



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado

Instituto Nacional de Perinatología
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

**“Efecto de la obesidad sobre la tasa de abortos en embarazos
logrados por fertilización in vitro”**

T E S I S

Que para obtener el Título de:

**SUBESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA:

DRA. AMARANTA PAULINA MARTÍNEZ ALVARADO

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION:

Dra. Patricia Aguayo González

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Enrique Reyes Muñoz



Ciudad de México. 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

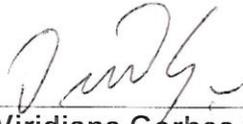
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

“Efecto de la obesidad sobre la tasa de abortos en embarazos
logrados por fertilización in vitro”



Dra. Viridiana Gorbea Chávez

Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dra. Patricia Aguayo González

Profesor titular del curso de especialización en Biología de la Reproducción
Humana
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



Dr. Enrique Reyes Muñoz

Director de Tesis

Coordinación de Endocrinología Ginecológica y Perinatal
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes



INDICE

INDICE	3
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
1.-INTRODUCCIÓN	6
2.-OBJETIVOS.....	10
3.-MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
3.1 Diseño y participantes del estudio	11
3.2 Procedimiento.....	11
3.3 Variables de desenlace primarias.....	13
3.4 Variables de desenlace secundarias	13
3.5 Análisis estadístico	15
4.-RESULTADOS.....	16
5.-DISCUSIÓN	20
6.-CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFÍA	25

1.-RESUMEN

Objetivo: Conocer el efecto del sobrepeso y la obesidad sobre la tasa de aborto y embarazo clínico en mujeres mexicanas infértiles tratadas con fertilización in vitro (FIV) comparadas con mujeres de peso normal.

Material y métodos: Estudio de cohorte histórica. Se incluyeron mujeres que asistieron a la clínica de reproducción asistida que recibieron tratamiento con FIV y transferencia de embriones en fresco de 2011 a 2017. Se integraron 3 grupos basados en el índice de masa corporal (IMC) al inicio de la estimulación ovárica: Grupo 1, mujeres con IMC normal (18.5-24.9 kg/m²), Grupo 2, mujeres con sobrepeso (IMC 25-26.99 kg/m²) y Grupo 3, mujeres con IMC \geq 27 kg/m². Se compararon las características basales, características del ciclo de FIV y la tasa de embarazo clínico, aborto y recién nacidos vivos entre los tres grupos de estudio.

Resultados: Se analizaron 1059 ciclos de FIV. No hubo diferencias en las características clínicas excepto para el IMC. La dosis total de gonadotropina utilizada, días de estimulación, día del disparo, estradiol del disparo, ovocitos recuperados y tasa de fertilización fueron similares en los tres grupos. La tasa global de embarazo clínico fue 27.7% (n=293) y para los grupos 1, 2, y 3 fue: 26.2%, 31.6% y 26.5% no hubo diferencias significativas entre grupos. La tasa total de aborto en las mujeres con embarazo clínico fue: 15.7% (n= 44), la tasa de aborto en el grupo 1, 2 y 3 fue 12.8%, 15.3% y 17.8% sin diferencias significativas. La tasa de recién nacidos vivos, fue mayor en mujeres con sobrepeso 60% comparados con peso normal 55% y obesidad 42%, si bien, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Conclusión: En el presente estudio no hubo diferencias significativas en la tasa de aborto y embarazo clínico en mujeres mexicanas infértiles con sobrepeso u obesidad tratadas con FIV y transferencia de embriones en fresco comparadas con mujeres de peso normal.

Palabras clave: Índice de masa corporal, aborto, recién nacido vivo, fertilización in vitro.

2.-ABSTRACT

Objective: To know the effect of overweight and obesity on the rate of miscarriage and clinical pregnancy in infertile Mexican women treated with in vitro fertilization (IVF) compared to women of normal weight.

Material and methods: Historical cohort study. We included women who attended the assisted reproduction clinic who received IVF treatment and fresh embryo transfer from 2011 to 2017. Three groups were integrated based on the body mass index (BMI) at the beginning of ovarian stimulation: Group 1, women with normal BMI 18.5-24.9 kg/m², Group 2, women with overweight (BMI 25-26.99 kg/m²) and Group 3, women with BMI ≥ 27 kg/m². We compared baseline characteristics, characteristics IVF and the clinical pregnancy rate, miscarriage rate and live birth rate among the three study groups.

Results: We analyzed 1059 cycles of IVF. There were no differences in clinical characteristics except for BMI. The total dose of gonadotropin used, days of stimulation, trigger day, estradiol on trigger day, oocytes retrieved and fertilization rate were similar in the three groups. The overall clinical pregnancy rate was 27.7% (n = 293) and for groups 1, 2, and 3 it was: 26.2%, 31.6% and 26.5% there were no significant differences between groups. The total miscarriage rate in women with clinical pregnancy was: 15.7% (n = 44), the miscarriage rate in group 1, 2 and 3 was 12.8%, 15.3% and 17.8% without significant differences. The live birth rate was higher in overweight women 60% compared with normal weight 55% and obesity 42%, although the difference was not statistically significant.

Conclusion: In the present study there were no significant differences in the miscarriage and clinical pregnancy rates in infertile Mexican women with overweight or obesity treated with IVF and fresh embryo transfer compared with normal weight women.

Key words: Body mass index, miscarriage, live birth, in vitro fertilization.

3.-INTRODUCCIÓN

En México, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad, a partir de un índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m², en mujeres en edad reproductiva es del 75.6% (IC 95% 73.5-77.5) de acuerdo a los datos reportados por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016; se registró un aumento de la obesidad del 5.4% con respecto a los reportes del año 2012 y al evaluar la tendencia en los últimos 28 años (1988 a 2016), existe un incremento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad del 42.4% y 290.5% respectivamente (1).

La obesidad tiene un efecto negativo sobre el potencial reproductivo, principalmente debido a la alteración funcional del eje hipotálamo hipófisis ovario (HHO) (2). El tejido adiposo es un órgano endocrino e inmunológico extremadamente activo, regula varios procesos fisiológicos vitales, como el equilibrio energético, adaptación al estrés, respuesta inmune, inicio de la pubertad y la fertilidad; debido a los efectos en el eje HHO mediados por adipocinas, citocinas y quimiocinas (2). La acumulación de adipocitos a nivel visceral (obesidad visceral o androide), se asocia con inflamación metabólica o local, esto induce un cambio en el adipocito a un fenotipo proinflamatorio (2). Los adipocitos producen ácidos grasos no esterificados asociados a la producción de altos niveles de TNF α , citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6), proteínas de fase aguda (proteína C reactiva) y quimiocinas, lo cual genera una inflamación sistémica de bajo grado (2).

Una de las primeras manifestaciones producto de la respuesta inflamatoria asociada a la obesidad es la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia, que en consecuencia, conduce a una disminución de la producción hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y aumento de la producción de andrógenos ováricos; esto incrementa la aromatización periférica de estrógenos, dando lugar a una retroalimentación negativa sobre el eje HHO, alteración de los pulsos de secreción de GnRH y de la liberación de gonadotropinas lo cual se manifiesta con anormalidades menstruales y disfunción ovulatoria (3,4,5). Incluso

en ausencia de disfunción ovulatoria las mujeres obesas siguen siendo subfértiles según los datos presentados por Gesink Law y Cols., en una cohorte americana de 7327 mujeres eumenorreicas mostraron una reducción de la fecundidad (OR de 0.82, IC 95%, 0.72, 0.95); van der Steeg y Cols., en una cohorte holandesa de más de 3.000 mujeres la probabilidad de concepción espontánea disminuye un 5% linealmente con cada punto de IMC a partir de 29 kg/m², incluso después del ajuste multivariado (HR 0.96, IC 95% 0.91–0.99) (6,7).

Las mujeres obesas tienen mayores niveles circulantes de leptina y desarrollan gradualmente resistencia a ésta; lo cual provoca una disminución en la producción y liberación de GnRH y gonadotropinas a nivel hipofisiario generando un efecto adverso en la foliculogénesis ovárica clínicamente manifestado con disfunción ovulatoria y subfertilidad. Además, estudios in vitro han demostrado que la leptina perjudica la esteroidogénesis en las células de la granulosa disminuyendo la producción de estradiol y progesterona, tal alteración también podría tener un impacto en el desarrollo folicular, calidad del ovocito, ovulación, receptividad endometrial e implantación embrionaria (3,5,8,9). Un elevado ratio leptina/IMC se asocia a menores tasas de embarazo en ciclos de fertilización in vitro (FIV), además presentan una disminución en la amplitud de pulsatilidad de LH lo que podría conducir a acortamiento de la fase lútea que teóricamente podría afectar el desarrollo del endometrio con efecto deletéreo en la implantación del embrión (3,5).

Actualmente existe literatura que apoya el efecto de la obesidad sobre el ovocito, ya que particularmente el líquido folicular de las mujeres obesas sometidas a FIV se encuentra alterado con mayor actividad androgénica, niveles más altos de insulina, glucosa, triglicéridos y marcadores de inflamación, como el lactato y la proteína C reactiva (5,10). Esto podría explicarse debido a la lipotoxicidad, un efecto adverso generado por la acumulación de ácidos grasos en otros tejidos provocado cuando la ingesta de éstos es excesiva y continua (10). La cantidad de elevada de ácidos grasos libres en el líquido folicular de las mujeres obesas

sometidas a FIV se ha correlacionado con alteración en la morfología del complejo cúmulo-ovocito, incremento de las especies de oxígeno reactivas (ROS) que generan estrés en la mitocondria y retículo endoplásmico que conduce a la apoptosis (10,11,12,13).

A nivel embrionario, Leary y Cols., observaron que los embriones de mujeres con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ tienen menos probabilidades de alcanzar la etapa de blastocisto, los que alcanzan esta etapa, exhiben menos células en el trofoectodermo y éstas presentan anomalías metabólicas significativas (menor consumo de glucosa, alteración en el metabolismo de aminoácidos y aumento del contenido de triglicéridos) aumentando la probabilidad de una mala calidad embrionaria (14).

Con respecto a la implantación, la obesidad también afecta el diálogo (cross-talk) entre el embrión y el endometrio con un impacto negativo adicional sobre los resultados del embarazo. Estudios in vitro han demostrado que la leptina tiene un efecto estimulante sobre el crecimiento de células madre trofoblásticas humanas, sin embargo en las mujeres obesas disminuye la sensibilidad del trofoblasto a la leptina lo cual se asocia a una disminución en la proliferación y aumento de la apoptosis (15). En un meta-análisis del 2008, se reportó que en general la mujeres con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ tienen un riesgo significativamente mayor de aborto espontáneo (OR de 1.67; IC 95%, 1.25–2.25), sin embargo la evidencia fue insuficiente para describir el efecto de la obesidad sobre la tasa de aborto en mujeres que logran el embarazo por técnicas de reproducción asistida (TRA) (16).

Las mujeres con obesidad tienen mayor incidencia de infertilidad, lo cual podría incrementar el uso de TRA para lograr el embarazo en dicho grupo. La obesidad afecta la respuesta ovárica a la estimulación con gonadotropinas, cuando estas mujeres se someten a FIV se ha reportado la utilización de dosis totales mayores de gonadotropinas, menor cantidad de ovocitos recuperados y aumento en las tasas de cancelación del ciclo debido a menores tasas de fertilización (17, 18,19).

Diferentes estudios en población infértil tratadas con FIVTE han mostrado que las mujeres con IMC $>30 \text{ kg/m}^2$ o $>25 \text{ kg/m}^2$, tienen mayor riesgo de aborto y menor tasa de recién nacido vivo (RNV) (20,21), sin embargo otros estudios no han encontrado dicha asociación (22,23,24).

Así mismo, la obesidad aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas como preeclampsia, diabetes gestacional y cesárea, así como modificaciones epigenéticas que predisponen a los recién nacidos a un mayor riesgo de obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular a largo plazo (3,5).

4.-OBJETIVOS

El objetivo primario del presente estudio fue conocer el efecto del sobrepeso y la obesidad sobre la tasa de aborto y embarazo clínico en mujeres mexicanas infértiles tratadas con FIV comparadas con mujeres de peso normal, en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer). Como objetivo secundario planteamos comparar las características clínicas y las características del ciclo de FIV entre los tres grupos.

5.-MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño y participantes del estudio

Estudio de cohorte histórica realizada en Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes de Enero de 2011 a Septiembre de 2017. Se incluyeron mujeres que asistieron a la clínica de reproducción asistida con diagnóstico de infertilidad y que recibieron tratamiento con fertilización in vitro y transferencia embrionaria en fresco (FIVTE). Se excluyeron mujeres que iniciaron la estimulación ovárica pero no fueron transferidas por cancelación de ciclo (falta de respuesta a estimulación, ausencia de ovocitos en la captura, falta de fertilización, mala calidad embrionaria o síndrome de hiperestimulación ovárica severa). Se integraron 3 grupos basados en el índice de masa corporal (IMC) al inicio de la estimulación ovárica: Grupo 1, mujeres con IMC normal (18.5-24.9 kg/m²), Grupo 2, mujeres con sobrepeso (IMC 25-26.99 kg/m²) y Grupo 3, mujeres con IMC \geq 27 kg/m² de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2016 para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad (25).

5.2 Procedimiento

Todas las mujeres recibieron anticonceptivos orales combinados durante 21 días o más previo al inicio estimulación ovárica. Los protocolos de estimulación ovárica utilizados fueron agonista largo o corto (acetato leuprolide) y antagonista en esquema flexible (cetorelix). El día 2-3 del ciclo menstrual se documentó peso y talla, se obtuvieron muestras de sangre para cuantificación de FSH, LH, estradiol y progesterona y se realizó un ultrasonido endovaginal basal documentando el conteo de folículos antrales y en conjunto con otras características de la mujer (edad, IMC, respuesta a ciclos previos) se determinó la dosis de gonadotropina para iniciar la estimulación ovárica. Las valoraciones subsecuentes se realizaron 5 días después del inicio de la estimulación y posteriormente cada 24-48 horas; en cada visita se realizó ultrasonido endovaginal para documentar la dinámica de

crecimiento folicular, cuantificación sérica de FSH, LH, estradiol y progesterona. La dosis de gonadotropina fue ajustada en base a evolución en cada visita. El antagonista de GnRH (cetorelix) se inició al identificar al menos un folículo ≥ 14 mm y/o estradiol ≥ 400 pg/ml. Al documentarse tres o más folículos ≥ 18 mm de diámetro y determinación de estradiol > 500 pg/mL se administró hormona gonadotropina coriónica (hGC) para disparar la ovulación. La recuperación de ovocitos se realizó por vía endovaginal, guiada por ultrasonido, después de 34-36 horas de la aplicación de hGC. La muestra seminal se obtuvo el día de la recuperación ovocitaria y se realizó prueba de capacitación espermática por gradientes de densidad antes de proceder a la fertilización. Las técnicas de fecundación utilizadas fueron fertilización in vitro convencional, inyección intracitoplasmática (ICSI) o por selección espermática (PICSI), se corroboró 16 a 20 horas después con la identificación de dos pronúcleos. Se transfirieron embriones en día 2, 3 y 5. El soporte de fase lútea se inició el día de la recuperación de los ovocitos con la administración de progesterona micronizada vía vaginal 600 mg dividida en 3 dosis al día. La determinación de la fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica se realizó 14 días después de la transferencia embrionaria, la prueba se consideró positiva con valor > 20 mUI/mL y tuvieron seguimiento dos semanas después con ultrasonido para determinar el embarazo clínico (presencia de saco gestacional con embrión y frecuencia cardíaca).

Las mujeres con embarazo clínico fueron atendidas por el departamento de obstetricia para el control prenatal con valoraciones cada cuatro semanas hasta la semana 32 de embarazo; posteriormente cada dos semanas hasta las 36 semanas de gestación y luego semanalmente hasta la resolución del embarazo. En cada consulta se documentó peso, presión arterial, vitalidad fetal, reportes de ultrasonido obstétrico al menos en cada trimestre, actividad uterina, datos clínicos de amenaza de parto pretérmino, preeclampsia, infecciones genitourinarias, anemia u otras complicaciones perinatales.

5.3 Variables de desenlace primarias

- Tasa de aborto: Definido como el número de mujeres por cada 100 que lograron el embarazo clínico y lo perdieron antes de las 20 semanas de gestación.
- Tasa de embarazo clínico: Definido como el número de mujeres por cada 100 con presencia de saco gestacional con embrión y frecuencia cardíaca identificado por ultrasonido.

5.4 Variables de desenlace secundarias

- Fracción beta de la hormona gonadotropina coriónica (hCG- β) positiva: Definido como la cuantificación mayor a 20 mUI/mL realizado 2 semanas después de la transferencia embrionaria.
- Tasa de embarazo bioquímico: Definido como el número de mujeres por cada 100 con hCG- β y ausencia de saco gestacional en el ultrasonido endovaginal realizado 2 semanas después de la cuantificación.
- Tasa de embarazo ectópico: Definido como el número de mujeres por cada 100 con implantación del embrión fuera de la cavidad uterina documentado por ultrasonido.
- Tasa de recién nacido vivo: Definido como el número de mujeres por cada 100 con nacimiento del producto vivo después de las 28 semanas de gestación.
- Embarazo en curso: Definido como embarazo mayor de 20 semanas de gestación al momento del cierre de análisis de datos.

- Perdida de seguimiento: Definido como el número de mujeres con embarazo clínico, sin datos documentados en el expediente clínico del seguimiento y resolución del embarazo

5.5 Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para caracterizar los 3 grupos, utilizando media y desviación estándar para variables cuantitativas y frecuencia con porcentaje para variables cualitativas. Para comparar los diferentes grupos se utilizó prueba de ANOVA con corrección de Bonferroni para variables con distribución normal y prueba de Kruskal Wallis para variables sin distribución normal. Se calculó la tasa de aborto y recién nacido vivo y la comparación entre grupos utilizando prueba de Chi Cuadrada. Se consideró significancia estadística una $p \leq 05$. Se utilizó el programa de Statistical Package for the Social Sciences, versión 15.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

6.-RESULTADOS

Durante el periodo de estudio un total de 1340 ciclos fueron iniciados, de los cuales no hubo transferencia embrionaria en fresco en 281; por lo que se incluyeron 1059 mujeres que cumplieron con los criterios de inclusión. Los 3 grupos quedaron integrados de la siguiente manera: Grupo 1, n= 451 (42.6%) mujeres con peso normal; Grupo 2, n= 269 (25.4%) mujeres con sobrepeso y Grupo 3, n= 339 (32 %) mujeres con obesidad.

Las características clínicas de los y las participantes en el estudio se muestran en el cuadro 1. En la mujer, el IMC fue significativamente mayor en el grupo 1 (22.9 ± 1.7), comparado con el grupo 2 (25.9 ± 0.7) y grupo 3 (28.7 ± 1.6); ($p < 0.0001$). La edad y tiempo de infertilidad fueron similares entre los tres grupos. La infertilidad primaria fue significativamente mayor en el grupo de peso normal comparado con el grupo de obesidad (63.2% vs 56%) ($p=0.05$). En consecuencia la infertilidad secundaria fue significativamente mayor en el grupo de obesidad comparado con el grupo de peso normal ($p=0.05$). En el varón, la edad y las características seminales después de la capacitación espermática (concentración, índice de movilidad y morfología) fueron similares en los tres grupos.

Cuadro 1. Características clínicas al inicio de la estimulación ovárica en los 3 grupos

Característica	Grupo 1 Peso normal n = 451	Grupo 2 Sobrepeso n = 269	p* Grupo 1 vs Grupo 2	Grupo 3 Obesidad n= 339	p* Grupo 1 vs Grupo 3
Edad mujer (años)	33.6 ± 3.6	33.3 ± 3.6	0.97	33.8 ± 3.7	0.98
IMC (kg/m ²)	22.9 ± 1.7	25.9 ± 0.7	0.0001	28.7 ± 1.6	0.0001
Tiempo de infertilidad (años)	6.2 ± 3.3	6.5 ± 3.7	0.80	6.6 ± 3.6	0.34
Infertilidad primaria (%)	285 (63.2)	164 (61)	0.60	190 (56)	0.05
Infertilidad secundaria (%)	166 (36.8)	105 (39)	0.60	149 (44)	0.05
Edad varón (años)	35.5 ± 5.8	35.8 ± 5.3	0.98	36.3 ± 5.1	0.15
Concentración	54.6 ± 37.5	54.2 ± 34.2	0.98	56.7 ± 37.3	0.98
Índice de movilidad	0.72 ± 0.2	0.72 ± 0.2	0.98	0.71 ± 0.2	0.98
Morfología	5 ± 2.6	4.7 ± 2.5	0.26	5 ± 2.7	0.98

Valores expresados en media ± desviación estándar o frecuencia y porcentaje.

* ANOVA o Chi cuadrada.

En el cuadro 2 se muestran las características del ciclo de FIV. El tipo de protocolo, análogo de GnRH y gonadotropina utilizados así como la dosis total de FSHr, dosis total de hMG, días de estimulación, día de disparo, FSH basal, LH basal, estradiol basal, estradiol el día del disparo, CFA, ovocitos recuperados, ovocitos fertilizados, grosor endometrial reportado el día del disparo y técnicas de fertilización (FIV, ICSI y PCSI) fueron similares en los tres grupos, $p=0.05$. En el 14.6% de los ciclos se transfirió 1 embrión, en 42.7% se transfirieron 2 embriones y en el 42.7% se transfieren 3 embriones, sin diferencias significativas entre los tres grupos.

En el cuadro 3 se muestran los resultados del ciclo de FIV en relación a embarazo. Del total de ciclos con transferencia en fresco el 35% tuvo una hCG- β positiva ($> 20\text{mU/mL}$), con una tasa de embarazo clínico global del 27.7%, si bien las mujeres con sobrepeso tuvieron una tendencia a tener mejor tasa de embarazo clínico (31.6%) que las mujeres con peso normal (26.2%) y obesidad (26.5%), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

De las mujeres con embarazo clínico ($n=293$) la tasa total de aborto fue: 15% ($n=44$), si bien, se observa una tendencia de mayor tasa de aborto en el grupo de mujeres con obesidad (17.8%), comparado con 12.8% en el grupo de peso normal y 15.3% en el grupo de mujeres con sobrepeso, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. En relación a la tasa de recién nacidos vivos, fue mayor en mujeres con sobrepeso 60% comparados con peso normal 55% y obesidad 42%, lo cual se puede atribuir a que fue el grupo con menores pérdidas de seguimiento y menor número de embarazos en curso, si bien las mujeres con obesidad tuvieron 13% menos recién nacidos vivos que las mujeres con peso normal, dicha diferencia no fue estadísticamente significativa lo cual se puede atribuir a que las mujeres con obesidad tenían mayor número de embarazos en curso (23.3%) comparado con un 16.2% en mujeres con peso normal y 14.1% en mujeres con sobrepeso.

Cuadro 2. Características del ciclo de FIVTE

Característica	Grupo 1 Peso normal n = 451	Grupo 2 sobrepeso n = 269	p* Grupo 1 vs Grupo 2	Grupo 3 Obesidad n=339	p* Grupo 1 vs Grupo 3
Protocolo de estimulación ovárica					
Agonista corto (%)	39 (8.7)	22 (8.2)	0.93	34 (10)	0.58
Agonista largo (%)	32 (7)	20 (7.4)	0.98	18 (5.3)	0.38
Antagonista flexible (%)	380 (84.3)	227 (84.4)	0.95	287 (84.7)	0.95
Antagonista GnRH (%)	380 (84.3)	227 (84.4)	0.95	287 (84.7)	0.95
Agonista GnRH (%)	71 (15.7)	42 (15.6)	0.95	52 (15.3)	0.95
Gonadotropina utilizada					
FSHr (%)	212 (47)	135 (50.2)	0.45	160 (47.2)	0.98
hMG (%)	9 (2)	3 (1.1)	0.56	13 (3.8)	0.17
Ambas (%)	230 (51)	131 (48.7)	0.60	166 (49)	0.62
Dosis total FSHr	1664 ± 617	1670 ± 534	0.98	1672 ± 605	0.98
Dosis total hMG	554 ± 699	506 ± 658	0.98	573 ± 734	0.98
Días de estimulación	9.2 ± 1.4	9.2 ± 1.5	0.98	9.1 ± 1.4	0.98
FSH basal	7.4 ± 5	7.1 ± 4	0.98	6.9 ± 4.7	0.38
LH basal	4.5 ± 6.8	4.0 ± 4.9	0.98	4.58 ± 9.2	0.98
Estradiol basal	43 ± 136	38 ± 26	0.98	47 ± 61	0.98
Estradiol el día del disparo	1651 ± 989	1472 ± 937	0.05	1545 ± 969	0.39
Día de disparo	11.6 ± 1.3	11.5 ± 1.2	0.98	11.6 ± 1.4	0.98
CFA	8.8 ± 4.9	8.9 ± 4.8	0.98	9.3 ± 5.3	0.72
Ovocitos recuperados	8.3 ± 5.4	8.1 ± 5.8	0.98	8.4 ± 5.6	0.98
Ovocitos fertilizados	5.9 ± 4.5	5.6 ± 3.8	0.98	6 ± 4.3	0.98
Embriones transferidos					
1 (%)	56 (15.4)	31 (15.8)	0.99	36 (12.8)	0.39
2 (%)	153 (42.1)	78 (39.8)	0.65	128 (45.4)	0.45
3 (%)	154 (42.4)	87 (44.4)	0.72	118 (41.8)	0.94
Grosor endometrial	10.9 ± 6	10.6 ± 1.9	0.98	10.7 ± 2.1	0.98
Técnica de fertilización					
FIV (%)	243 (53.8)	142 (52.6)	0.83	196 (57.8)	0.30
ICSI (%)	168 (37.2)	107 (39.9)	0.55	115 (34)	0.37
PICSI (%)	40 (9)	20 (7.5)	0.59	28 (8.2)	0.86

Valores expresados en media ± desviación estándar o frecuencia y porcentaje.

* ANOVA o Chi cuadrada.

Cuadro 3. Resultados del ciclo de FIVTE en relación a tasa de embarazo clínico, aborto y recién nacido vivo.

Desenlace	Grupo 1	Grupo 2	p*	Grupo 3	p*
	Peso normal n = 451 (%)	Sobrepeso n = 269 (%)	Grupo 1 vs Grupo 2	Obesidad n= 339 (%)	Grupo 1 vs Grupo 3
No embarazo (%)	296 (65.6)	167 (62)	0.37	225 (66.4)	0.88
hCG-β positiva	155 (34.4)	102 (38)	0.37	114 (33.6)	0.88
Embarazo bioquímico	37 (8.2)	17 (6.3)	0.43	24 (7.07)	0.65
Embarazo clínico	118 (26.2)	85 (31.6)	0.13	90 (26.5)	0.96
Aborto	15 (12.8)	13 (15.3)	0.76	16 (17.8)	0.42
Ectópico	7 (5.98)	6 (7.06)	0.71	6 (6.67)	0.96
Recién Nacido Vivo	65 (55.56)	51 (60)	0.13	38 (42.22)	0.22
Embarazo en curso	19 (16.2)	12 (14.1)	0.97	21 (23.3)	0.27
Mola	1 (0.86)	1 (1.18)	0.71	2 (2.22)	0.80
Perdida de seguimiento	10 (8.54)	2 (2.35)	0.23	7 (7.78)	0.91

Valores expresados en media ± desviación estándar o frecuencia y porcentaje.

* ANOVA o Chi cuadrada.

7.-DISCUSIÓN

En el presente estudio demostramos que no hay diferencias en la tasa de aborto, embarazo clínico y recién nacidos vivos entre mujeres con peso normal, sobrepeso y obesidad que recibieron tratamiento con FIV con transferencia de embriones en fresco en el Instituto Nacional de Perinatología.

Nuestros resultados son similares a lo reportado en un estudio de cohorte retrospectivo en 2010 que incluyó 2222 mujeres de peso normal (IMC 18,5-24.99 kg/m²), 379 con sobrepeso (IMC 25-30 kg/m²) y 27 obesas (IMC >30 kg/m²) que se sometieron a su primer ciclo de FIV y reportaron una tasa de embarazo de 33.9%, 33% y 33.3% respectivamente, sin diferencias significativas entre grupos. En el mismo estudio la tasa de aborto fue 8.4%, 13.6% y 11.1% y la tasa de recién nacidos vivos 26.2%, 23.7% y 26% respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos (22). Caillon y Cols., en un estudio retrospectivo que incluyó 558 mujeres sometidas a FIV reportó tasas de aborto de 22.4% y 30.6% en el grupo de mujeres con peso normal (IMC <25 kg/m²) y grupo de mujeres con sobrepeso y obesidad (IMC >25 kg/m²) respectivamente así como tasas de recién nacido vivo de 16.6% y 10.1% en el grupo de mujeres con peso normal (IMC <25 kg/m²) y grupo de mujeres con sobrepeso y obesidad (IMC >25 kg/m²) respectivamente, ambas no estadísticamente significativas (23). En 2017 MacKenna y Cols., en un estudio que analizó 107.313 mujeres de 15 países latinoamericanos las cuales fueron sometidas a FIVTE reportó tasas de aborto de 17.9%, 18.4% y 18.3% en el grupo mujeres peso normal, sobrepeso y obesidad respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas (24).

Sin embargo existen otros estudios que difieren a nuestros resultados. Una cohorte retrospectiva de 4609 mujeres sometidas a su primer ciclo de FIVTE en fresco, después de ajustar los factores de confusión potenciales, las mujeres con IMC >30 kg/m² mostraron significativamente menores probabilidades de implantación, embarazo clínico y recién nacido vivo; las probabilidades de aborto espontáneo global (embarazos bioquímicos y abortos espontáneos) fueron

significativamente más altas sólo en las mujeres obesidad de grado III en comparación con el IMC normal (20). Las probabilidades ajustadas para recién nacido vivo disminuyen en un 37% en obesidad grado I, 61% en obesidad grado II y 68% en obesidad grado III (OR ajustado, IC 95% 0,63 0,47-0,85, 0,39 IC 95% 0,25-0,61 y 0,32 IC 95% 0,16-0,64 respectivamente) en comparación con controles con IMC normal (20). Los resultados de un meta análisis en 2011 indicaron que las mujeres con $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ tuvieron significativamente menores tasas de embarazo clínico ($\text{RR} = 0,90$, $p < 0,0001$) y de nacidos vivos ($\text{RR} = 0,84$, $p = 0,0002$) y significativamente mayor tasa de aborto ($\text{RR} = 1,31$, $p < 0,0001$) en comparación con las mujeres con un $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ después de ciclo de FIV/ICSI (21). Sin embargo estos estudios realizaron cortes de IMC diferentes al nuestro estudio.

Una posible explicación a nuestros hallazgos es que la mayoría de mujeres que reciben tratamiento con FIV en el INPer, durante el protocolo de estudio de infertilidad pierden al menos el 10% del peso inicial, de modo tal que cuando entran a ciclo de FIV, aún con sobrepeso y obesidad, los resultados son similares a las mujeres con peso normal.

La pérdida de peso teóricamente debería ser el tratamiento de primera línea para las mujeres con sobrepeso y obesidad que estén considerando el embarazo. Sin embargo, la investigación sobre la pérdida de peso y los resultados de FIV han sido desalentadores. Un ensayo aleatorizado holandés reciente en mujeres obesas infértiles sometidas a un plan de modificación del estilo de vida (disminución en la ingesta calórica y ejercicio diario) con el objetivo de lograr pérdida de peso (5 al 10% en 6 meses) comparado con un grupo de mujeres obesas con tratamiento inmediato de infertilidad; reportó tasas de recién nacido vivo de 27.1% en el grupo de intervención vs 35.2% en el grupo de tratamiento inmediato de la infertilidad (26). Otro pequeño estudio en mujeres obesas con infertilidad comparó los resultados en mujeres sometidas a un programa intensivo de pérdida de peso de 12 semanas con los controles reportando una pérdida de peso media de $6.6 \pm 4.6 \text{ kg}$ (6.9% del peso inicial) y encontró un aumento drástico en la tasa de embarazo del 14 al 48%, además mejores resultados en el

tratamiento de fertilidad en términos de número medio de ciclos de tratamiento necesarios para lograr un embarazo 2.4 vs 3.7 ($p=0.002$), porcentaje medio de ovocitos fertilizados por ciclo en el grupo de intervención 73% vs control 49%, ($p=0.04$) y el número medio de embriones disponibles para vitrificar 2.8 vs (0.6, $p=0.01$) (27), sin embargo es un estudio limitado por el tamaño de muestra ya que solo incluyó 27 vs 22 mujeres por grupo. Un estudio retrospectivo de cohortes examinó a mujeres con obesidad y sobrepeso (media IMC 33.17 ± 6.67) alentadas a lograr una pérdida de peso del 10% antes de continuar con el tratamiento de fertilidad, solo el 32% cumplió con éxito este objetivo; las mujeres que participaron en el programa de pérdida de peso tuvieron mayores tasas de embarazo (88% frente a 54%, $p=0.049$) y recién nacido vivo (71% frente a 37%, $p=0.024$) estadísticamente significativa, si bien también está limitado por el tamaño de muestra 17 vs 35 mujeres por grupo (28).

Dado el incremento de sobrepeso y obesidad en mujeres de nuestra población, debemos cuestionarnos respecto a recomendar la disminución de peso hasta un IMC normal o cercano al mismo o por el contrario una reducción del 10% del peso inicial, antes de iniciar un ciclo de FIV sobre todo en mujeres con obesidad que acuden a nuestro Instituto.

Dentro de las debilidades y limitaciones del presente estudio, tenemos el diseño y el carácter retrospectivo, así como la falta de documentación de la pérdida o ganancia de peso previo al ciclo de FIV. De igual forma, no analizamos las causas de infertilidad y las indicaciones del FIV, si bien las características del ciclo de FIV fueron similares en ambos grupos, lo cual podría hacer los grupos comparativos. Dentro de las fortalezas del estudio son la homogeneidad en cuanto al protocolo de estudio de infertilidad y el tamaño de muestra.

Estudios futuros podrían incluir ensayos clínicos aleatorizados controlados que comparen mujeres con reducción al menos del 10% del peso inicial comparados con mujeres que reciben un tratamiento intensivo para reducción de peso tratando de llevarlas a un IMC $< 27 \text{ kg/m}^2$ antes del ciclo de FIV, lo cual aportará una mayor calidad de evidencia para definir en nuestra población de mujeres infértiles con

sobrepeso y obesidad si se replican los resultados obtenidos en este estudio y si existen características que pudieran predecir mejores resultados en las TRA, así como evaluar en el grupo de mujeres con sobrepeso y obesidad si la reducción del 10% de peso antes del tratamiento de infertilidad es suficiente para mejorar los resultados. También se requieren estudios que evalúen las complicaciones perinatales en mujeres con infertilidad que logran el embarazo con sobrepeso y obesidad en nuestra población.

8.-CONCLUSIONES

En el presente estudio no hubo diferencias significativas en la tasa de aborto y embarazo clínico en mujeres mexicanas infértiles con sobrepeso u obesidad tratadas con FIV y transferencia de embriones en fresco comparadas con mujeres de peso normal. Basados en nuestros resultados la obesidad y el sobrepeso no afectan significativamente el resultado del FIVTE en nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Instituto Nacional de Salud Pública; México, 2016. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/209093/ENSANUT.pdf>
2. Tsatsanis C, Dermitzaki E, Avgoustinaki P, Malliaraki N, Mytaras V, Margioris AN. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *Hormones*, 2015;14(4):549-62
3. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*, 2017;107(4):840-84
4. Rachoń D, Teede H. Ovarian function and obesity—Interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol*, 2010;316(2):172-9
5. Jungheim ES, Moley KH. Current knowledge of obesity's effects in the pre- and periconceptional periods and avenues for future research. *Am J Obstet Gynecol*, 2010;203(6):525-30
6. Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod*, 2007;22(2):414-20
7. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, and et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*, 2008;23(2):324-8
8. Brannian JD, Hansen KA. Leptin and ovarian folliculogenesis: Implications for ovulation induction and ART outcomes. *Semin Reprod Med*, 2002;20(2):103-12
9. Lin Q, Poon SL, Chen J, Cheng L, HoYuen B, Leung PC. Leptin interferes with 3',5'-cyclic adenosine monophosphate (cAMP) signaling to inhibit steroidogenesis in human granulosa cells. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009;7:115

10. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, and et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites hormones and gene expression compared with moderate weight women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009;94(5):1533-40
11. Sørensen TI, Virtue S, Vidal-Puig A. Obesity as a clinical and public health problem: is there a need for a new definition based on lipotoxicity effects?. *Biochim Biophys Acta*, 2010;1801(3):400-4
12. Broughton DE, Jungheim ES. A focused look at obesity and the preimplantation trophoblast. *Semin Reprod Med*, 2016;34(1):5-10
13. Jungheim ES, Macones GA, Odem RR, Patterson BW, Lanzendorf SE, Ratts VS, Moley KH. Associations between free fatty acids, cumulus oocyte complex morphology and ovarian function during in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2011;95(6):1970-4
14. Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod*, 2015;30(1):122-32
15. Magariños MP, Sánchez-Margalet V, Kotler M, Calvo JC, Varone CL. Leptin promotes cell proliferation and survival of trophoblastic cells. *Biol Reprod*, 2007;76(2):203-10
16. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A metaanalysis of the evidence. *Fertil Steril*, 2008;90:714–26
17. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: The effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*, 2011;95(3):1042-7
18. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, and et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod*, 2004;19(11):2523-8

19. Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Andersen PK, Boivin J, Schmidt L. Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples. *Reprod Biomed Online*, 2011;23(4):490-9
20. Moragianni VA, Jones SM, Ryley DA. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril*, 2012;98(1):102-8
21. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 2011;23(4):421-3
22. Huang H, Lu X. Overweight and obesity negatively affect the outcomes of ovarian stimulation and in vitro fertilisation: a cohort study of 2628 Chinese Women. *Gynecol Endocrinol*, 2010;26:325–332
23. Caillon H, Fréour T, Bach-Ngohou K, Colombel A, Denis MG, Barrière P, and et al. Effects of female increased body mass index on in vitro fertilization cycles outcome. *Obes Res Clin Pract*, 2015;9(4):382-8
24. MacKenna A, Schwarze JE, Crosby JA, Zegers-Hochschild F. Outcome of assisted reproductive technology in overweight and obese women. *JBRA Assist Reprod*, 2017;21(2):79-83
25. NORMA Oficial Mexicana NOM-008-SSA3-2016, Para el tratamiento integral del sobrepeso y la obesidad. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5469855&fecha=25/01/2017
26. Mutsaerts MA, van Oers AM, Groen H, Burggraaff JM, Kuchenbecker WK, Perquin DA, et al. Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women. *N Engl J Med* 2016;374:1942–53
27. Sim KA, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Caterson ID. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women

undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes* 2014;4(2):61–68

28. Kort JD, Winget C, Kim SH, Lathi RB. A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility. *Fertil Steril*, 2014;101(5):1400–1403