



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

**IMPACTO DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL FEMENINO EN RESULTADOS DE
CICLOS DE FERTILIZACIÓN IN VITRO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PERINATOLOGÍA**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA, PRESENTA:

EDGAR ALONSO CRUZ CRUZ

DR. JULIO DE LA JARA DIAZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN BIOLOGIA DE LA
REPRODUCCION HUMANA

DR. ALVARO SANTIBAÑEZ MORALES
ASESOR DE TESIS



MEXICO DF. 2016



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.

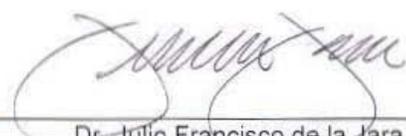
AUTORIZACIÓN DE TESIS

TÍTULO DE TESIS:

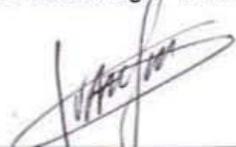
**IMPACTO DEL INDICE DE MASA CORPORAL FEMENINO EN RESULTADOS DE
CICLOS DE FERTILIZACIÓN IN VITRO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PERINATOLOGÍA**



**Dr. Enrique Alfonso Gómez Sánchez
Director de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"**



**Dr. Julio Francisco de la Jara Díaz
Profesor Titular del Curso en Especialización en Biología de la Reproducción Humana
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"**



**Dr. Alvaro Santibáñez Morales
Director de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"**

INTRODUCCIÓN

Actualmente la obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial, cifras emitidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) a principios de 2015 indican que desde la década de los 80's la obesidad ha doblado su incidencia mundial; reportando alrededor de 1900 millones de adultos de 18 años o mas con sobrepeso, y de estos, mas de 600 millones son obesos. De acuerdo con el International Obesity Task Force, se estima que al menos 1.1 billones de adultos actualmente tienen sobrepeso, incluyendo a 312 millones de adultos que son obesos; e incluso mas si se tomaran en cuenta los nuevos criterios del Índice de masa corporal asiático. [1] [2] En México, de acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 los costos atribuibles a la obesidad en 2008 en nuestro país fueron de 42 000 millones de pesos, equivalente al 13% del gasto total en salud (0.3% del producto interno bruto PIB); calculando, que de no tener intervenciones efectivas para la prevención de la obesidad y sus consecuencias directas, para el año 2017 los costos aumentarían a 101 000 millones de pesos, 101% mas respecto al costo estimado de 2008.[3] Esta misma encuesta determina una prevalencia de sobrepeso y obesidad en México para la población adulta del 71.28%, lo cual representa casi 50 millones de personas. La prevalencia de obesidad (Índice de masa corporal IMC>30 kg/m²) en este grupo fue de 32.4% y la de sobrepeso de 38.8%. La obesidad fue mayor en el sexo femenino (37.5%) que en masculino (26.8%). La prevalencia de la obesidad tiene diferencias por nivel socioeconómico, región y localidad, siendo mayor la prevalencia entre mujeres con nivel socioeconómico alto, en zonas urbanas en comparación con rurales, y en la región norte del país en comparación con centro y sur.

Por otro lado, la obesidad se relaciona con enfermedades crónicas como hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, enfermedad coronaria, eventos vasculares cerebrales, asma; es decir, se ha relacionado con prácticamente todas las especialidades médicas. La obesidad funge como causa principal de varias etiologías que originan infertilidad en las mujeres. [4]

Se han utilizado diferentes puntos de cohorte en los estudios clínicos para definir la obesidad, sin embargo la clasificación de la OMS es la mas utilizada a nivel mundial y establece puntos de corte muy precisos; se calcula utilizando la formula siguiente: peso / talla al cuadrado y se expresa en kg/m². Los Institutos Nacionales de Salud en los Estados Unidos de América, así como el International Obesity Task Force han coincidido en los puntos de cohorte para sobrepeso y obesidad. [5]

Bajo peso	Menor de 18.5
Normal	18.5 a 24.9
Sobrepeso	25 a 29.9
Obesidad grado 1	30 a 34.9
Obesidad grado 2	35 a 39.9
Obesidad mórbida	Mayor de 40

Aún así, algunos investigadores consideran que el IMC no es el marcador ideal para obesidad y han sugerido que el índice cintura/cadera es un mejor predictor de salud y resultados en fertilidad. [6]

Con la tendencia en el incremento en la incidencia de obesidad en la población mundial y el avance en las técnicas de reproducción asistida (TRA), en combinación con el deseo de postergar la maternidad; existe un incremento tanto en el factor edad como

en el número de mujeres con enfermedades crónicas que se someten a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad. Resultado de eso, se ha generado un reto para el especialista en reproducción para lograr un manejo integral de estas pacientes en vías de obtener el mejor resultado reproductivo posible.

Efectos bioquímicos de la obesidad en la fertilidad

La evidencia demuestra categóricamente que las mujeres con obesidad tienen un riesgo incrementado de infertilidad. Con el incremento por cada unidad en el IMC la probabilidad de embarazo disminuye en 0.84 en un ciclo de fertilización in vitro y por cada unidad de reducción en el IMC con los cambios en el estilo de vida, la posibilidad de embarazo incrementa en un 1.19. [7]; por otro lado la calidad ovocitaria también está comprometida en las pacientes con obesidad, lo que conlleva una tasa de fertilización menor; [8] sin embargo otros autores no han encontrado los mismos resultados.

El mecanismo involucrado en la fisiopatológica de este fenómeno es un desequilibrio en la interacción en el eje hipotálamo – hipófisis – ovario, [9] resultando en cambios que alteran la biodisponibilidad de estrógenos y andrógenos. El incremento del tejido adiposo genera un aumento en la aromatización periférica de andrógenos a estrógenos con una disminución concomitante en la síntesis de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG); lo anterior incrementa los niveles séricos de estradiol libre y testosterona, este mecanismo se ve favorecido también por la hiperinsulinemia y resistencia a la insulina asociada a la obesidad. Resultado de los fenómenos anteriores existe una secreción incrementada de hormona luteinizante (LH) e incremento del índice andrógeno:estrógeno generando una limitación en la foliculogénesis y

favoreciendo la atresia folicular. [10] Un factor agregado en la fisiopatología de estas pacientes es la hiperleptinemia que causa anovulación induciendo de manera directa hiperinsulinemia y limitación de la función ovárica. [11] En el mismo sentido, el análisis de muestras de líquido folicular para hormonas y metabolitos de pacientes que se sometieron a ciclos de fertilización in vitro, demostró diferencias significativas en pacientes obesas en comparación con pacientes con IMC normales. [12]

Obesidad y Resultados en Técnicas de Reproducción Asistida

Los efectos de la obesidad femenina en los resultados de las TRA han sido controversiales.

Diversos estudios han mostrado que las mujeres con obesidad que se someten a técnicas de reproducción asistida requieren una mayor duración de estimulación ovárica controlada (EOC) con gonadotropinas; así como mayor dosis de las mismas en comparación con mujeres en peso ideal, para producir un número similar de folículos ováricos; estos cambios se relacionan a una alteración en la absorción y metabolismo de las gonadotropinas. Por otro lado, existe evidencia de la correlación entre los niveles de leptina intrafolicular y el IMC de las mujeres; estos niveles de leptina intrafolicular han sido asociados con una resistencia relativa a las gonadotropinas usadas en un ciclo de (EOC). En el mismo sentido, hay evidencia de una peor calidad embrionaria en las pacientes con obesidad; aunque estos resultados son controversiales.

Objetivo.

El objetivo primario del estudio es valorar la relación entre el índice de masa corporal de las pacientes a quienes se les realiza estimulación ovárica controlada para un ciclo de fertilización in vitro y la dosis total de gonadotropina utilizada.

Objetivos secundarios

Valorar la relación entre los años de infertilidad, días de estimulación, número de ovocitos capturados, número de ovocitos fertilizados, número de sacos implantados y número de embarazos confirmados por ultrasonido y su relación con el IMC de las pacientes que se realizaron un ciclo de fertilización in vitro en el Instituto Nacional de Perinatología en el periodo de estudio determinado.

Material y Métodos.

Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó mujeres con diagnóstico de infertilidad de acuerdo a la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), y a quienes se les realizó al menos un ciclo de estimulación ovárica controlada (EOC) y fertilización in vitro (FIV) o FIV- ICSI - PICSÍ, en el departamento de Reproducción Asistida en el Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México, México. La información del ciclo de FIV de cada paciente se obtuvo de la base de datos del departamento de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología, así como expediente clínico de cada paciente. El periodo de estudio incluido es de Enero de 2011 a Febrero 2015.

Para su estudio se dividieron a las pacientes en dos grupos de acuerdo a su índice de masa corporal (IMC); grupo 1 pacientes con IMC menor a 25.0 kg/m², grupo 2 pacientes con IMC mayor o igual a 25.0 kg/m². El Índice de masa corporal fue determinado de acuerdo a su fórmula internacional, se tomo como referencia la clasificación de la OMS, quedando agrupadas en el grupo 1 pacientes con peso normal, se excluyo a aquellas pacientes con IMC por debajo de 18.5 kg/m². En el grupo 2 se incluyeron pacientes con IMC mayor o igual a 25 kg/m², incluyendo en este grupo las categorías de sobrepeso, obesidad grado I, obesidad grado II y obesidad mórbida de acuerdo a la OMS. La determinación del IMC se llevo a cabo previo al inicio del ciclo de fertilización in vitro. Se excluyeron del análisis de resultados las pacientes que no completaron el protocolo de FIV y no se les realizo transferencia de embriones. Para cada registro de paciente se obtuvo información en relación a edad, peso, talla, IMC, años de infertilidad, niveles de hormona folículo estimulante (FSH) en día 3, días de estimulación, dosis total de hormona folículo estimulante recombinante (FSHr), dosis de menotropinas (hMG), folículos maduros, ovocitos capturados, ovocitos fertilizados, técnica de reproducción realizada (FIV, ICSI o PICSI), numero de embriones transferidos, numero de sacos implantados y tasa de embarazo. Se un análisis posterior, se agrupo a las pacientes de acuerdo a su respuesta folicular en tres grupos. Grupo A aquellas pacientes con menos de 5 folículos maduros (<18mm), grupo B entre 5 y 10 folículos maduros y grupo C aquellas pacientes con mas de 10 folículos maduros.

Se realizaron tres diferentes protocolos de estimulación: protocolo corto, largo y flare. El protocolo corto se llevo a cabo mediante la estimulación ovárica controlada con

hormona folículo estimulante recombinante (rFSH) (Gonal F; Merck Canada Inc) y/o menotropinas urinarias hMG (Merapur; Ferring Canada Inc); se uso cetorelix como antagonista de hormona liberadora de gonadotropina (ant-GnRH) (Cetrotide; Merck Canada Inc), la indicación para su uso fue mediante protocolo variable; una vez que se obtuvo estradiol sérico mayor de 400 pg/ml y/o un folículo con diámetro de 14 mm. A las pacientes a las que se les realizo protocolo largo se realizo supresión del la hipófisis mediante la administración de acetato de leuprolide (Lucrin Kit; Abbott, Chicago IL) en el día 21 del ciclo previo y hasta el día de la inducción de la ovulación. Para el protocolo flare se administro acetato de leuprolide (Lucrin Kit; Abbott, Chicago IL) desde el primer día del ciclo. El inicio de la EOC y la decisión de la gonadotropina usada se realizo en base a la edad de la paciente, niveles de FSH en día 3 y respuesta en tratamientos previos de reproducción, se inicio esquema de estimulación por 5 días consecutivos, al quinto día de estimulación se ajusto la dosis de acuerdo a los niveles de estradiol séricos así como a la foliculometría ovárica la cual fue realizada por ultrasonido transvaginal. Cuando se alcanzo al menos 3 folículos con un diámetro mayor de 18 mm se aplico una inyección subcutánea de 6500 UI aproximadamente de hormona gonadotropina coriónica humana recombinante (rHCG), (Ovidrel; Merck Canada Inc). Posterior a la aplicación de dicho fármaco, la captura ovocitaria fue realizada por aspiración folicular transvaginal bajo guía ultrasonográfica en las 34 a 36 horas posteriores a la administración de rHCG. La fertilización de los ovocitos capturados se realizo por inseminación convencional, inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) o Inyección fisiológica intracitoplasmática de espermatozoides (PICSI). La transferencia de embriones se realizo tres días posteriores a la captura

ovocitaria. La determinación de fracción beta de gonadotropina coriónica humana (B-GCH) fue realizada 14 días posteriores a la transferencia embrionaria. Una concentración mayor o igual a 50 UI/L de B-GCH fue considerada positiva. Se realizó seguimiento ultrasonográfico cada dos semanas posteriores a el resultado positivo de B-GCH hasta verificar la viabilidad del embarazo. De acuerdo a la Society For Assisted Reproductive Technology, se definió tasa de embarazo como la presencia de un saco gestacional intrauterino, dejando en desuso el termino de embarazo bioquímico; la tasa de implantación se definió como el porcentaje de embarazos clínicos intrauterinos logrando visualizar la presencia de frecuencia cardiaca fetal por ultrasonido endovaginal; con respecto a la cantidad de embriones transferidos. La fertilización se definió como la penetración de un ovocito por un espermatozoide con la recombinación de su material genético que desarrollo un embrión.

Un análisis secundario se realizo tomando en cuenta solo a las pacientes del grupo 2, con edad mayor de 35 años, y niveles de FHS en día 3 igual o mayor a 11 UI/L y su relación con la dosis total de gonadotropinas utilizada durante la EOC.

De la misma manera se busco asociación entre la dosis de gonadotropinas y la respuesta folicular que presentaron las pacientes; hipo respuesta (5 o menos folículos) o hiper respuesta (mayor o igual de 10 folículos) a la EOC; en base a su IMC.

El análisis estadístico fue realizado usando el programa SPSS Statistics v 22.0 (IMB Corp, Armonk, New York).

Resultados.

Un total de 172 de 835 pacientes no se incluyeron en el análisis de el estudio, debido a que no completaron el protocolo hasta la transferencia de embriones. Al realizar el análisis por IMC, se excluyeron 7 pacientes (1.1%) debido a que no se encontró registro del IMC en los expedientes de las pacientes. En el análisis de 656 (n=656) pacientes restantes se encontraron los siguientes resultados. A 391 pacientes (59%) se realizo técnica de FIV, a 213 (32.1%) ICSI y a las 59 (8.9%) restantes se les realizo PICS. De acuerdo a la clasificación de la OMS la distribución de las pacientes fue como sigue: Bajo peso n=5 (0.8%), normal n=279 (42.5%), Sobrepeso n=330 (50.3%), Obesidad grado 1 n=41 (6.3%), Obesidad grado 2 n=1 (0.2%). De acuerdo a los grupos formados para este estudio, la distribución de las pacientes fue de la siguiente manera; Grupo 1 n=284 (43.3%) y en el Grupo 2 n=372 (56.7%). Las características clínicas de las pacientes incluidas en el estudio se muestran en la tabla 1.

La gonadotropina mayormente utilizada de manera aislada para la EOC fue la FSHr en 57% de los casos (n=378), seguida de la combinación de ambas, tanto FSHr como hMG en el 40.3% de los casos (n=267) y solo el 2.7% (n=18) de las pacientes utilizo menotropinas de manera aislada para la EOC.

No existió diferencia entre los dos grupos de pacientes en relación a la dosis total de la gonadotropina utilizada, FSHr o hMG, cuando estas se usaron de forma aislada para la EOC; sin embargo, cuando se utilizan en conjunto ambas gonadotropinas, la dosis total utilizada fue significativamente mayor en el grupo 2 de pacientes. (p<.001). Tabla 2.

Tabla 3.

Tabla 1. Características clínicas de las pacientes. (N=663)

N= 663	Mínimo	Máximo	Media	P
Edad de la paciente	22	42	33.47+-3.68	
Edad de la pareja	22	54	35.67+-5.43	
Años de infertilidad	1	18	6.15+-3.34	
Días de estimulación	5	13	9.10+-1.32	
Concentración de FSH (mUI/ml) día 3.	0.10	46.70	7.11+-4.45	
IMC (kg/m²)	18	37.5	25.48+-3.05	
Ovocitos capturados	1	39	8.93+-5.59	
Ovocitos fertilizados	1	24	5.94+-4.13	
Embriones transferidos	1	3	2.41+-0.73	
Sacos implantados	0	3	0.46+-0.73	

Tabla 2. Dosis total de gonadotropina utilizada para EOC en relacion al IMC

N=656	Grupo 1 IMC <25 kg/m² N=284	Grupo 2 IMC > 25 kg/m² N= 372	F	P
FSHr (U)	1724.47 +- 659.54	1784 +- 39	3.00	.084
hMG	450.53 +- 677.21	465.32 +- 718.91	.559	.455
FSH + hMG	2175 +- 921.75	2249.77 +- 741.37	10.52	.001

Tabla 3 Prueba de Krustal-Wallis para Dosis total de hMG en EOC

		Rango promedio	Chi-cuadrada
Dosis total de hMG	Grupo 1 IMC <25 kg/m ² N=284	329.26	.921
	Grupo 2 IMC > 25 kg/m ² N= 372	327,92	

No se encontro diferencia significativa entre ambos grupos de pacientes y los resultados medidos para el ciclo de fertilizacion in vitro. Cabe mencionar cierta tendencia en los dias de estimulación y el numero de ovocitos fertilizados. Tabla 4.

Tabla 4 Resultados de ciclos de FIV por IMC

N= 656	Grupo 1 IMC <25 kg/m² N=284	Grupo 2 IMC >25 kg/m² N= 372	F	P
Años de infertilidad	5.86 +- 3.1	6.33 +- 3.4	1.68	.195
Días de estimulación	9.12 +- 1.36	9.09 +- 1.28	3.1	.075
Número de Ovocitos Capturados	8.91 +- 5.81	8.93 +- 5.43	1.53	.215
Número de ovocitos fertilizados	5.81 +- 4.41	6.05 +- 3.92	3.5	.060
Número de sacos implantados	.43 +- .71	.48 +- .74	1.34	.246
Embarazo confirmado por ultrasonido	.29 +- .45	.30 +- .45	.290	.590

De acuerdo a la respuesta folicular y los tres grupos realizados para nuestras pacientes, la distribución fue la siguiente. Tabla 5.

Tabla 5 Respuesta Folicular

	N	Porcentaje
Grupo A (Menos de 5 folículos)	148	22.3%
Grupo B (Entre 5 y 10 folículos)	302	45.6%
Grupo C (Mas de 10 folículos)	213	32.1%
Total	663	100%

La tasa de embarazo por transferencia realizada (n=663) fue del 45.8%; sin embargo la tasa de embarazo por embrion transferido (n=1597) fue del 19.03%; por otro lado la tasa de implantacion (n=663) para nuestro grupo de pacientes fue del 12.1%. La tasa de fertilizacion para nuestro grupo de estudio es de 66.5%.

En el analisis de regresion lineal, siendo los requerimientos totales de FSHr la variable dependiente, encontramos que ajustado a la edad, a la FHS en dia 3 y a el grupo de respuesta folicular en el que se contraba la paciente, el IMC no es un predictor de la dosis total de gonadotropina utilizada para EOC, sin embargo la edad de la mujer y el número de folículos totales son buenos predictores para la dosis total de gonadotropina. Por cada año de edad en la mujer la dosis de gonadotropina aumenta en 60.9 unidades ($p < 0.001$), y por cada folículo disminuye -7.56 unidades de gonadotropina ($p = 0.014$). Tabla 6.

Discusión.

Los estudios en relación a los resultados en técnicas de reproducción asistida en pacientes con sobrepeso y obesidad son controversiales. Uno de los principales

obstáculos a los que nos enfrentamos es la falta de homogeneidad y estandarización en las definiciones de obesidad así como en el diseño de los protocolos de los estudios que han generado inconsistencias en los resultados. [13]

Tabla 6. Modelo de regresión lineal

	B	t	p	IC 95%
Edad (años)	226.53	8.08	0.001	46.11 – 75.70
Número total de folículos	-7.56	-2.46	0.014	-13.58 - -1.54
IMC	-0.66	-0.07	0.941	-18.20 – 16.88

Los estudios iniciales se dieron alrededor de los años 90's, Zaadstra et al analizo el resultado en 500 mujeres que recibieron tratamiento con semen de donador. Se observo un 30% de reducción en la tasa de fertilización por cada 0.1 de incremento en el índice cintura-cadera. [6]. Por otro lado; en un meta análisis realizado por Maheshwari y colaboradores en relación a la obesidad y sus resultados en técnicas de reproducción asistida encontraron que comparadas con las pacientes con IMC de 25 kg/m² o menor, las mujeres con IMC de 25 kg/m² o mas, tienen menor posibilidad de embarazo posterior a un ciclo de fertilización in vitro con un OR 0.71, de igual manera requieren mayor dosis de gonadotropinas y tienen una mayor tasa de aborto (OR 1.31); en contraparte no encontraron evidencia del efecto del IMC en la tasa de recién nacidos vivos, ciclos cancelados ni captura ovocitaria. [14] Por otro lado, se ha relacionado también la obesidad femenina con una reducción en la fecundidad, tanto en las pacientes con anovulación como en las pacientes ovuladoras; encontrando un

tiempo incrementado para lograr embarazo (mas de 12 meses) en ciclos naturales (OR 1.32) [15].

Se tiene evidencia también en relación a periodos de estimulación mas largos, con mayores tasas de cancelación de los ciclos de fertilización in vitro, así como crecimiento asincrónico de los folículos. [7]

La calidad ovocitaria puede ser afectada también como resultado de la obesidad, esto implica menores tasas de fertilización; sin embargo este resultado ha sido reportado por algunos autores, mientras que por otros no ha sido así. [7] Sin embargo, a pesar de que este resultado es controversial, si se ha observado una menor cantidad de embriones transferidos en asociación linear con el incremento en el IMC; sin embargo de la misma manera no ha sido así en todos los estudios. [16]

Contrario a la evidencia previa, en un estudio retrospectivo realizado en Canadá, se investigo la relación del IMC con los requerimientos de gonadotropinas para la estimulación ovárica y los resultados de FIV; una vez realizado un análisis multivariado ajustado a la edad, presencia o no de síndrome de ovario poliquístico y duración de la infertilidad; no se encontraron diferencias significativas en los resultados entre las pacientes con peso normal, sobrepeso y obesidad. [17]

Actualmente, es desconocido si el impacto negativo de la obesidad en los ciclos de fertilización in vitro es ovárico, endometrio o una combinación de ambos. La Society of Assisted Reproductive Technology (SART) en conjunto con el Clinic Online Reporting System (CORS) se han dado a la tarea en los últimos años, de analizar la relación entre la obesidad y los resultados en técnicas de reproducción asistida en poblaciones

grandes, donde mas del 90% de los ciclos fueron realizados en Estados Unidos. En el ultimo reporte llevado a cabo por SART-CORS realizado entre 2007-2008, se incluyeron 152,500 ciclos; se encontró que la dosis de FSH incremento de manera significativa conforme hubo incremento del IMC, de la misma manera el OR para cancelación del ciclo incremento de manera significativa conforme incremento el IMC iniciando en el grupo de sobrepeso. [18]

Los estudios que no muestran impacto de el sobrepeso o la obesidad en las técnicas de reproducción asistida son en cantidad, menores que los que muestran dicho efecto; por otro lado los estudios que no muestran esta relación son todos de diseño retrospectivo; así pues podemos mencionar entre otros el estudio realizado por el grupo de Wattanakumtornkul et al [19] en el año 2003, donde no se encontró diferencia significativa en la tasa de implantación, sin embargo la muestra de pacientes con obesidad fue muy limitada. Contrario al estudio anterior, el estudio realizado por Esinler et al [20] en 2008, quien en 1113 ciclos de ICSI, 147 de ellos en pacientes con IMC mayor a 30 kg/m^2 , no encontró diferencia en la tasa de fertilización, tasa de implantación, tasa de embarazo, tasa de embarazo múltiple ni tasa de aborto.

En relación al costo beneficio de las técnicas de reproducción asistida en la paciente con obesidad; los resultados evidencian que el costo de un tratamiento de FIV es similar entre los diferentes grupos de IMC. El costo promedio para una paciente con IMC mayor a 35 kg/m^2 es de 2,719 libras (67,159 pesos mexicanos) aproximadamente, mientras que en las pacientes con IMC normal, el costo promedio se ubica en 2,685 libras (66,319 pesos mexicanos); sin embargo debemos tener en cuenta en que en este

estudio, la dosis de gonadotropina inicial, se determino por la edad de la paciente y no por el IMC. [21]

En resumen, la mayoría de los estudios en relación a obesidad y técnicas de reproducción asistida son retrospectivos; por otro lado dentro de los estudios prospectivos reportados en la literatura las muestras del estudio son limitadas, en especial el grupo de pacientes con obesidad.

En relación a las opciones o momento de tratamiento de la infertilidad en la paciente con obesidad, la British Fertility Society sigue que el tratamiento por infertilidad debe ser retrasado hasta obtener al menos un IMC $<35 \text{ kg/m}^2$; dicha recomendación debe ir en función de la edad de la paciente y la reserva ovárica de la misma, donde lograr un IMC $<30 \text{ kg/m}^2$ es la recomendación ideal. [22] Por otro lado las guías del National Institute Of Clinical Excellence (NICE) en el Reino Unido, recomiendan que el IMC ideal previo a un tratamiento de fertilidad debe ser menor de 29 kg/m^2 . En el mismo sentido en Nueva Zelanda la restricción en las mujeres para un tratamiento de fertilidad se da a partir de IMC de 32 kg/m^2 . [23]

Contrario a los estudios prospectivos que están reportados en la literatura, y los múltiples estudios retrospectivos con resultados en relación al efecto negativo que representa la obesidad en los resultados de las técnicas de reproducción asistida; en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en el número de ovocitos capturados, número de ovocitos fertilizados, tasa de embarazo y tasa de implantación entre las pacientes con índice de masa corporal normal y las pacientes del grupo 2, donde a diferencia de los estudios existentes, agrupamos a las pacientes con

sobrepeso y todos los grados de obesidad. Estos resultados van acorde a los resultados reportados por los grupos de Wattanakumtornkul et al y Esinler et al.

Sin embargo; en nuestra población, encontramos diferencia significativa en la dosis total de gonadotropina utilizada, cuando la estimulación ovárica controlada se realiza en combinación con ambas gonadotropinas (FSHr y hMG); no así cuando el tratamiento se lleva a cabo con uno solo de los fármacos.

Conclusiones.

En nuestro estudio, la dosis total utilizada para la estimulación ovárica controlada en ciclos de fertilización in vitro, es mayor en pacientes con sobrepeso y obesidad cuando se utilizan FSHr y hMG en conjunto. No así cuando se usa uno solo de estos fármacos.

No hay diferencia en la tasa de ovocitos capturados, fertilizados, tasa embarazo, implantación ni fertilización entre pacientes con peso normal y pacientes con sobrepeso u obesidad; sin embargo por cada año de edad de la paciente, se incrementa en 60 unidades la dosis de gonadotropina utilizada.

Referencias bibliográficas.

1. James, P.T., et al., *The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies*. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil, 2004. **11**(1): p. 3-8.
2. Kumbak, B., E. Oral, and O. Bukulmez, *Female obesity and assisted reproductive technologies*. Semin Reprod Med, 2012. **30**(6): p. 507-16.
3. Monteverde, M. and B. Novak, *Obesidad y Esperanza de Vida en Mexico Obesity and life expectancy in Mexico*. Poblac Salud Mesoam, 2008. **6**(1).
4. Sharma, R., et al., *Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility*. Reprod Biol Endocrinol, 2013. **11**: p. 66.
5. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
6. Zaadstra, B.M., et al., *Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates*. BMJ, 1993. **306**(6876): p. 484-7.
7. Bellver, J., et al., *Obesity and assisted reproductive technology outcomes*. Reprod Biomed Online, 2006. **12**(5): p. 562-8.
8. Fedorcsak, P., et al., *Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment*. Hum Reprod, 2004. **19**(11): p. 2523-8.
9. van der Steeg, J.W., et al., *Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women*. Hum Reprod, 2008. **23**(2): p. 324-8.
10. Levens, E.D. and M.C. Skarulis, *Assessing the role of endometrial alteration among obese patients undergoing assisted reproduction*. Fertil Steril, 2008. **89**(6): p. 1606-8.
11. Pasquali, R. and A. Gambineri, *Metabolic effects of obesity on reproduction*. Reprod Biomed Online, 2006. **12**(5): p. 542-51.
12. Robker, R.L., 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): p. 1533-40.
13. Talmor, A. and B. Dunphy, *Female obesity and infertility*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2015. **29**(4): p. 498-506.
14. Maheshwari, A., L. Stoffberg, and S. Bhattacharya, *Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review*. Hum Reprod Update, 2007. **13**(5): p. 433-44.
15. Gesink Law, D.C., R.F. Macle hose, and M.P. Longnecker, *Obesity and time to pregnancy*. Hum Reprod, 2007. **22**(2): p. 414-20.
16. van Swieten, E.C., et al., *Obesity and Clomiphene Challenge Test as predictors of outcome of in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection*. Gynecol Obstet Invest, 2005. **59**(4): p. 220-4.
17. Legge, A., et al., *The impact of maternal body mass index on in vitro fertilization outcomes*. J Obstet Gynaecol Can, 2014. **36**(7): p. 613-9.
18. Luke, B., et al., *The effect of increasing obesity on the response to and outcome of assisted reproductive technology: a national study*. Fertil Steril, 2011. **96**(4): p. 820-5.
19. Wattanakumtornkul, S., et al., *Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model*. Fertil Steril, 2003. **80**(2): p. 336-40.
20. Esinler, I., G. Bozdog, and H. Yarali, *Impact of isolated obesity on ICSI outcome*. Reprod Biomed Online, 2008. **17**(4): p. 583-7.

21. Maheshwari, A., et al., *The direct health services costs of providing assisted reproduction services in overweight or obese women: a retrospective cross-sectional analysis*. Hum Reprod, 2009. **24**(3): p. 633-9.
22. Balen, A.H., et al., *Impact of obesity on female reproductive health: British Fertility Society, Policy and Practice Guidelines*. Hum Fertil (Camb), 2007. **10**(4): p. 195-206.
23. Pandey, S., A. Maheshwari, and S. Bhattacharya, *Should access to fertility treatment be determined by female body mass index?* Hum Reprod, 2010. **25**(4): p. 815-20.