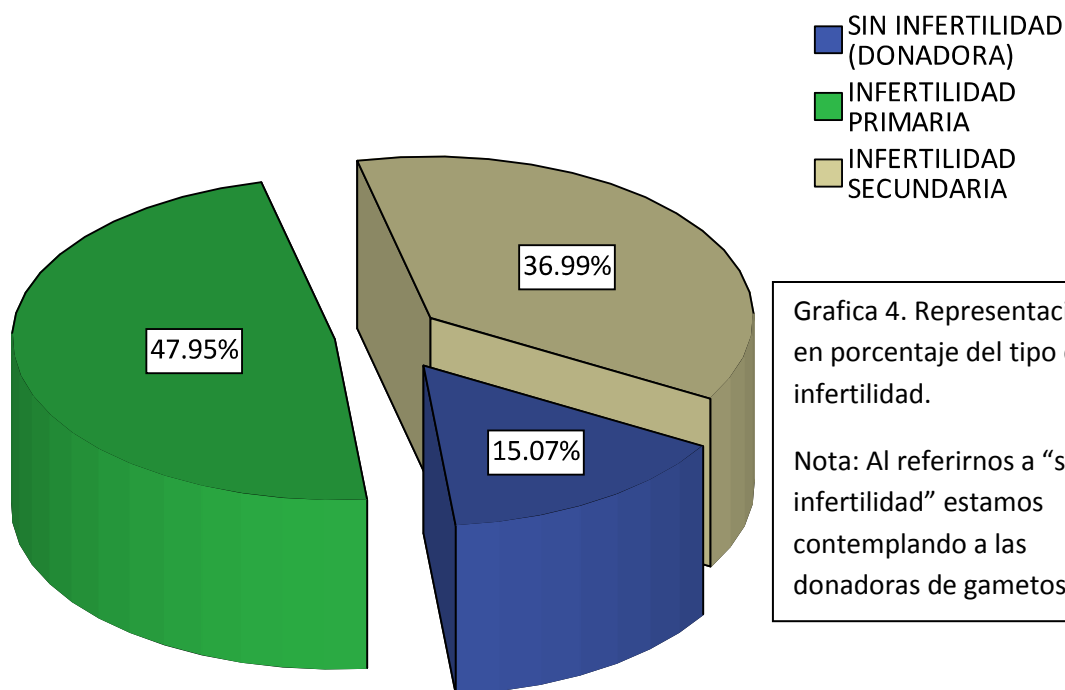
## Tipo de Ciclo



Grafica 3. Descripción en porcentaje del tipo de ciclo realizado.

Al clasificar la infertilidad en primaria o secundaria la tabla 4 describe la frecuencia de la misma. En la grafica 4 podemos apreciar que un 15.07% no presentan infertilidad, este porcentaje corresponde a las donadoras de gametos que se consideran pacientes sanas y que su exposición a ciclos de alta complejidad no tiene otra finalidad que la captura ovular.

## TIPO DE INFERTILIDAD



Grafica 4. Representación en porcentaje del tipo de infertilidad.

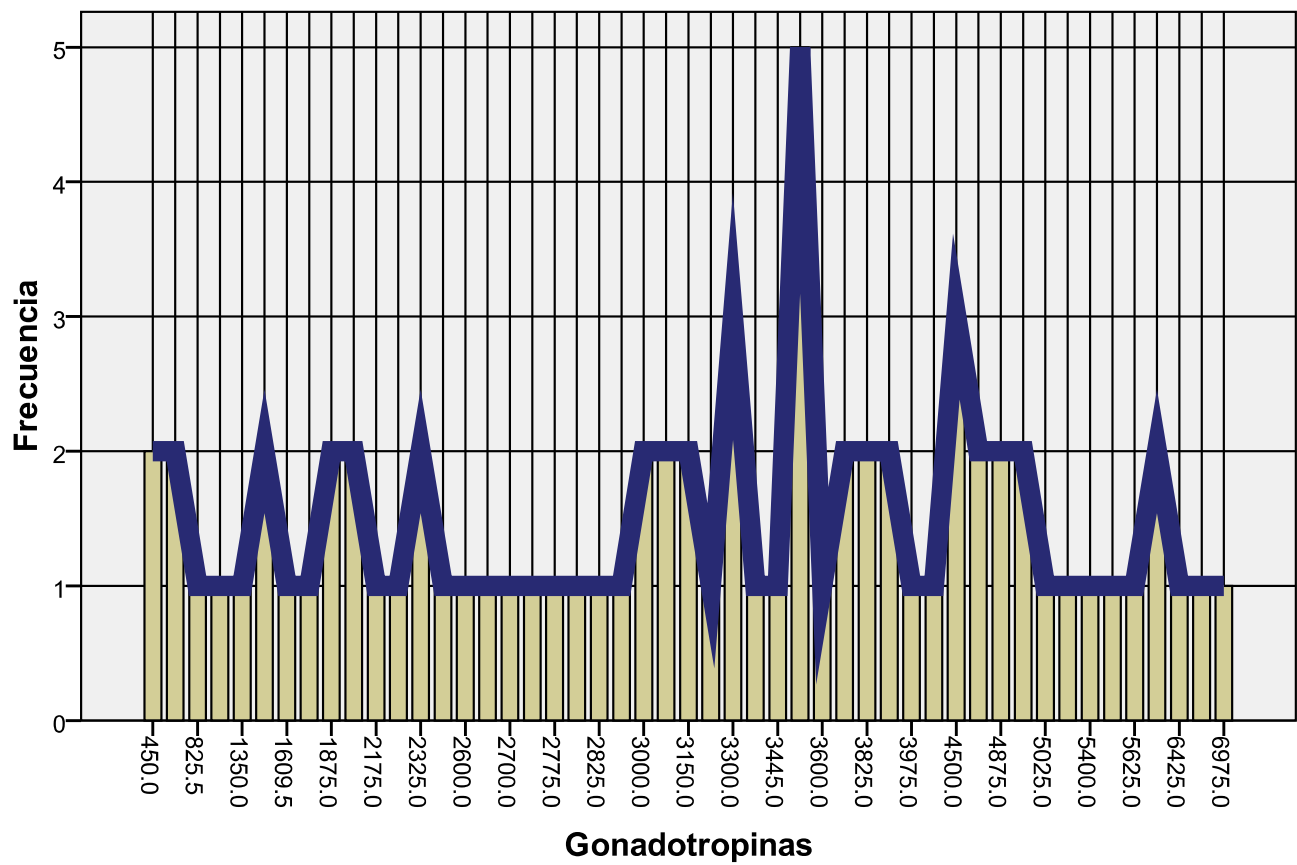
Nota: Al referirnos a “sin infertilidad” estamos contemplando a las donadoras de gametos.

El consumo de gonadotropinas se expresa con la media en la tabla 5 y pictóricamente en la gráfica 5.

**Tabla 5. Media en UI en el consumo de gonadotropinas.**

Gonadotropinas	
N	Válidos 73
	Perdidos 0
	Media 3347.842

### Gonadotropinas



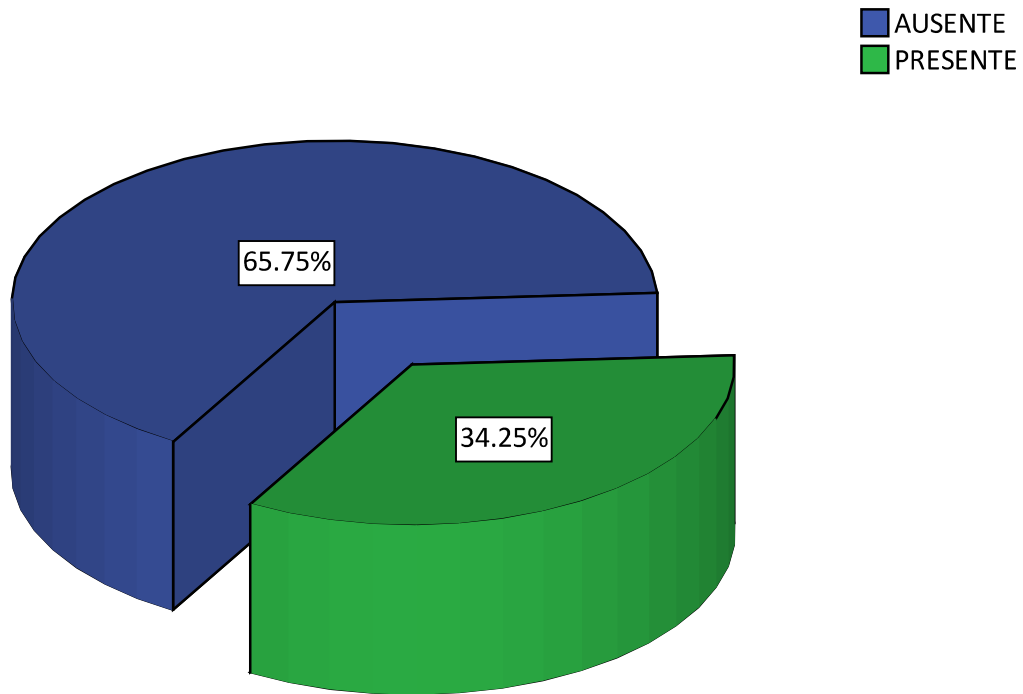
Grafica 5.Frecuencia en el consumo de unidades de gonadotropinas.

**Tabla 6. FACTOR TUBARIO EN EL GRUPO DE ESTUDIO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	48	65.8	65.8	65.8
	PRESENTE	25	34.2	34.2	100.0
	Total	73	100.0	100.0	

Las causas de infertilidad por factores se expresan a continuación.

## FACTOR TUBARIO



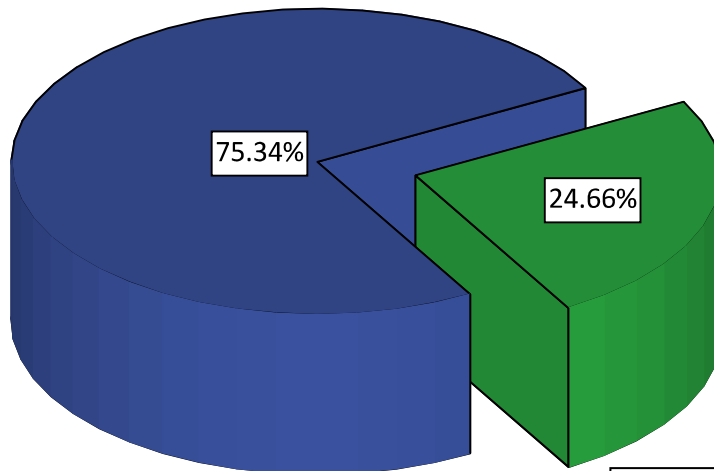
Grafica 6. Prevalencia de factor tubario en el grupo en estudio, expresado en porcentaje.

**Tabla 7. FACTOR ENDOMETRIOSIS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	55	75.3	75.3	75.3
	PRESENTE	18	24.7	24.7	100.0
	Total	73	100.0	100.0	

## FACTOR ENDOMETRIOSIS

■ AUSENTE  
■ PRESENTE



Grafica 7. Prevalencia de endometriosis.

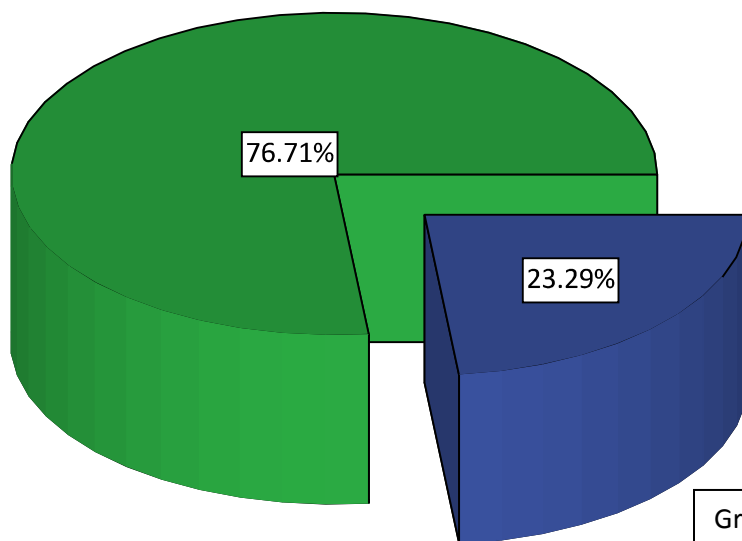
El factor masculino se expresa solo como la presencia o no de la alteración, no se desglosa el tipo de afectación por no ser objeto de este estudio (Tabla 8 y gráfica 8).

**Tabla 8. FACTOR MASCULINO expresado únicamente en prevalencia.**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	17	23.3	23.3	23.3
	PRESENTE	56	76.7	76.7	100.0
	Total	73	100.0	100.0	

## FACTOR MASCULINO

■ AUSENTE  
■ PRESENTE



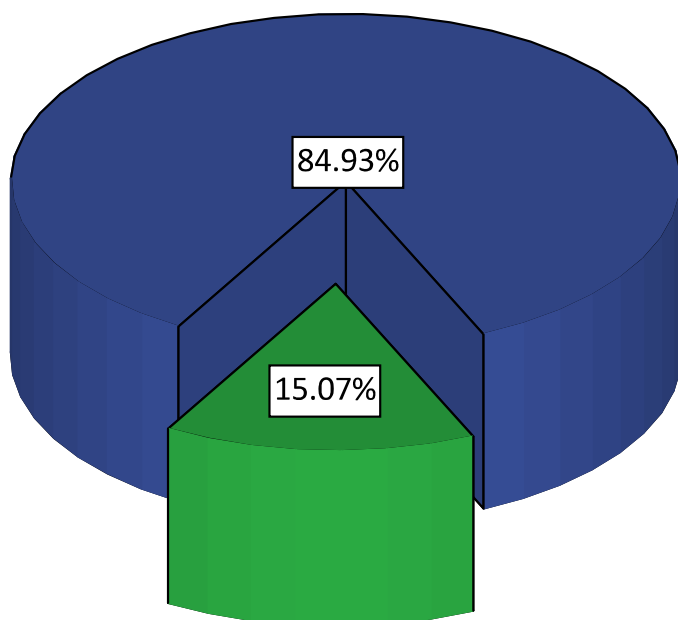
Grafica 8. Prevalencia de Factor masculino expresada en porcentajes.

**Tabla 9. FRECUENCIA DE SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	62	84.9	84.9	84.9
	PRESENTE	11	15.1	15.1	100.0
	Total	73	100.0	100.0	.0

## FACTOR SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO

■ AUSENTE  
■ PRESENTE



Grafica 9. Prevalencia de Síndrome de Ovario Poliquistico en base a criterios de Rotterdam (Rotterdam, 2004).

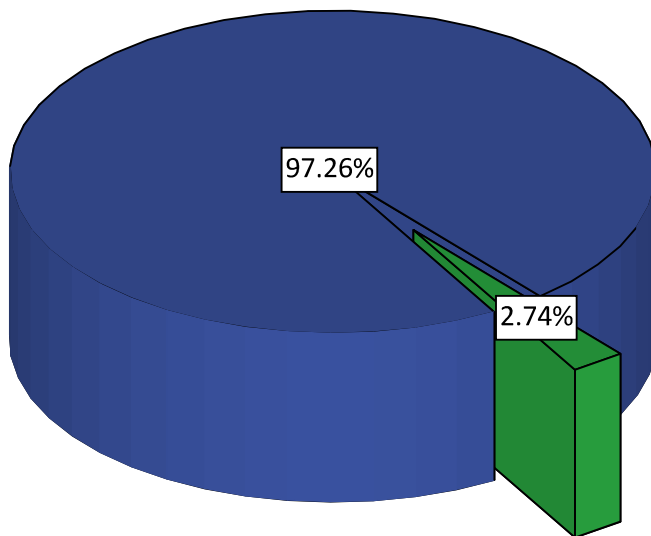


Tabla 10. FACTOR CERVICAL

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	71	97.3	97.3	97.3
	PRESENTE	2	2.7	2.7	100.0
	Total	73	100.0	100.0	

## FACTOR CERVICAL

■ AUSENTE  
■ PRESENTE



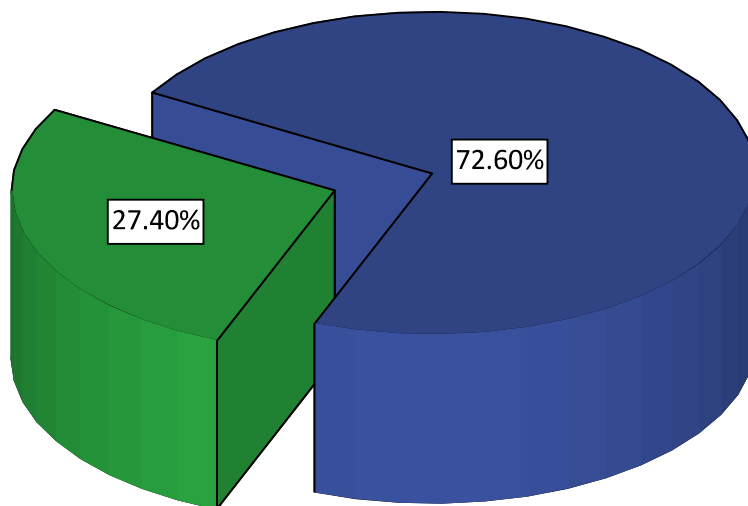
Grafica 10. Prevalencia de factor cervical.

**Tabla 10. FACTOR UTERINO POR MIOMAS**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
AUSENTE	53	72.6	72.6	72.6
PRESENTE	20	27.4	27.4	100.0
Total	73	100.0	100.0	

## FACTOR UTERINO POR MIOMAS

■ AUSENTE  
■ PRESENTE

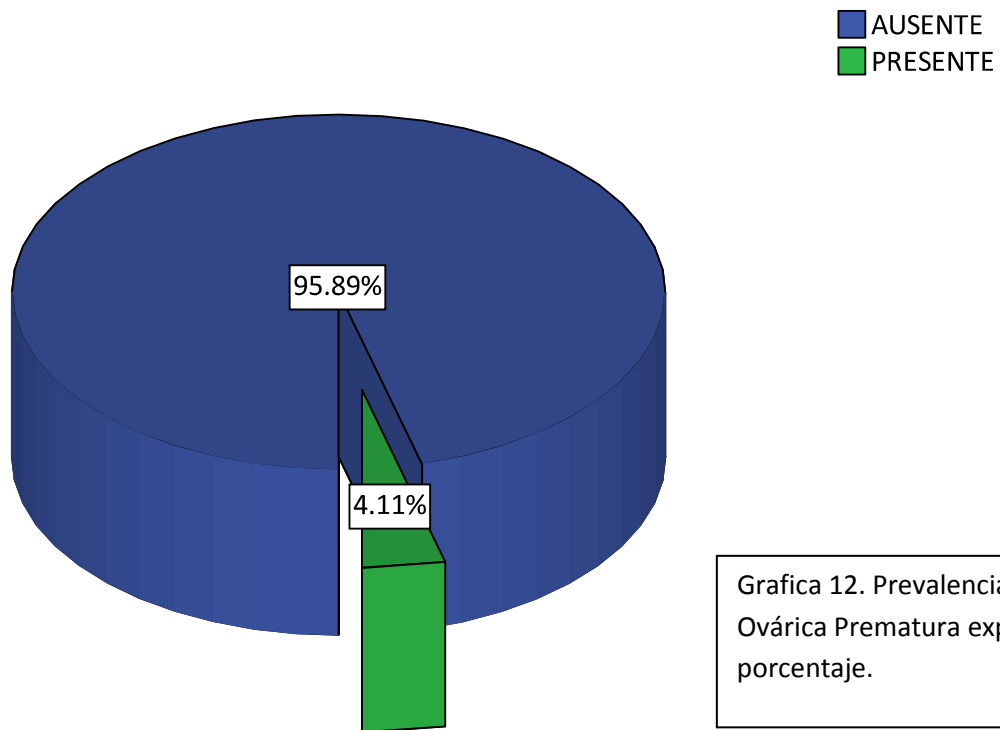


Grafica 11. Prevalencia de miomatosis uterina en porcentaje.

Tabla 12. FALLA OVARICA PREMATURA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
AUSENTE	70	95.9	95.9	95.9
PRESENTE	3	4.1	4.1	100.0
Total	73	100.0	100.0	

## FALLA OVARICA PREMATURA



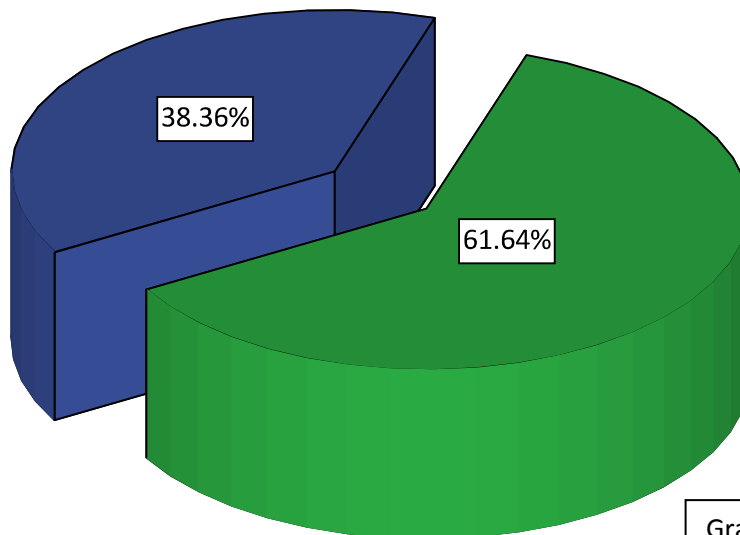
Grafica 12. Prevalencia de Falla Ovárica Prematura expresada en porcentaje.

**Tabla 13. FACTOR EDAD –Se considero a todas las pacientes con 35 años o mas-**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUSENTE	28	38.4	38.4	38.4
	PRESENTE	45	61.6	61.6	100.0
	Total	73	100.0	100.0	

## FACTOR EDAD

■ AUSENTE  
■ PRESENTE

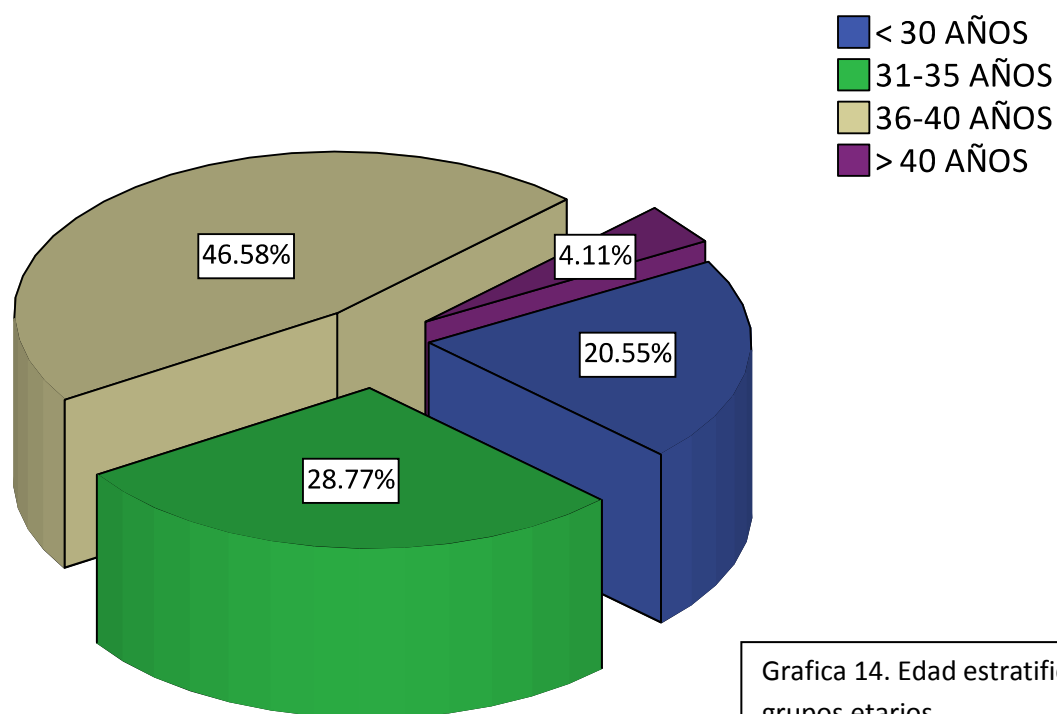


Grafica 13. Prevalencia del factor edad considerando pacientes con 35 años o más como factor adverso.

**Tabla 14. EDAD estratificada por grupos etarios.**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	< 30 AÑOS	15	20.5	20.5	20.5
	31-35 AÑOS	21	28.8	28.8	49.3
	36-40 AÑOS	34	46.6	46.6	95.9
	> 40 AÑOS	3	4.1	4.1	100.0
	Total	73	100.0	100.0	

## EDAD ESTRATIFICADA



Grafica 14. Edad estratificada en grupos etarios.

**Tabla 15. OTRAS CAUSAS DE INFERTILIDAD el mayor porcentaje expresa los factores descritos en las tablas previamente expuestas.**

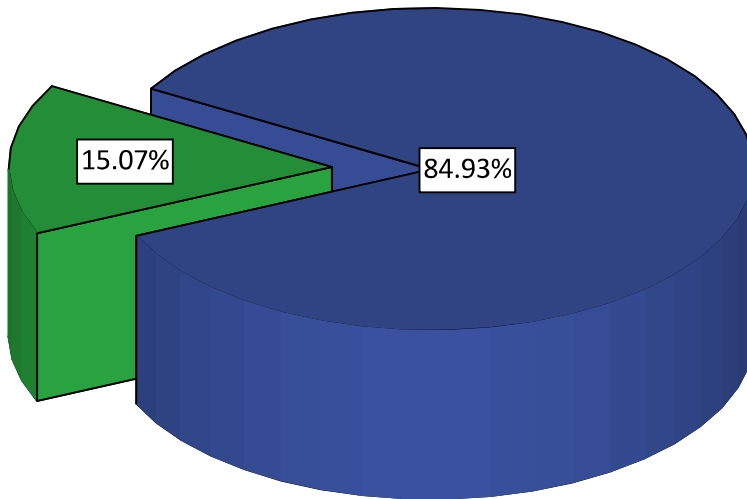
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	ADENOMIOSIS	1	1.4	1.4	1.4
	ASMA, DM, HAS, HIPOTIROIDISMO	1	1.4	1.4	2.7
	FACTORES YA DESCRITOS	58	79.5	79.5	82.2
	CAVIDAD UTERINA HIPOPLÁSICA	1	1.4	1.4	83.6
	CUÑA DE OVARIO DERECHO	1	1.4	1.4	84.9
	HIPOGONADISMO	1	1.4	1.4	86.3
	OFORECTOMIA DER. CUÑA IZQ.	1	1.4	1.4	87.7
	OFORECTOMIA IZQ	1	1.4	1.4	89.0
	OTB Y VASECTOMIA	1	1.4	1.4	90.4
	PERDIDA GESTACIONAL RECURRENTE	1	1.4	1.4	91.8
	POLIPO ENDOMETRIAL	1	1.4	1.4	93.2
	POLIPO ENDOMETRIAL SEMEN HETEROLOGO	1	1.4	1.4	94.5
	POLIPOS	1	1.4	1.4	95.9
	SX ADHERENCIAL	2	2.7	2.7	98.6
	UTERO BICORNE	1	1.4	1.4	100.0
	Total	73	100.0	100.0	

**Tabla 15. GAMETOS FEMENINOS**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	AUTOLOGOS	62	84.9	84.9	84.9
	HETEROLOGOS	11	15.1	15.1	100.0
	Total	73	100.0	100.0	

## GAMETOS FEMENINOS

■ AUTOLOGOS  
■ HETEROLOGOS



Grafica 15. Porcentaje de ciclos para la obtención de gametos autólogos vs heterólogos.

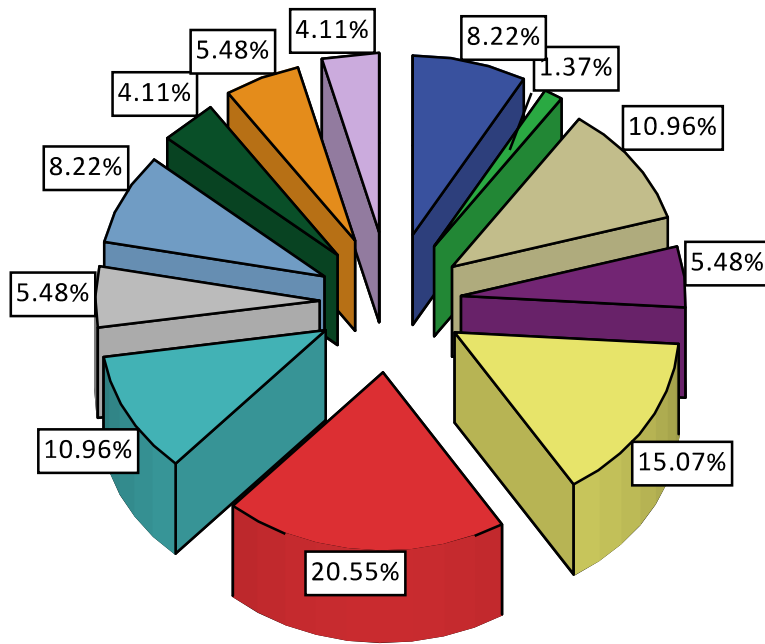
**Tabla16. CONSUMO TOTAL DE GONADOTROPINAS (INCLUYE TANTO FOLITROPINAS  
COMO MENOTROPINAS)**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
< 1000 UI	6	8.2	8.2	8.2
1001-1500 UI	1	1.4	1.4	9.6
1501-2000 UI	8	11.0	11.0	20.5
2001-2500 UI	4	5.5	5.5	26.0
2501-3000 UI	11	15.1	15.1	41.1
3001-3500 UI	15	20.5	20.5	61.6
3501-4000 UI	8	11.0	11.0	72.6
4001-4500 UI	4	5.5	5.5	78.1
4501-5000 UI	6	8.2	8.2	86.3
5001-5500 UI	3	4.1	4.1	90.4
5501-6000 UI	4	5.5	5.5	95.9
> 6000 UI	3	4.1	4.1	100.0
Total	73	100.0	100.0	

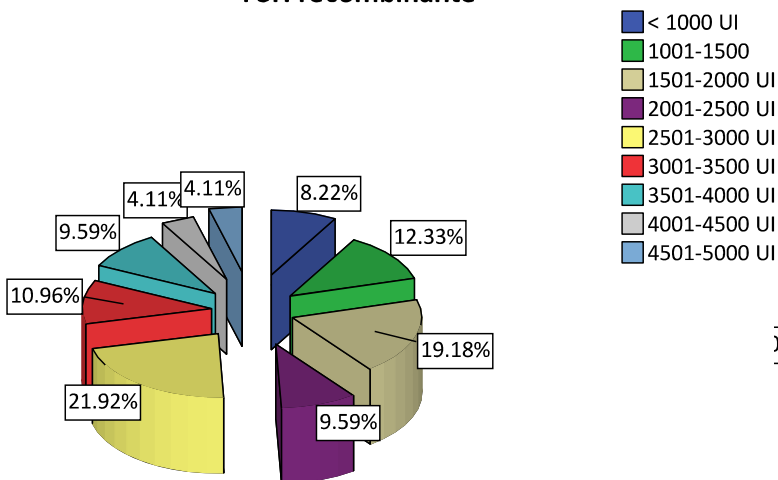


# GONADOTROPINAS

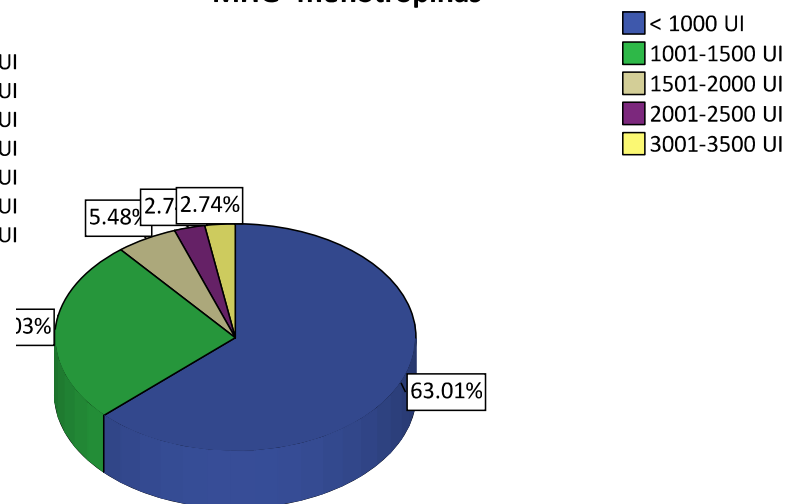
- < 1000 UI
- 1001-1500 UI
- 1501-2000 UI
- 2001-2500 UI
- 2501-3000 UI
- 3001-3500 UI
- 3501-4000 UI
- 4001-4500 UI
- 4501-5000 UI
- 5001-5500 UI
- 5501-6000 UI
- > 6000 UI



**FSH recombinante**

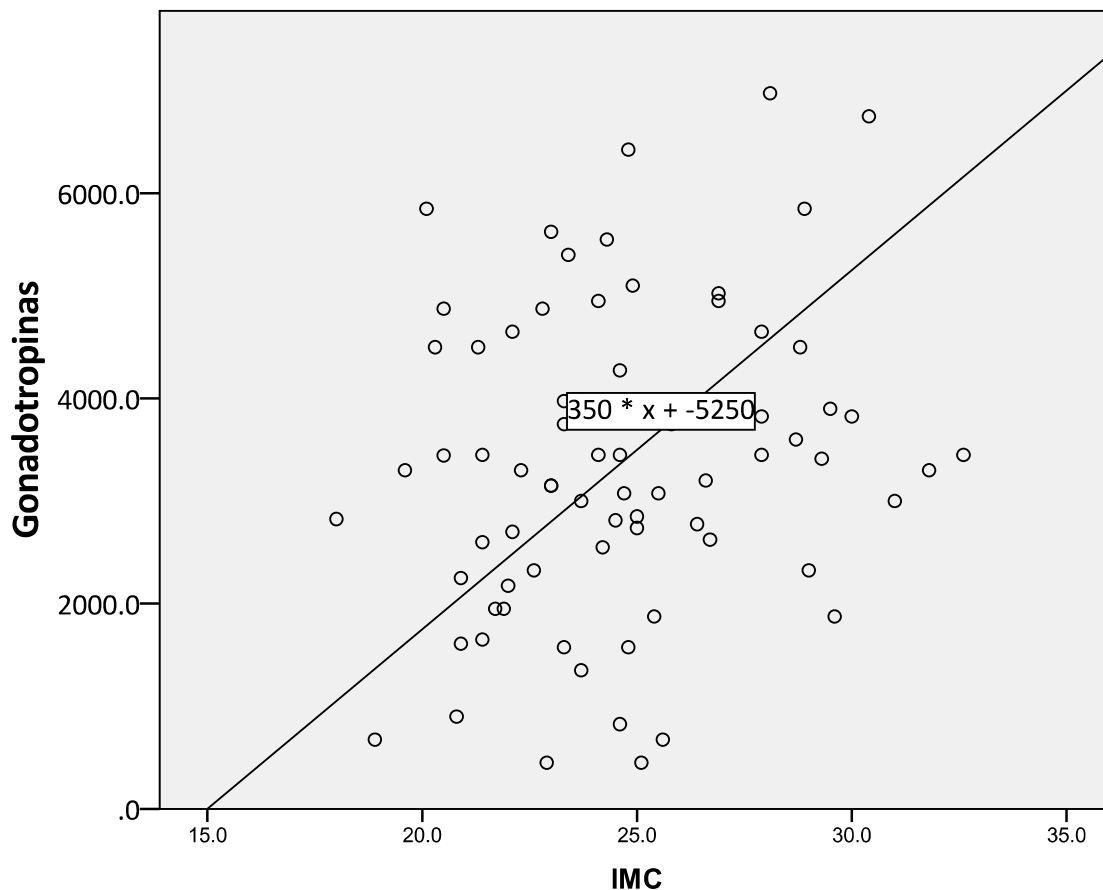


**MHG -menotropinas-**



Grafica 16. A; Se muestra el porcentaje de consumo total de gonadotropinas por ciclo. B; Se muestra el consumo de FSHr. C; Se muestra el consumo de MHG.

Se realizó una regresión lineal de Pearson en el programa SPSS versión 17 para comparar la relación entre el Índice de Masa Corporal y el consumo total de gonadotropinas así como la captura total de ovociotos. Los resultados son los siguientes:



Grafica 17. Gráfica de dispersión al comparar el consumo total de gonadotropinas en relación al índice de masa corporal.

Tabla 17-A. Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	.221 <sup>a</sup>	.049	.035	1479.9518

a. Variables predictoras: (Constante), IMC

**Tabla 17-B. ANOVA<sup>b</sup>**

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	7968315.117	1	7968315.117	3.638	.061 <sup>a</sup>
	Residual	1.555E8	71	2190257.455		
	Total	1.635E8	72			

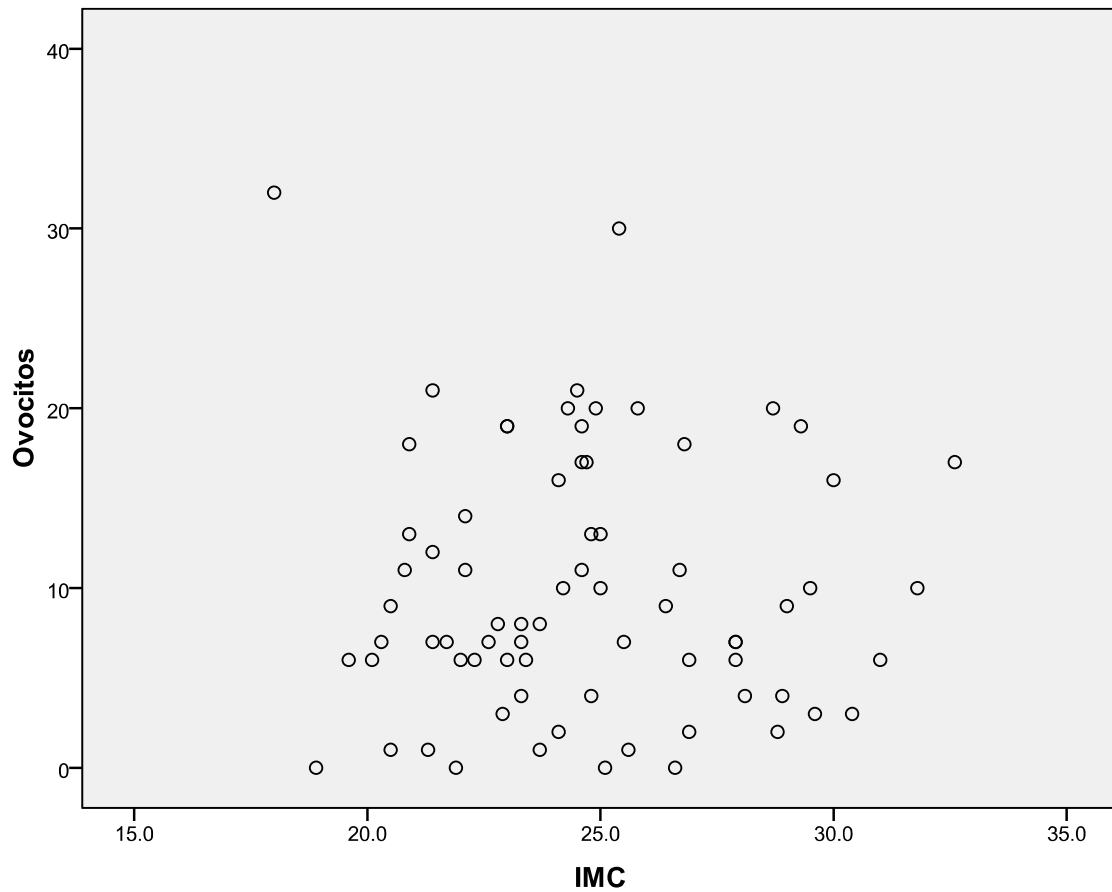
a. Variables predictoras: (Constante), IMC

b. Variable dependiente: Gonadotropinas

**Tabla 17-C. Coeficientes<sup>a</sup>**

Modelo		Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95.0% para B	
		B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
1	(Constante)	829.256	1331.760		.623	.535	-1826.198	3484.711
	IMC	102.177	53.569	.221	1.907	.061	-4.638	208.991

a. Variable dependiente: Gonadotropinas

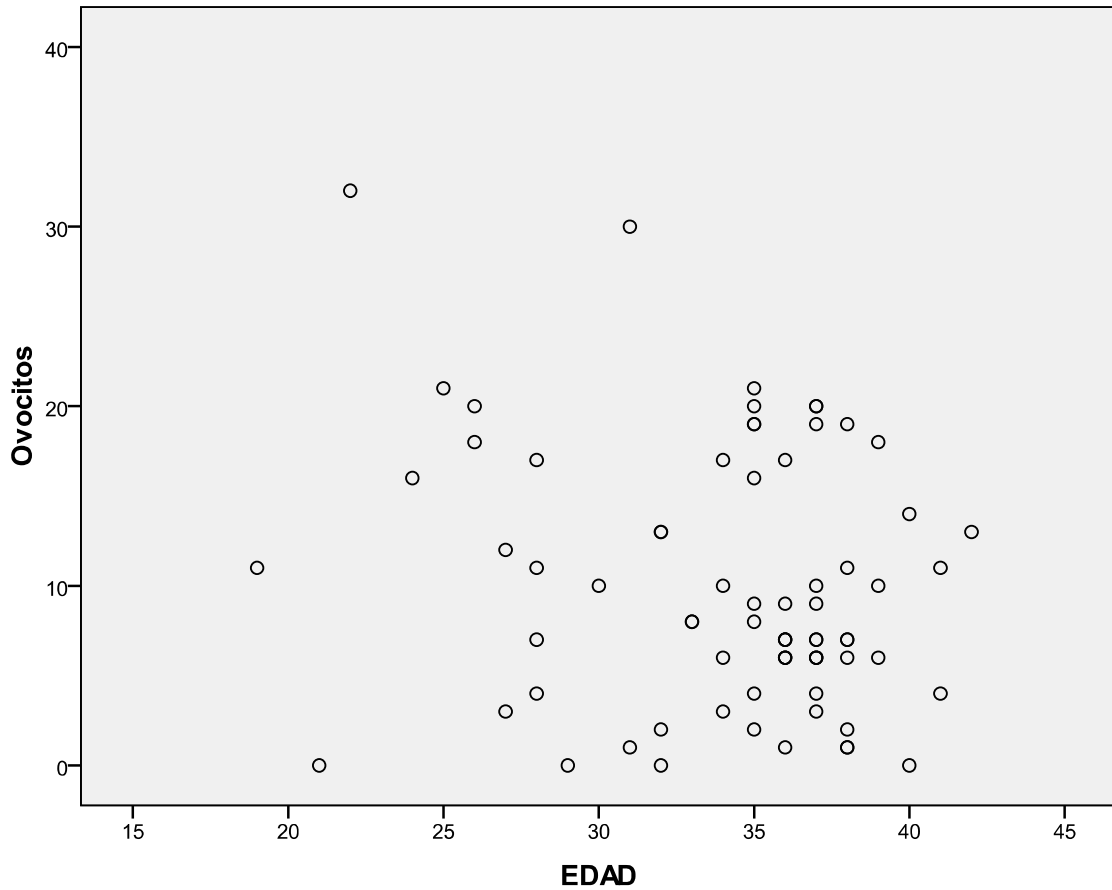


Gráfica 18. Gráfica de dispersión entre el índice de masa corporal y el número de ovocitos capturados al momento de la aspiración.

Tabla 18. Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	.022 <sup>a</sup>	.000	-.014	7.203

a. Variables predictoras: (Constante), IMC

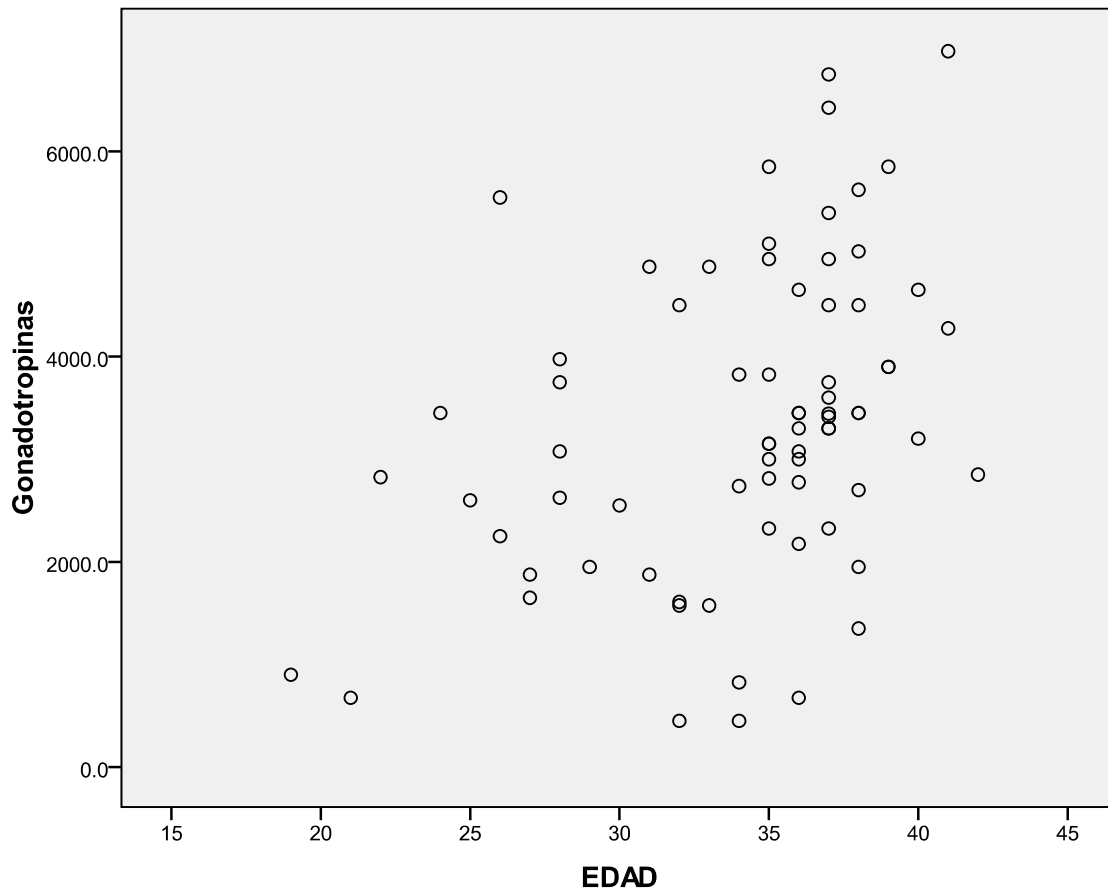


Gráfica 19. Gráfica de dispersión entre el número de ovocitos capturados al momento de la aspiración y la edad de la paciente.

Tabla 19. Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error tít. de la estimación
1	.207 <sup>a</sup>	.043	.029	7.049

a. Variables predictoras: (Constante), EDAD



Grafica 20. Dispersión de datos comparando la cantidad de gonadotropinas utilizadas con respecto a la edad.

Tabla 20. Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	.383 <sup>a</sup>	.147	.135	1401.7470

a. Variables predictoras: (Constante), EDAD

# XI. ANÁLISIS.

---

Se estratificó el índice de masa corporal del universo comprendido en este estudio y se obtuvo lo siguiente: 42 pacientes (57.5%) se encontraban con un peso saludable y acorde para iniciar un ciclo de estimulación ovárica; 2 (2.7%) presentaron bajo peso; 24 (32.9%) presentaron sobrepeso y tan solo 5 (6.8%) se encontraban con obesidad (Tabla 1).

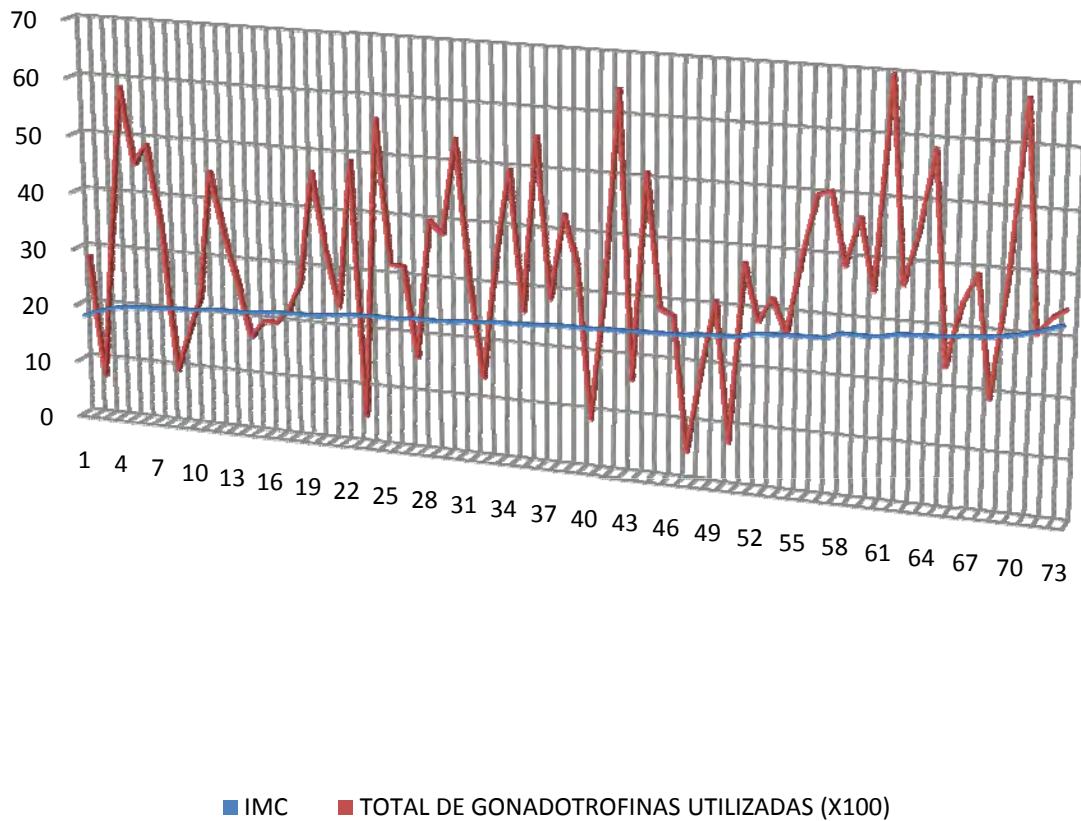
Con una regresión lineal de Pearson se verificó la relación que existía entre el índice de masa corporal y el consumo de gonadotropinas totales por ciclo. Los datos fueron incorporados al programa para Windows SPSS versión 17 en donde se obtuvo lo siguiente.

Se realizó la gráfica de dispersión en donde se trataba de apreciar la relación que existe entre el IMC y el consumo total de gonadotropinas. A simple vista se aprecia que la dispersión es amplia y que la dependencia del consumo total de gonadotropinas no tiene relación con el aumento en la masa corporal, para cotejar esto se ingresaron los datos al SPSS obteniendo lo siguiente:

Se tiene que el coeficiente de correlación de Pearson es de 0.221 el cual se encuentra considerablemente lejos de la unidad; así mismo, el coeficiente de determinación  $R^2$  se reporta de 0.49 lo que nos indica que la variación en el consumo de gonadotropina no sería ni la mitad explicado por el aumento en el índice de masa corporal (Tabla 17-A). Aunado a esto la pendiente poblacional de la recta de regresión se encuentra próxima a 0 (Beta = 0.221 –tabla 18.3). En la tabla ANOVA podemos observar que el nivel crítico (Sig=0.061) y el valor de R (coeficiente de correlación) no son tan distantes. Es posible que ambas variables estén linealmente relacionadas sin embargo es más probable que esto sea solo efecto de la causalidad. La anterior indica que en este universo de paciente no se observa un incremento en el consumo de gonadotropinas que esté relacionado con el aumento en el índice de masa corporal.

En una forma más simplificada, se traspolaron los datos obtenidos a una gráfica de puntos en donde se acomodaron en forma ascendente los datos de IMC (por ser la variable independiente) y se observó el comportamiento del total de gonadotropinas utilizadas. De lo anterior deberíamos esperar que la curva de gonadotropinas fuera en descenso conforme el índice de masa corporal va incrementando, sin embargo, aunque si se aprecia una tendencia a la alza, no existe un patrón definido de comportamiento en el consumo de gonadotropinas al ir aumentando el índice de masa corporal (Gráfica 21). Es probable que de seguir observando a este universo, con el paso del tiempo logremos ver una tendencia más alta. Esto implica aumentar el número de ciclos estudiados.

**Gráfica 21: Total de Gonadotrofinas Utilizadas Comparado con el IMC**

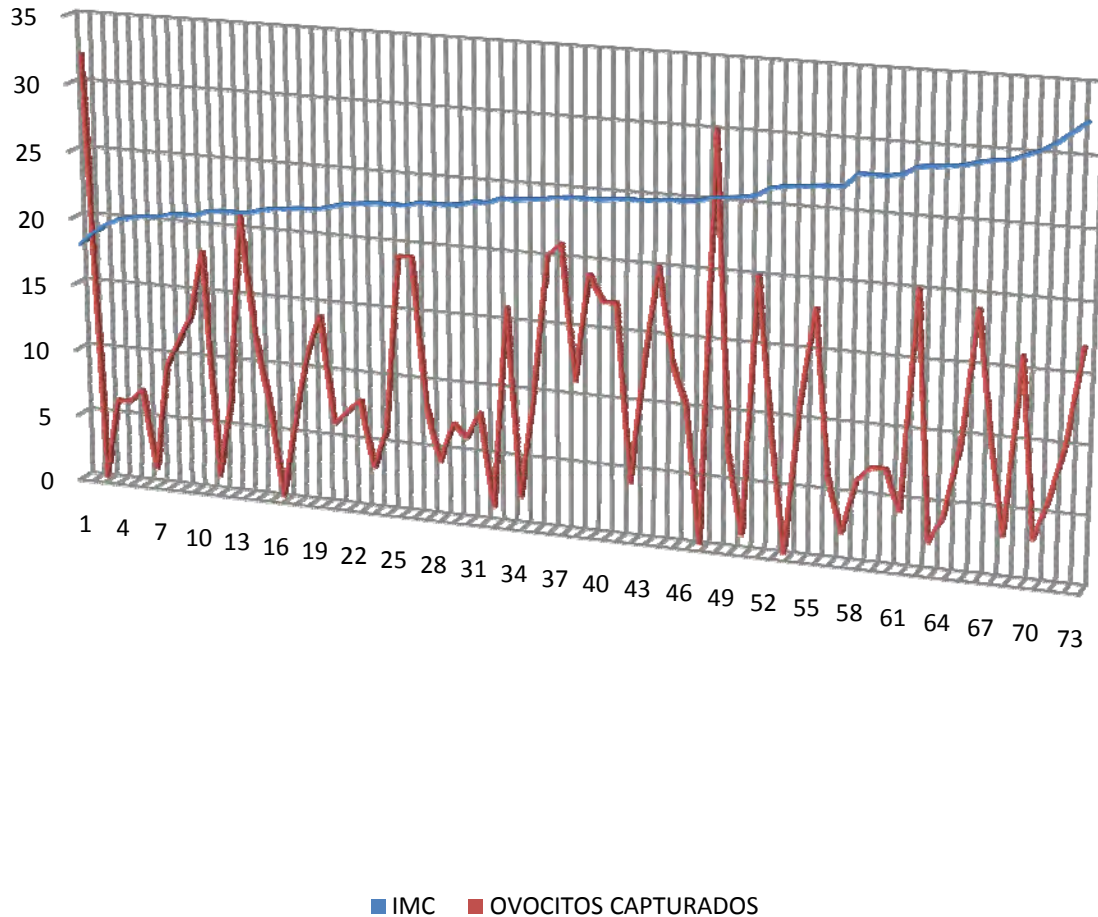


De igual forma se intentó relacionar el índice de masa corporal con el número de ovocitos capturados. En esta observación se encontró que no existe ninguna relación (la cual debería de ser inversa de existir) entre ambas variables como se aprecia en la tabla 19. En la gráfica 19 se puede apreciar la amplia dispersión de las variables expuestas.

En la gráfica 22 se aprecia de forma más ilustrativa que una vez ordenados los datos de índice de masa corporal en orden ascendente, no se aprecia relación alguna entre el número de ovocitos capturados encontrando que la captura puede ser tan buena con IMC altos o bajos. Esto solo corrobora con lo encontrado en la regresión lineal. Para este caso en particular no esperaríamos encontrar una relación inversa aumentado el universo de estudio. Se sabe que el número de ovocitos no está relacionado con el índice de masa corporal y mas podría verse afectado la calidad de los mismos que el número como tal (Fauser 2008).



**Gráfica 22: Ovocitos capturados en relación al IMC**



Loh y colaboradores encontraron con respecto al peso que tanto índices de masa corporal elevados (obesidad) y bajos (en mujeres delgadas) eran factores determinantes que impedían la ovulación, sin embargo, al incorporarse a ciclos de estimulación ovárica controlada no encuentra diferencia en la respuesta pero si una predisposición tanto a no responder como a sobre responder (Loh, 2002).

Lashen y colaboradores en un estudio con 76 mujeres obesas (considerando obesidad por arriba de 27.9 de IMC) comparadas con 152 controles, no encontró diferencia significativa en la evolución de los ciclos de estimulación ovárica controlada y solo reporta que en las mujeres obesas o con peso bajo un pico de estradiol el día del disparo con HCG (1999).

Fauser realiza una revisión donde encuentra que aunque las pacientes con sobrepeso o bajo peso responden igual a la estimulación ovárica controlada, si encuentra un mayor consumo de gonadotropinas cuando el índice de masa corporal se encuentra por arriba de 27Kg/m<sup>2</sup> (2008).

De acuerdo con Franks y White (2002), una dosis tan baja como de 50UI de FSHr puede ser la cantidad máxima requerida para la estimulación en la inducción de ovulación para la obtención de un solo folículo en la mayoría de los ciclos. Sin embargo, en su serie, las pacientes obesas tienen pobre resultado con una tasa de embarazo menor < 10%, lo que sugiere que la dosis inicial de FSH debería de ajustarse de acuerdo con el índice de masa corporal (BMI) así como la respuesta a ciclos previos (Franks, 2002).

De lo anterior se desprende que no podemos esperar influencia del índice de masa corporal en el número total de ovocitos capturados, sin embargo la influencia que tiene sobre la calidad ovocitaria si es de considerarse para esperar una mejor respuesta en los ciclos.

Agregado a esto es de hacer resaltar que el grupo motivo de este estudio fue expuesto a diferentes tipos de estimulación ovárica como se muestra en la gráfica 3. De ahí se desprende que independiente de si la respuesta es buena o no en una paciente, no podemos esperar la misma captura ovular en un ciclo de estimulación convencional ya sea largo o corto con respecto a un ciclo de estimulación leve (mild stimulation).

La cantidad de gonadotropinas utilizadas durante los ciclos de inducción de ovulación para ciclos de alta complejidad tuvo en promedio un consumo de 3347.8 UI totales (FSH + MHG) con un máximo de 6975 UI y un mínimo de 450UI. La gran amplitud es debida que se utilizaron diversos protocolos de estimulación con un 54.79% ciclos largos en fase lutea media; 27.40% de ciclos cortos con antagonista; 8.22% con estimulación leve (mild stimulation); 5.5% con ciclo en llamarada (flare up); 2.7% ciclo largo con agonista y antagonista; y 1.4% ciclo en llamarada (flare up) con antagonista (Tabla 3 y gráfica 3).

Desglosando las gonadotropinas totales tenemos que:

<b>UNIDADES INTERNACIONALES (UI)</b>	<b>PROMEDIO</b>	<b>MAXIMO</b>	<b>MINIMO</b>
<b>GONADOTROPINAS TOTALES</b>	3347.8	6975	450
<b>FSHr</b>	2474	5000	450
<b>MHG (MENOTROPINAS)</b>	3450	874	0

Al momento de publicación de esta tesis 75 UI de FSHr tienen un costo que oscila entre los \$500.00 y \$700.00 MXP (promedio de \$600.00 MXP). 75 UI De menotropinas oscilan entre \$250.00 y \$300.00 MXP (promedio de \$275.00 MXP). De lo anterior se desprende que el gasto de medicamento en un ciclo de alta complejidad es:

<b>UNIDADES INTERNACIONALES (UI)</b>	<b>PROMEDIO</b>	<b>MAXIMO</b>	<b>MINIMO</b>
<b>FSHr</b>	\$19,800.00 MXP	\$40,200.00 MXP	\$3,600.00 MXP
<b>MHG (MENOTROPINAS)</b>	\$12,650.00 MXP	\$3,200.00 MXP	0

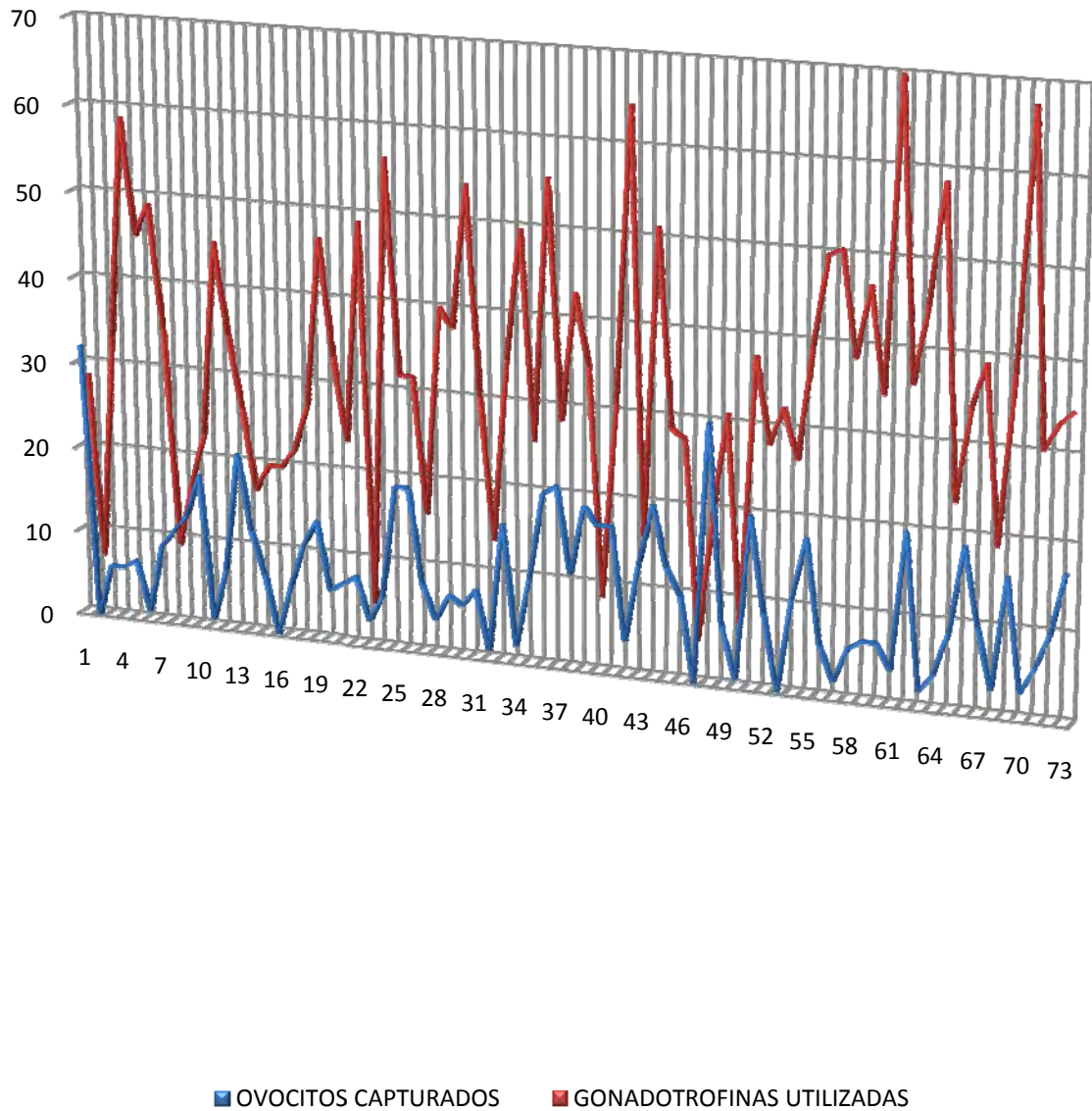
Lo anterior representa un promedio del gasto adicional que implica el uso excesivo de gonadotropinas. Este punto es de mencionarse ya que en las pacientes con IMC elevado o con edad avanzada pueden requerir de un consumo impredecible de gonadotropinas que sin mejorar el resultado si generan gran elevación de los costes.

En algunos casos particulares el consumo de gonadotropinas fue tan elevado como el costo de un ciclo de fertilización in vitro. Esto debe de mejorarse ya que se quita la posibilidad de la pareja intente un nuevo ciclo y con ello disminuyen las posibilidades de lograr un embarazo y principalmente un nacido vivo.

La gráfica 23 conjunta el índice de masa corporal con el número de ovocitos capturados y con el consumo total de gonadotrofinas con la intención de confrontar los datos obtenidos previamente y compararlos en conjunto.

La gráfica 24 expone la relación que pudiera existir entre los óvulos capturados y el consumo total de gonadotrofinas. Contrario a lo que se podría pensar de que, a mayor consumo de gonadotrofinas mayor es la captura ovular, esta relación no se presenta en el presente estudio, y por el contrario, se ha observado que aunque a pesar de que puede haber una mayor captura celular, el excesivo uso de gonadotrofinas para la estimulación ovárica controlada tiene un efecto adverso no solo en la maduración ovocitaria, si no también, en la calidad del endometrio.

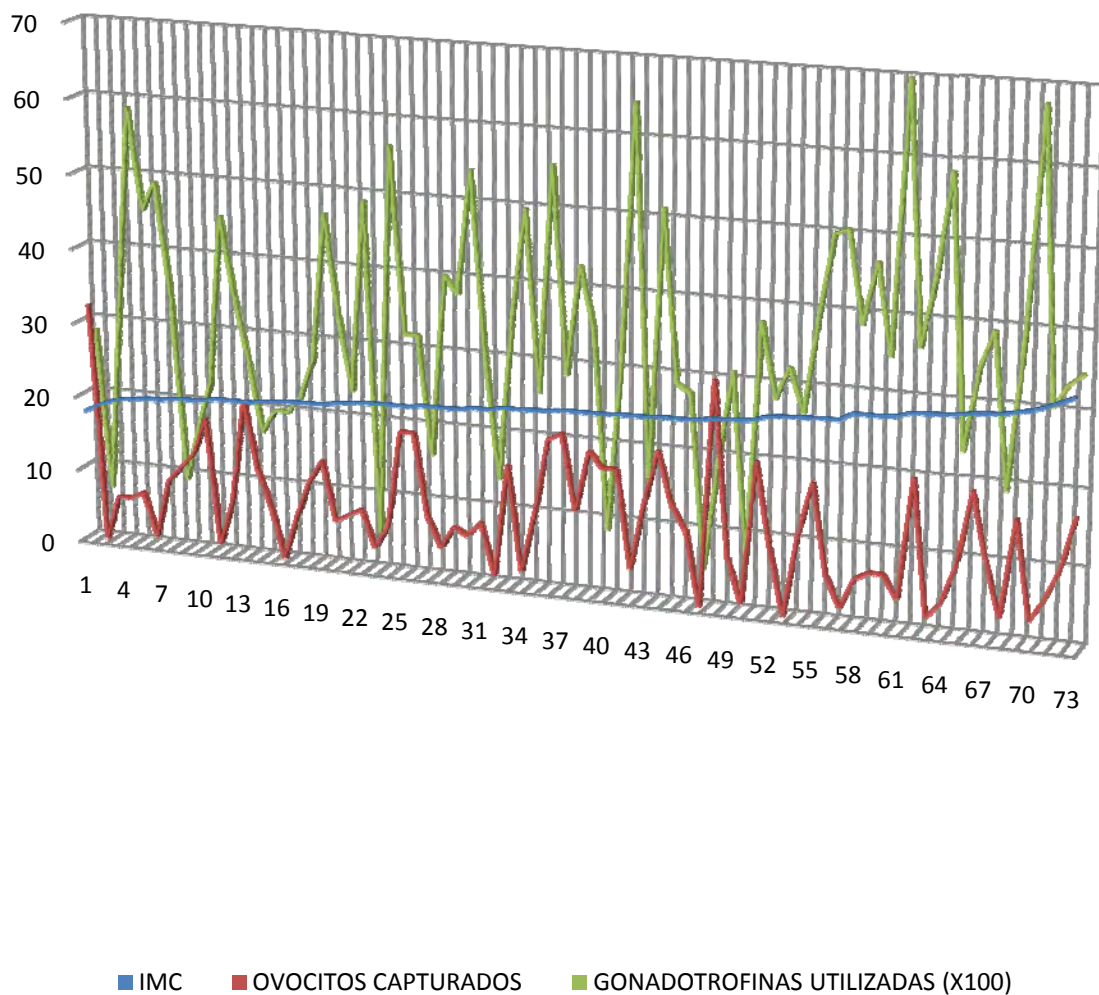
**Gráfica 24: Relación entre Ovocitos Capturados y Gonadotrofinas Utilizadas**



En resumen el consumo de gonadotrofinas se encuentra en relación directa con el índice de masa corporal, lo que para esta corte en cierto pero no significativo. Lo ovocitos capturados no presentan la relación inversa esperada para con el IMC. Y finalmente los ovocitos capturados no

están en relación directa con el consumo de gonadotrofinas como pudiera esperarse. La gráfica 25 muestra la relación entre estas tres variables.

**Gráfica 23: Respuesta Ovárica Relacionando el IMC con el Consumo Total de Gonadotrofinas y la Captura Ovular Total**



## XII. DISCUSIONES.

---

Los datos incluidos en este estudio muestran una heterogeneidad clínica, metodológica y estadística. Las pacientes incluidas en este estudio mostraron una gran diversidad en sus características clínicas al momento del inicio del estudio. Los resultados obtenidos en este estudio no son concluyentes debido al sesgo que se presenta por no ser un grupo uniforme en variables como la edad, el peso, el diagnóstico de infertilidad, tipo de estimulación, etc.. Se requiere de un grupo más extenso de pacientes para poder clasificarlos y de este modo encontrar el efecto adverso sustancial que el sobrepeso genera en nuestras pacientes. Es indudable que el índice de masa corporal influye ya que existen una gran cantidad de estudios que lo corroboran, por lo que la muestra presentada no es representativa real de cómo influye el índice de masa corporal en la evolución de un ciclo de alta complejidad.

El sobrepeso en las mujeres enfrenta una menor probabilidad de embarazo y un incremento en el riesgo de pérdida gestacional posterior a un ciclo de fertilización in-vitro. Así también se encuentra disminuido el número de ovocitos capturados a pesar de que se utilicen grandes cantidades de gonadotropinas. Se requiera mas evidencia para juzgar el efecto en los nacidos vivos (Maheshwari, 2007).

Messinis encontró que la disminución del peso en pacientes obesas mejora sustancialmente la hiperandrogenemia, la resistencia a la insulina, disminuye las concentraciones de LH y restaura la fertilidad. Aun con 5-10% de reducción corporal se ha mostrado que se logra éxito. Ya que la pérdida de peso y el ejercicio no son caros, se debería de recomendar como primera línea de tratamiento en le manejo de mujeres obesas (Messinis, 2005).

Es cierto que faltan estudios que nos permitan saber cuál es el verdadero efecto que disminuye la capacidad de una mujer con sobrepeso tener el éxito deseado así como el parámetro que nos indique cual es la tipo y la cantidad de estimulación que requiere para obtener el mejor resultado.

Hay quienes sugieren que el índice cintura cadera puede ser un mejor valor predictivo del resultado reproductivo ya que a diferencia del índice de masa corporal, si distingue entre la distribución grasa androide y la ginecoide. Wass y cols., encontraron una mayor tasa de embarazo cuando las pacientes presentaban un índice cintura cadera menor a 0.79. La posible causa de este resultado fue la diferencia en el ambiente endocrino y bioquímico para el crecimiento folicular del oocito ya que en pacientes con distribución de grasa de tipo androide se encuentran tanto pobre calidad en los oocitos como cambios endometriales debidos a la disfunción hormonal (Wass, 1997).

Por otro lado, existe evidencia bien establecida de que el sobrepeso y la obesidad tienen un efecto perjudicial en la función reproductiva femenina. Además, la distribución de la grasa

corporal está también relacionada con la reducción o incluso con la pérdida de la fertilidad. Por lo que, la mayoría de los estudios han indicado que las condiciones de sobrepeso y obesidad disminuyen la concentración de la globulina fijadora de hormonas sexuales e incremento de andrógenos, insulina y secreción de leptina, resistencia a la insulina lo que lleva a la hiperinsulinemia y la hiperandrogenemia. Sin embargo, hay limitado conocimiento de los detalles de cómo estos cambios afectan la función reproductiva humana. Por otro lado, la disminución de peso ha mostrado mejorar la función metabólica, el perfil hormonal y lleva a una marcada recuperación y mejora de la función reproductiva.

Por lo tanto, la recomendación para pacientes con sobrepeso/obesidad con infertilidad está fuertemente relacionada con la ramificación de este problema. Debería de tomarse su altura, peso y circunferencia abdominal en la primera consulta y posteriormente en intervalos regulares. Una vez que el paciente ha sido clasificado con sobrepeso u obesidad, se debe de ofrecer un régimen para disminución del peso como primera línea de tratamiento.

La intervención dietética y el aumento en la actividad física continúan siendo el tratamiento óptimo para las mujeres con sobrepeso/obesidad. Una pérdida de peso relativamente pequeña (~5kg) puede mejorar la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo, la función menstrual y la fertilidad. La disminución de peso también puede mejorar la salud metabólica a largo plazo.

La obesidad y el sobrepeso pueden ser tratadas a través de una gran variedad de estrategias incluyendo el manejo dietético, la actividad física, las modificaciones en el comportamiento, tratamientos farmacológicos y cirugía. El manejo dietético con modificaciones en el estilo de vida debe de ser adoptado inicialmente dejando otros tipos de tratamientos para cuando esta medida sea infructuosa (Norman, 2004).

Varios reportes han descrito un pobre pronóstico reproductivo en mujeres obesas, tanto en ciclos de reproducción naturales como asistidos, lo que lleva a una menor oportunidad de lograr un nacido vivo sano. Esta tendencia parece ser resultado de la combinación de una baja tasa de implantación y embarazo, tasas elevadas de aborto clínico y subclínico y un aumento en el número de complicaciones durante el embarazo tanto en la madre como en el feto.

Estos pobres resultados han sido relacionados a varios trastornos endócrinos y metabólicos, como resultado del metabolismo esteroideo y las alteraciones en la secreción y acción de la insulina y de otras hormonas como la leptina, resistina, grelina y adiponectina, las cuales pueden afectar el desarrollo folicular, la función del cuerpo lúteo, el desarrollo del embarazo temprano, la función trofoblástica y la receptividad endometrial. Los pobres resultados reproductivos y la pérdida gestacional en el primer trimestre del embarazo pueden estar asociadas con el efecto deletéreo de la obesidad en la relación embrión endometrio, sin embargo, las complicaciones en el segundo y tercer trimestre del embarazo son más probablemente causadas por el efecto multiorgánico de la obesidad en la madre.

La mayoría de los investigadores han sugerido un papel clave del ovario en la pobre respuesta reproductiva de las mujeres obesas, basado en las diferentes observaciones durante la inducción de la ovulación en técnicas de reproducción asistida. La receptividad endometrial es otra de las explicaciones plausibles de la mala implantación y aborto debido a un desfavorable medio intrauterino asociado a la obesidad. Sin embargo, el hecho de que las mujeres obesas tiendan a no tener abortos recurrentes sugiere que no existe una relación entre obesidad y receptividad endometrial y nuevamente apunta todo a la calidad del oocito como factor principal de la pérdida gestacional. El papel del endometrio y su ambiente parece ser pequeño pero debe de ser tomado en cuenta en las pacientes con obesidad (Bellver, 2007).

Se requieren más estudios para definir claramente si usando criterios estandarizados de índice de masa corporal pueden mejorarse los resultados de embarazo obtenidos en las pacientes.



# XIII. CONCLUSIONES.

---

No hay duda en que el aumento en el índice de masa corporal tiene un factor deletéreo en la fertilidad de la mujer. Se deben de realizar más estudios aleatorizados y controlados para saber cuál es el punto de corte máximo en la medición del índice de masa corporal que influye de forma negativa en el proceso reproductivo. Es probable que la medición de otros elementos como lo son el índice cintura cadera o al menos la circunferencia abdominal, que son elementos de fácil obtención durante la evaluación inicial de la paciente y que pueden orientar una conducta, sean útiles para el tratamiento de la paciente, considerando el efecto metabólico que la grasa abdominal (androide) tiene sobre la fertilidad.

El estudiar el sobrepeso debe de ser cauteloso, ya que en reproducción asistida es difícil encontrar factores aislados. El tipo de vida actual en las grandes ciudades favorece el sedentarismo y por ende el aumento en la grasa corporal. El estilo de vida que pretende la mujer actual en aras de su superación personal, profesional, laboral, etc., posterga el deseo de fertilidad lo que se agrega al mal pronóstico ya haciendo a un lado los otros posibles factores que pueden estar presentes durante su tratamiento.

Por otro lado, debemos de ser más sensibles y objetivos en la administración de los tratamientos médicos. El ser agresivos de un inicio por el inevitable sentimiento del médico de ver que su paciente responda adecuadamente, no lleva a obtener buenos resultados y por el contrario genera más desgaste a la paciente medrando la posibilidad de continuar con el tratamiento. El ser cautelosos en la inducción de la ovulación para ciclos de alta complejidad permitirá ofrecer mejores resultados a un menor costo, además que actualmente se sabe que pacientes consideradas bajas respondedoras durante ciclos convencionales, pueden mejorar su respuesta a la estimulación ovárica controlada con ciclos de estimulación leve.

Finalmente si realizamos una buena valoración inicial con detección del sobrepeso/obesidad, se trata el mismo para mejorar la respuesta de la paciente a los ciclos de estimulación ovárica, y se expone a una estimulación leve con una moderada cantidad de gonadotrofinas, podemos mejorar: 1) la calidad de los ovocitos, 2) aumentar la tasa de embarazo, 3) disminuir los costes de cada ciclo, 4) disminuir los riesgos por la estimulación controlada y 5) obtener un recién nacido vivo en casa.

Tomar medidas somatométricas quita solo unos minutos en la valoración inicial y puede ser predictiva tanto de la respuesta como del resultado de un tratamiento de fertilización asistida.

Vale la pena estudiar si el índice cintura cadera puede ser mas predictivo que el índice de masa corporal o incluso, se deben de tomar en cuenta ambas medidas para obtener el mejor resultado clínico.

# XIV. BIBLIOGRAFIA

---

1. ALBERTI. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. *Diabetes Med.*; 15: 539-953, 1988.
2. BARBIERI. Association of body mass index, age, and cigarette smoking with serum testosterone levels in cycling women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, Vol. 88, No. 2, pp 302-308, February 2005.
3. BELLVER. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertility and Sterility*, Vol. 88, No 2, pp 446-451, 2007.
4. BERBER. Anthropometric cut-off points for predicting chronic diseases in the Mexican National Health Survey 2000, *Obesity Research*, vol 11, No. 3, 2003.
5. BRAY. Definitions, measurements and classification of the syndromes of obesity. *International Journal of Obesity*, 2(2), 99-112, 1978.
6. BROWN PJ. Cultural perspectives on the etiology and treatment of obesity. *Obesity: Theory and Therapy*, 2<sup>nd</sup> ed., Stunkard AJ and Wadden TA editors, pp 179-193, 1993.
7. CAHILL. Relative influence of serum follicle stimulating hormone, age and other factors on ovarian response to gonadotrophin stimulation. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 101, pp 999-1002, 1994.
8. CARR. Endocrine Aspects of Female Obesity. *Essential reproductive medicine*, pp 331, 2004.
9. COHEN AW. Caveolin 1 expression is essential for proper nonshivering thermogenesis in brown adipose tissue. *Diabetes*, 54: 679-8, 2005.
10. EHRMANN. Polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*; 352: 1223-36, 2005.
11. ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición), Instituto Nacional de Salud Pública, <http://www.insp.mx/ensanut/>, México, 2006.
12. FAUSER. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Human Reproduction Update*, Vol. 14, No. 1, pp 1-14, 2008.
13. FRANKS. Low-dose gonadotrophin treatment in polycystic ovary syndrome: the step-up protocol. In Tarlatzis B (ed) *Ovulation Induction*. Elsevier, Paris, pp 98-107, 2002.
14. FRISCH. Female fertility and the body fat connection. *Female Body Fat*, pp 1, 2002.
15. GOLDFINE AB. Beyond the scale: understanding mechanism of weight gain and obesity in diabetes. *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes*, vol 12, pp 143-145, 2005.
16. GONZÁLEZ. Leptin and reproduction. *The Human Reproduction Update*. Vol. 6, No. 3, pp 290-300, 2000.
17. GUELINCKX et al. Reproductive outcome after bariatric surgery: a critical review. *Human Reproduction Update*, Vol. 15, No2 pp. 189-201, 2009.

18. HARTZ. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *International Journal of Obesity*, 3, pp 57-73, 1979.
19. HASLAM. Obesity. *The Lancet*. 366; pp 1197-209, 2005.
20. HORBER. Differential effects of prednisone and growth hormone on fuel metabolism and insulin antagonism in humans. *Diabetes*, 40; 141-9, 1991.
21. KARLSSON et al. Ten-year trends in health-related quality of life after surgical and conventional treatment for severe obesity: the SOS intervention study. *International Journal of Obesity*, 31, 1248-1261, 2007.
22. KIDDY. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 39, pp 105-111, 1992.
23. KIESS. Puberty and reproductive function. *European Journal of Endocrinology*, 138: 26, 1998.
24. LAKE. Child to adult body mass index in the 1958 British birth cohort: associations with parental obesity. *Archives of Disease in Childhood*. 77, p.p. 376-381, 1997.
25. LASHEN. Extremes of body mass do not adversely affect the outcome of superovulation and in-vitro fertilization. *Human Reproduction*, vol 14, no. 3, p.p. 712-715, 1999.
26. LOH. The influence of body mass index, basal FSH and age on the response to gonadotrophin stimulation in non-polycystic ovarian syndrome patients. *Human Reproduction*, Vol. 17, No. 5, pp. 1207-1211, 2002.
27. MAHESHWARI. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology- a systematic review. *Human Reproduction Update*, Vol. 13, No5. Pp 433-444, 2007
28. MESSINIS. Ovulation induction: a mini review. *Human Reproduction*, Vol. 20, No. 10, pp 2688-2697, 2005.
29. MITCHELL. The influence of weight reduction on amenorrhea in obese women. *The New England Journal of Medicine*, 249, pp 835-837, 1953.
30. NESTLER. Human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 83, pp 2001-2005, 1998.
31. NORMAN. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Human Reproduction Update*, Vol. 10, No.3 pp267-280, 2004.
32. OUT. Increasing the daily dose of recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) does not compensate for the age-related decline in retrievable oocytes after ovarian stimulation. *Human Reproduction*, Vol.15, No. 1, pp 29-35, 2000.
33. PASQUALI. Obesity and reproductive disorders in women. *Human Reproduction Update*, Vol 9, No. 4, pp. 359-372, 2003.
34. REXFORD. Body fat, leptin, and hypothalamic amenorrhea. *New England Journal of Medicine*. 351, 10, pp 959-962. 2004.
35. ROTTERDAM CONSENSUS WORKSHOP GROUP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Vol. 81, No. 1, pp 19-25, 2004.
36. SANCHEZ-CASTILLO. Encuesta Nacional de Salud (ENSA), 2000.

37. SCAGLIA. Resistencia a la insulina. Aspectos bioquímicos y moleculares. RAEM, 37: 200-220, 2000.
38. SHARPE. Environment, lifestyle and infertility –an inter-generational issue. Nature Cell Biology, 4 (Suppl), s33-40, 2002.
39. SNEED. Body mass index: impact on IVF success appears age-related. Human Reproduction Vol. 23, No. 8, pp 1835-1839, 2008.
40. SPEROFF. Obesity. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, Ed 7, Cap. 19, pp 779-804, 2004.
41. Tatone. Age-dependent changes in the expression of superoxide dismutases and catalase are associated with ultrastructural modifications in human granulosa cells. Molecular Human Reproduction Vol. 12 pp 655-660, 2006a.
42. Tatone. Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing. Human Reproduction Update, Vol. 14, No 2, pp 131-142, 2008.
43. TE VELDE. The variability of female reproductive ageing. Human Reproduction Update, Vol. 8, pp 141-154, 2002.
44. UTIGER. Insulin and the polycystic ovary syndrome. New England Journal of Medicine. Vol 335, pp 657-658, 1996.
45. WASS. An android body fat distribution in females impairs the pregnancy rate of in-vitro fertilization-embryo transfer. Human Reproduction, vol. 12, No 9, p.p. 2057-2060, 1997.
46. WILLIS. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin- like growth factor receptor. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. Vol. 80, pp 3788-3790, 1995.
47. WOOD. Fecundity and natural fertility in humans. Oxford Reviews of Reproductive Biology. Vol. 11, pp 61-109. 1989.