



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

“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”

**““IMPACTO DEL SOBREPESO Y OBESIDAD EN LA CALIDAD DE LOS
OVOCITOS EN MUJERES SOMETIDAS A FERTILIZACIÓN IN VITRO”**

TÉSIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE
LA REPRODUCCIÓN HUMANA
PRESENTA**

DR. ROBERT PELÁEZ LUENGAS

DR. JULIO DE LA JARA DÍAZ
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIZACIÓN EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**



DR. ÁLVARO SANTIBAÑEZ MORALES
DIRECTOR DE TESIS

MEXICO D.F , 2017



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 SOBREPESO Y OBESIDAD EN LA CALIDAD DE LOS OVOCITOS EN MUJERES SOMETIDAS A FERTILIZACIÓN IN VITRO”



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
DIRECTORA DE EDUCACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA



DR. JULIO DE LA JARA DÍAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIZACIÓN EN BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA



DR. ÁLVARO SANTIBÁÑEZ MORALES
DIRECTOR DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

INDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. OBJETIVOS.....	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
4. RESULTADOS.....	9
5. DISCUSIÓN.....	16
6. CONCLUSIONES	21
7. BIBLIOGRAFÍA.....	22

“IMPACTO DEL SOBREPESO Y OBESIDAD EN LA CALIDAD DE LOS OVOCITOS EN MUJERES SOMETIDAS A FERTILIZACIÓN IN VITRO”

INTRODUCCIÓN

El sobrepeso y obesidad son un problema de salud pública a nivel mundial, éstos son el principal factor de riesgo modificable para el desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes mellitus y las enfermedades cardiovasculares. De acuerdo a reportes actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de principios del año 2015 indican que desde la década de los 80's el sobrepeso y la obesidad han duplicado su incidencia mundial; se estima que actualmente existen 1900 millones de adultos mayores de 18 años con sobrepeso, y de éstos aproximadamente 600 millones padecen obesidad. Alrededor del 13% de la población adulta mundial padece obesidad (11% de hombres y el 15% de las mujeres) y el 39% de los adultos mayores de 18 años tienen sobrepeso (38% hombres y el 40% de mujeres). (1)

En México las cifras son más alarmantes, de acuerdo a la ENSANUT 2012 la prevalencia de sobrepeso fue de 38.8% y obesidad de 32.4%. La obesidad fue más alta en el sexo femenino con un 37.5% versus 26.8% en masculinos. (2)

Así mismo la creciente prevalencia de la obesidad entre los niños y adolescentes se traduce en un mayor número de individuos con sobrepeso y obesidad en edad reproductiva. Los efectos deletéreos de la obesidad en la reproducción humana son múltiples, ya que altera el entorno hormonal que controla el ciclo menstrual, la ovulación y el desarrollo endometrial. Como resultado, las mujeres con sobrepeso y obesidad son casi tres veces más propensas que las mujeres con IMC normal de padecer infertilidad (3).

Recientes publicaciones han demostrado que el sobrepeso y la obesidad comprometen la respuesta ovárica a los fármacos durante la estimulación ovárica controlada (EOC), lo que resulta en aumento de las necesidades de gonadotropinas durante la estimulación. Por otra parte, el sobrepeso y la obesidad puede tener efectos adversos sobre la calidad y madurez de los ovocitos, esto incluye la captura de un menor número de ovocitos, menor número de ovocitos maduros y la mala calidad de los ovocitos capturados, que posteriormente conduce a menores tasas de fertilización. (4,5)

La mayoría de los estudios sobre el efecto de la obesidad en las mujeres sometidas a ciclos de fertilización in vitro (FIV) / ICSI, se han centrado exclusivamente en los resultados clínicos, tales como la dosis de gonadotropinas utilizadas para la estimulación, la tasa de embarazo o tasa de implantación y poco se sabe acerca del impacto que el sobrepeso y la obesidad imprimen en la calidad de los ovocitos o embriones, variables que definitivamente impactan en los resultados clínicos. (3)

Aspectos fisiopatológicos del sobrepeso y obesidad en la calidad ovocitaria

El mecanismo involucrado en la fisiopatología de este fenómeno es un desequilibrio en la interacción en el eje hipotálamo – hipófisis – ovario, (6) 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. 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.(7)

La obesidad está asociada con alteraciones en la producción de hormonas y metabolismo relacionados con la foliculogénesis. Recientes estudios reportaron un aumento en la producción de citoquinas en el líquido folicular de mujeres obesas, así como mayores niveles de proteína C reactiva, triglicéridos y ácidos grasos libres. (8)

El aumento de los niveles de lípidos puede conducir a estrés oxidativo en el retículo endoplásmico, así como a la producción de especies reactivas de oxígeno que dan lugar a disfunciones mitocondriales y celulares. Como el ovario tiene un pool de ovocitos, cualquier efecto adverso de la obesidad en el folículo, llevará a cabo un cambio en el microsistema en la totalidad del pool ovocitario. (9)

El desarrollo del ovocito haploide depende de la formación normal del huso meiótico que, a su vez, controla la una segregación cromosómica precisa. La integridad del huso meiótico es, por lo tanto, crucial para la progresión del ciclo celular normal. Se ha demostrado una alta prevalencia de alteraciones del citoesqueleto en ovocitos fertilizados fallidos de pacientes con obesidad en comparación con los de las pacientes con IMC normal. (10)

Las tasas bajas de embarazo y una mayor pérdida temprana del mismo suelen ser indicativos de anomalías en el embrión. Estas primeras etapas de crecimiento

del embrión son controlados principalmente por la calidad de los ovocitos. Estudios previos en animales han demostrado una asociación entre el IMC alto y alteraciones en el desarrollo de los ovocitos. (11)

En el ser humano, algunos estudios retrospectivos investigaron el efecto de la obesidad en la calidad de los ovocitos (evaluada por el número de ovocitos maduros capturados y el número de oocitos fertilizados) y la calidad del embrión (basado en el grado embrión, el número de embriones transferidos y el número de embriones congelados); pero los resultados han sido inconsistentes. Por otra parte, un estudio reciente ha reportado una correlación entre las anomalías morfológicas en los ovocitos y el IMC. (12)

Estudios recientes han demostrado una disminución de las tasas de embarazo clínico a partir de ovocitos autólogos en mujeres con sobrepeso y obesidad, pero no a partir de ovocitos de donantes con IMC normal. Estos resultados sugieren que la calidad del ovocito podría ser la base de la disminución de la fertilidad asociada con el aumento del IMC. (13)

En nuestro medio no existen estudios que evalúen el impacto del sobrepeso y la obesidad en la calidad ovocitaria resultante de mujeres sometidas a ciclos de FIV/ICSI.

OBJETIVOS

El objetivo primario del estudio es valorar el impacto del índice de masa corporal en la calidad de los ovocitos capturados de las pacientes a quienes se les realizó estimulación ovárica controlada para un ciclo de fertilización in vitro.

Objetivos secundarios

Evaluar el impacto del IMC en la dosis total de gonadotropinas utilizadas, la duración de la estimulación, niveles de estradiol plasmático en el día del disparo, grosor endometrial el día del disparo, folículos totales el día del disparo, folículos maduros el día del disparo, y la tasa de embarazo.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Estudio transversal 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 - PICS, 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 del expediente clínico de cada paciente. El periodo de estudio incluido es de Enero de 2011 a Febrero 2016.

Para su estudio se dividieron a las mujeres en dos grupos de acuerdo a su edad, mujeres hasta 34 años y mujeres de 35 años y más; a su vez cada grupo se dividió de acuerdo a su índice de masa corporal (IMC) según la clasificación de la

OMS; subgrupo 1 (IMC normal) mujeres con IMC mayor a 18.5 y hasta 24.9 kg/m²; subgrupo 2 (sobrepeso) mujeres con IMC entre 25.0-29.9 kg/m², subgrupo 3 (obesidad) mujeres con IMC mayor o igual a 30 kg/m². La determinación del IMC se llevó a cabo previo al inicio del ciclo de fertilización in vitro mediante la fórmula estandarizada por la OMS ($IMC = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{talla}^2(\text{m})}$). Se excluyeron del análisis de resultados las mujeres con IMC menor a 18.5 kg/m², con diagnóstico de endometriosis grado III-IV, mujeres que no completaron el protocolo de FIV y transferencia de embriones. Para cada registro de paciente se obtuvo información en relación a edad, peso, talla, IMC, años de infertilidad, días de estimulación, dosis total de hormona folículo estimulante utilizada durante el ciclo de estimulación (FSHr o hMG), folículos totales el día del disparo, folículos maduros el día del disparo, ovocitos capturados, ovocitos fertilizados, técnica de reproducción realizada (FIV, ICSI o PCSI) y embarazo confirmado.

Se realizaron tres diferentes protocolos de estimulación: protocolo corto, largo y flare. El protocolo corto se llevó a cabo mediante la estimulación ovárica controlada con hormona folículo estimulante recombinante (FSHr) (Gonal F; Merck Canada Inc) y/o menotropinas urinarias hMG (Merapur; Ferring Canada Inc); se usó cetrotirelix 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 realizó protocolo largo se realizó supresión hipofisaria 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 administró

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 y dosis inicial se realizó en base a la edad de la paciente, niveles de FSH en día 3 y respuesta en tratamientos previos de reproducción, se inició esquema de estimulación por 5 días consecutivos, al quinto día de estimulación se ajustó 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 alcanzó al menos 3 folículos con un diámetro mayor de 18 mm se aplicó una inyección subcutánea de 6500 UI aproximadamente de hormona gonadotropina coriónica humana recombinante (HCGr), (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 HCGr. La fertilización de los ovocitos capturados se realizó por inseminación convencional, inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) o Inyección fisiológica intracitoplasmática de espermatozoides (PICSI). La transferencia de embriones se realizó tres días posteriores a la captura ovocitaria. La determinación de fracción beta de gonadotropina coriónica humana (B- HCG) fue realizada 14 días posteriores a la transferencia embrionaria. Una concentración mayor o igual a 50 UI/L de B-HGC fue considerada positiva. Se realizó seguimiento ultrasonográfico cada dos semanas posteriores a el resultado positivo de B-HCG hasta verificar la viabilidad del embarazo. Se definió a la fertilización como la penetración de un ovocito por un espermatozoide con la recombinación de su material genético que desarrollo un embrión; se definió como proporción de fertilización a la relación entre el número de ovocitos capturados y el número de ovocitos fertilizados, se

definió embarazo confirmado como la presencia de un saco gestacional intrauterino donde se logró visualizar la presencia de frecuencia cardiaca fetal por ultrasonido endovaginal.

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

RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 712 mujeres en el análisis inicial, con los siguientes resultados, años de infertilidad $6.2 \pm 3,4$ años; tipo de infertilidad, primaria 61.2% (n= 436), infertilidad secundaria 38.8% (n=276); de acuerdo al factor contribuyente a infertilidad se observó la siguiente distribución: Factor tuboperitoneal 22.5% (n=160), factor endocrinoovárico 16.2% (n=16.2), factor uterino 2.7% (n=19), factor masculino 4.6% (n=33), factor mixto 48.2% (n= 343), factor inexplicable 5.9% (n=42). Al realizar el análisis por IMC, se excluyeron 24 pacientes (3.3%) debido a que no se encontró registro del IMC en los expedientes de las pacientes. El protocolo de estimulación ovárica utilizado fue Corto en 83.7% (n=596), Flare en 8.7% (n=62) y Largo en 7.6% (n= 54). Las características demográficas de las pacientes se observan en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de las pacientes

	n	Media
Edad mujer	712	33,58 ±3,8
Edad pareja	700	35,8 ±5,5
IMC	688	25,5 ±3,1
Años de infertilidad	688	6,2±3,4
Tipo de infertilidad		
• Primaria	436(61.2%)	NA
• Secundaria	276(38.8%)	NA
Causa de infertilidad		
• FEO	115(16.2%)	NA
• FTP	160(22.5%)	NA
• FU	19(2.7%)	NA
• FM	33(4.6%)	NA
• Mixto	343(48.2%)	NA
• Inexplicable	42 (5.9%)	NA
Ciclo realizado		
• Corto	596(83.7%)	NA
• Flare	62(8.7%)	NA
• Largo	54(7.6%)	NA

En el análisis de las 688 (n=688) pacientes restantes se encontraron los siguientes resultados. A 385 pacientes (55.9%) se realizó técnica de FIV, a 230 (33.4%) ICSI y a las 73 (10.6%) restantes se les realizó PICSI. (Tabla 2).

Tabla 2. Técnica de reproducción asistida realizada

TRA realizada	Frecuencia
FIV	385 (55.95%)
ICSI	230 (33.43%)
PICSI	73 (10.61%)

En el análisis secundario se dividieron las pacientes en dos grupos; Grupo 1 mujeres hasta 34 años y grupo 2 mujeres mayores de 35 años, así mismo éstos grupos se subdividieron de acuerdo al IMC quedando clasificadas de acuerdo a las recomendaciones de la OMS, la distribución de las pacientes fue como sigue: mujeres hasta 34 años 373 mujeres, de las cuales tuvieron peso normal el 42.6% (n=159), sobrepeso 51.9% (n=193), obesidad 5.6% (n=21). Mujeres mayores de

35 años 311 mujeres, de las cuales tuvieron peso normal 41.3% (n=129), sobrepeso 50.3% (n=156), obesidad 8.3% (n=26). Ver Tabla 3

Tabla 3. Distribución de las pacientes de acuerdo a los grupos de edad e IMC

	Normal	Sobrepeso	Obesidad
Mujeres hasta 34 años	42.6% (n=159)	51.9% (n=193)	5.6% (n=21)
Mujeres mayores de 35	41.3% (n=129)	50.3% (n=156)	8.3% (n=26)
Total de la muestra (n=688)	42.0% (n=289)	51.2% (n=352)	6.8% (n=47)

De acuerdo a los grupos anteriores, en el grupo 1 (mujeres hasta de 34 años) la dosis total de FSH en las mujeres con peso normal fue de 1891.5 ± 700.5 UI, en sobrepeso de 2063.0 ± 629.3 UI, en obesidad 1942.8 ± 467.7 UI, ($p=0.049$), se observó diferencia estadísticamente significativa cuando la dosis total de FSH fue comparada entre las mujeres de peso normal y con sobrepeso; de acuerdo a los días de estimulación se observó en mujeres con peso normal fue de 9.0 ± 1.3 días, en sobrepeso de 9.1 ± 1.2 días, en obesidad 8.8 ± 1.0 días, ($p=0.4$), no hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar los días de estimulación; las cifras de estradiol sérico en el día del disparo se observó como sigue, peso normal fue de 1589 ± 859.3 pg/mL, en sobrepeso de 1503.8 ± 863.4 pg/mL, en obesidad 2107.7 ± 981.0 , pg/mL ($p=0.01$). Respecto al grosor endometrial el día del disparo se observó lo siguiente: en las mujeres con peso normal fue de 10.5 ± 2.6 mm, en

sobrepeso de 10.6 ± 2.4 mm, en obesidad 10.1 ± 1.7 , mm ($p=0.56$), no se encontró diferencia estadística significativa en este aspecto. Ver tabla 4.

Tabla 4. Características del ciclo en grupo I (< 35 años)

	Peso normal (n=159)	Sobrepeso (n=193)	Obesidad (n=21)	p
Dosis total de FSH	1891.5±700.5	2063.0±629.3	1942.8±467.7	0.049
Días de estimulación	9.0±1.3	9.1±1.2	8.8±1.0	0.40
Estradiol el día del disparo (pg/mL)	1589.2±859.3	1503.8±863.4	2107.7 ±981.0	0.01
Grosor endometrial el día del disparo (mm)	10.5±2.6	10.6±2.4	10.1±1.7	0.56

En el grupo 2 (mayores de 35 años) la dosis total de FSH en las mujeres con peso normal fue de 2465.8 ± 978.9 UI, en sobrepeso de 2542.8 ± 827.3 UI, en obesidad 2511.5 ± 878.3 UI, ($p=0.74$), no se observó diferencia estadísticamente significativa en el análisis, sin embargo al ser comparada con el grupo de menores de 35 años observamos que éste último grupo requirió menores dosis totales de FSH para la estimulación; de acuerdo a los días de estimulación se observó en mujeres con peso normal fue de 9.2 ± 1.2 días, en sobrepeso de 9.0 ± 1.3 días, en obesidad 9.1 ± 1.6 días, ($p=0.4$), no hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar los días de estimulación; el estradiol en el día del disparo se observó como sigue, peso normal fue de 1885.5 ± 1219.9 pg/mL, en sobrepeso de 1683.7 ± 1087.1 pg/mL, en obesidad 1574.4 ± 889.7 , pg/mL ($p=0.23$). Respecto al grosor endometrial el día del disparo se observó lo siguiente: en las mujeres con peso normal fue de 10.53 ± 2.21 mm, en sobrepeso de 10.19 ± 2.7 mm, en obesidad 9.9 ± 3.0 , mm ($p=0.43$), no se encontró diferencia estadística significativa en éste aspecto. Ver tabla 5

Tabla 5. Características del ciclo en grupo II (> 35 años)

	Peso normal (n=129)	Sobrepeso (n=156)	Obesidad (n=26)	p
Dosis total de FSH	2465.8±978.9	2542.8±827.3	2511.5±878.3	0.74
Días de estimulación	9.2 ±1.2	9.0±1.3	9.1±1.6	0.44
Estradiol el día del disparo	1885.5±1219.9	1683.7±1087.1	1574.4±898.7	0.23
Grosor endometrial el día del disparo	10.53±2.21	10.19±2.7	9.9±3.0	0.43

Al analizar los resultados en el grupo 1 (mujeres hasta 34 años) con respecto a las características del los ovocitos se observó lo siguiente: El conteo de folículos totales por ultrasonido previo a la captura en mujeres con peso normal fue de 17.1 ± 9.3 , en sobrepeso de 16.3 ± 9.0 , en obesidad 16.4 ± 5.6 folículos totales ($p=0.72$), el conteo de folículos maduros por ultrasonido (mayores a 18 mm) en mujeres con peso normal fue de 8.7 ± 6.0 , en sobrepeso de 8.1 ± 5.1 , en obesidad 8.3 ± 5.3 ($p=0.57$). Los ovocitos capturados fueron en mujeres con peso normal de 9.6 ± 6.3 , en sobrepeso de 9.1 ± 5.5 , en obesidad 10.6 ± 4.9 ($p=0.49$).

De los ovocitos capturados se observó la siguientes distribución de acuerdo a su calidad, ovocitos metafase II en mujeres con peso normal fue de 7.2 ± 5.8 , en sobrepeso de 6.9 ± 4.6 , en obesidad 7.9 ± 4.4 ($p=0.70$). Metafase I en mujeres con peso normal fue de 1.2 ± 1.5 , en sobrepeso de 1.1 ± 1.3 , en obesidad 1.2 ± 1.2 ($p=0.87$). Profase I en mujeres con peso normal fue de 0.48 ± 0.8 , en sobrepeso de 0.55 ± 1.0 , en obesidad 0.95 ± 1.5 ($p=0.13$); ovocitos atrésicos en mujeres con peso normal de 0.62 ± 0.83 , en sobrepeso de 0.47 ± 0.84 , en obesidad 0.62 ± 0.66 ($p=0.21$); ovocitos fertilizados en mujeres con peso normal de 6.0 ± 4.5 , en sobrepeso de 6.1 ± 3.9 , en obesidad 6.6 ± 2.9 ($p=0.81$), la proporción de fertilización fue la siguiente en mujeres con peso normal se fertilizó

1 ovocito por cada 1.60 ovocitos capturados, en sobrepeso de 1 ovocito fertilizado por cada 1.49 ovocitos capturados, en obesidad fue de 1 ovocito fertilizado por cada 1.60 ovocitos capturados.

La tasa de embarazo confirmado se observó como sigue, en mujeres con peso normal 31.8% (n=42), en sobrepeso 37.7% (n=57), en obesidad 11.8% (n=2); ver tabla 6

Tabla 6. Características de ovocitos en grupo I (< 35 años)

	IMC Normal (n=159)	Sobrepeso (n=193)	Obesidad (n=21)	p
Folículos totales	17.1±9.3	16.3±9.0	16.4±5.6	0.72
Folículos Maduros	8.7±6.0	8.1±5.1	8.3±5.3	0.57
Ovocitos Capturados	9.6±6.3	9.1±5.5	10.6±4.9	0.49
Ovocitos MII	7.2±5.8	6.9±4.6	7.9±4.4	0.70
Ovocitos MI	1.2±1.5	1.1±1.3	1.2±1.2	0.87
Ovocitos PI	0.48±0.8	0.55±1.0	0.95±1.5	0.13
Ovocitos Atrésicos	0.62±0.83	0.47±0.84	0.62±0.66	0.21
Ovocitos Fertilizados	6.0±4.5	6.1±3.9	6.6±2.9	0.81
Proporción de Fertilización	1.60	1.49	1.60	
Tasa de embarazo confirmado	42 (31.8%)	57 (37.7%)	2 (11.8%)	0.27

Al analizar los resultados en el grupo 2 (mujeres mayores de 35 años) con respecto a las características de los ovocitos se observó lo siguiente: El conteo de folículos totales por ultrasonido previo a la captura en mujeres con peso normal fue de 14.0 ± 8.3 , en sobrepeso de 14.1 ± 7.7 , en obesidad 13.1 ± 6.9 , folículos totales ($p=0.82$), el conteo de folículos maduros por ultrasonido (mayores a 18 mm) fue en mujeres con peso normal fue de 7.2 ± 4.5 , en sobrepeso de 7.9 ± 5.5 , en obesidad 6.7 ± 4.6 ($p=0.35$). Los ovocitos capturados en mujeres con peso normal fueron 8.5 ± 6.3 , en sobrepeso de 7.9 ± 5.6 , en obesidad 7.5 ± 5.1 ($p=0.59$).

De los ovocitos capturados se observó la siguientes distribución de acuerdo a su calidad, ovocitos metafase II en mujeres con peso normal 6.4 ± 5.3 , en sobrepeso de 6.0 ± 5.5 , en obesidad 5.0 ± 4.4 ($p=0.44$). Ovocitos Metafase I en mujeres con peso normal de 0.98 ± 1.15 , en sobrepeso de 1.1 ± 1.4 , en obesidad 1.3 ± 1.3 ($p=0.37$). Profase I en mujeres con peso normal de 0.47 ± 1.41 , en sobrepeso de 0.39 ± 0.72 , en obesidad 0.5 ± 0.7 ($p=0.65$); ovocitos atrésicos en mujeres con peso normal de 0.62 ± 0.97 , en sobrepeso de 0.53 ± 0.86 , en obesidad 0.58 ± 0.75 ($p=0.71$); ovocitos fertilizados en mujeres con peso normal de 5.2 ± 4.3 , en sobrepeso de 4.9 ± 4.1 , en obesidad 4.7 ± 4.6 ($p=0.79$), la proporción de fertilización fue la siguiente, en mujeres con peso normal 1 ovocito fertilizado por cada 1.61 ovocitos capturados, en sobrepeso de 1 ovocito fertilizado por cada 1.58 ovocitos capturados, en obesidad fue de 1 ovocito fertilizado por cada 1.58 ovocitos capturados.

La tasa de embarazo confirmado se observó como sigue, en mujeres con peso normal 19.8% ($n=21$), en sobrepeso 28.1% ($n=32$), en obesidad 18.2% ($n=4$); ver tabla 7.

Tabla 7 .Características de ovocitos en grupo II (> 35 años)

	IMC Normal (n=129)	Sobrepeso (n=156)	Obesidad (n=26)	p
Folículos totales	14.0±8.3	14.1±7.7	13.1±6.9	0.82
Folículos Maduros	7.2±4.5	7.9±5.5	6.7±4.6	0.35
Ovocitos Capturados	8.5±6.3	7.9±5.6	7.5±5.1	0.59
Ovocitos MII	6.4±5.3	6.0±5.5	5.0±4.4	0.44
Ovocitos MI	0.98±1.5	1.1±1.4	1.3±1.3	0.37
Ovocitos PI	0.47±1.91	0.39±0.72	0.5±0.7	0.65
Ovocitos Atrésicos	0.62±0.97	0.53±0.86	0.58±0.75	0.71
Ovocitos Fertilizados	5.2±4.3	4.9±4.17	4.7±4.6	0.79
Proporción de Fertilización	1.61	1.58	1.58	
Tasa de embarazo confirmado	21(19.8%)	32 (28.1%)	4 (18.2%)	0.29

DISCUSIÓN

Se ha demostrado en varias publicaciones que la fertilidad en mujeres con sobrepeso u obesidad está disminuida, esto relacionado a varios factores como alteraciones endócrinas y metabólicas que pueden afectar el crecimiento folicular, la implantación y el logro de un embarazo clínico (5). Existen pocos estudios a nivel mundial que valoren el impacto del sobrepeso y obesidad en la calidad ovocitaria, en nuestro medio no existe un estudio que evalúe dicho impacto.

Wittermer y colaboradores en el 2000 realizaron el primer estudio que describió la relación de la obesidad con la calidad embrionaria, encontrando baja calidad ovocitaria en mujeres con obesidad en comparación con mujeres con peso normal. (19)

Existen otros estudios que evaluaron el impacto del sobrepeso y obesidad en la calidad ovocitaria y embrionaria sin embargo, metodológicamente los estudios han mostrado inconsistencias en cuanto al punto de corte para considerar obesidad y sobrepeso. Idealmente se debe de realizar la categorización del IMC de acuerdo a los puntos de corte propuestos por la OMS. En el presente estudio se realizó la categorización del IMC de acuerdo a las sugerencias de la OMS.

Otro de los problemas que han presentado estudios previos es que han incluido a las mujeres de cualquier edad; la edad, es uno de los factores más importantes que afectan la reserva ovárica y la calidad ovocitaria, por lo que en el presente estudio se estratificó a las mujeres menores de 35 años y mayores de 35 años tratando de aislar este factor de confusión.

Sneed y colaboradores informaron que en las mujeres más jóvenes, el IMC tiene un impacto significativamente negativo sobre la fertilidad, pero su impacto disminuye a medida que los pacientes llegan a los 30 años de edad. Por lo tanto, los efectos de la edad parecen ser más fuertes que el IMC en pacientes mayores.(17)

Varios estudios que han evaluado los resultados clínicos de ciclos de fertilización in vitro han demostrado que la obesidad se asocia con menores tasas de éxito, así como la necesidad de mayores dosis de gonadotropinas para la EOC. Otros estudios han mostrado resultados contradictorios en cuanto a la necesidad de gonadotropinas, sugiriendo que las mujeres con obesidad en general no requieren mayores dosis de gonadotropinas ni más días de estimulación (14,15). En nuestro medio en 2016, Cruz y colaboradores evaluaron el impacto del IMC en los resultados clínicos de mujeres que se sometieron a ciclos de FIV en el Instituto Nacional de Perinatología, no encontrando diferencias significativas con respecto a la dosis total de gonadotropinas, días de estimulación, ovocitos capturados y embarazos confirmados.(16)

Loveland y colaboradores en su estudio describieron que las mujeres con IMC mayor de 25, requirieron mayor cantidad de FSH total, sin embargo no hubo diferencias en el número de días de estimulación (24); en nuestro estudio al comparar la dosis total de FSH en las mujeres de hasta 34 años encontramos que el grupo de mujeres con sobrepeso requirió mayor cantidad de FSH total en comparación con las mujeres con peso normal u obesidad, en relación al número de días de estimulación no hubo diferencias estadísticamente significativas. En el

grupo de mujeres mayores de 35 años, no hubo diferencias significativas en relación a la cantidad de FSH total y días de estimulación. Sin embargo cuando analizamos la cantidad total de FSH entre las mujeres hasta 34 años versus mayores de 35 años observamos que éstas últimas requieren mayor cantidad de FSH total, lo que confirma el impacto de la edad de la mujer en la respuesta ovárica durante la EOC.

Varios estudios han reportado que la obesidad se asocia a menor respuesta ovárica durante la EOC, lo cual se traduce con un menor número de ovocitos capturados, en nuestro estudio no se observó diferencia estadísticamente significativa en la cantidad de ovocitos capturados en mujeres de hasta 34 años y el grupo de mayores de 35 años, cuando se compararon a las mujeres con peso normal versus sobrepeso y obesidad; sin embargo cuando se analiza la cantidad de ovocitos capturados solo por edad, observamos que las mujeres mayores de 35 años tuvieron un menor número de ovocitos capturados, lo que pone en evidencia el impacto de la edad en la respuesta ovárica.

Metwally colaboradores en su estudio encontraron que la obesidad se asocia con necesidad de mayores dosis de gonadotropinas, mala calidad ovocitaria, mala calidad embrionaria y menor probabilidad de criopreservación de embriones, hallazgos que no se encontraron en mujeres mayores de 35 años con obesidad, a decir de ésta publicación, el impacto de la obesidad tendría mayor efecto en mujeres jóvenes. (4)

Souza y colaboradores en su estudio demostraron que el IMC se correlaciona negativamente con el número de ovocitos capturados, ovocitos metafase II,

ovocitos fertilizados, embriones obtenidos y embriones de alta calidad. Además, observaron una correlación negativa entre el IMC y la tasa de implantación. (5)

En nuestro estudio al analizar la calidad de los ovocitos capturados no encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar a las pacientes con peso normal, sobrepeso y obesidad, en cantidad de ovocitos metafase II, metafase I, profase, ovocitos atrésicos, ovocitos fertilizados. Se calculó la proporción fertilización (ovocitos capturados/ovocitos fertilizados), no encontrando diferencias significativas entre los distintos grupos.

Depalo y colaboradores evaluaron la asociación del IMC y los defectos en la morfología de los ovocitos, reportando que las pacientes con IMC > 25 mostraron un número significativamente mayor de ovocitos con granulaciones citoplasmáticas (IMC menor de 25, 13.3% versus 17.6% en mujeres con IMC mayor de 25), ésta característica puede reflejar una asincronía entre la madurez nuclear y citoplasmática. Las granulaciones citoplasmáticas se consideran un factor de mal pronóstico. (10)

Los procesos de maduración meiótica y la adquisición de la competencia de desarrollo determinan la capacidad del ovocito para someterse a una fertilización exitosa y el desarrollo embrionario. Lopes y Mitchell en sus estudios demostraron que el desarrollo folicular es dependiente de la acción de adipoquinas, tales como la leptina y adiponectina. Estas hormonas están claramente alteradas con la obesidad, y los niveles séricos de leptina son cuatro veces mayor en las mujeres con obesidad frente a las mujeres con peso normal, y esto tiene un efecto adverso sobre la esteroidogénesis en las células de la teca y de la granulosa. Por lo tanto,

es posible que el medio endocrino relacionado con la obesidad influye negativamente en la calidad del ovocito. (20,21)

Shu y colaboradores sugirieron que en las mujeres obesas, la falta o defecto de algunos eventos de remodelación que implican la organización del citoesqueleto podrían influir en la morfogénesis del huso meiótico, dando lugar a embriones con la desorganización nuclear o con anomalías cromosómicas. (22)

Depalo y colaboradores informaron una menor tasa de implantación en mujeres con IMC mayor de 25 (6,8% vs. 12,6%). (10)

Bellver y colaboradores encontraron una menor tasa de embarazo clínico en mujeres con IMC mayor de 25, a diferencia de los datos que arrojó nuestro estudio cuando se comparó a las mujeres de hasta 34 años, en donde se observó una tasa de embarazo del 31.8% en mujeres con peso normal y de 37.7% en mujeres con sobrepeso, se observó que las mujeres con obesidad tuvieron una menor tasa de embarazo con un 11.8%, sin embargo éste hallazgo puede explicarse por el número pequeño de muestra de éste grupo de pacientes. Cuando analizamos el grupo de mujeres de más de 35 años observamos que la tasa de embarazo confirmado fue de 19.8% en mujeres con peso normal, 28.1% en mujeres con sobrepeso y de 18.2% en mujeres con obesidad.

CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio no demostraron que el sobrepeso u obesidad tuviera impacto significativo en la calidad ovocitaria como se ha demostrado en otras publicaciones a nivel mundial; por otra parte se observó el impacto categórico que la edad de la mujer imprime en la respuesta ovárica, calidad ovocitaria y las tasas de embarazo.

Sin embargo el impacto real del sobrepeso y la obesidad en la calidad de los ovocitos requiere ser evaluado mediante estudios prospectivos y multicéntricos, que estimen el impacto del sobrepeso y obesidad por otros métodos diferentes al IMC, como la composición corporal por impedancia; así como estudios de genómica, proteómica o metabolómica que muestren información más valiosa.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Obesity and overweight, World Health Organization, June 2016, Online.
- 2.- Obesidad en adultos, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2012.
- 3.- Divya K. Shah, MD, Stacey A. Missmer, ScD, Katharine F. Berry, MA, Catherine Racowsky P, Elizabeth S, Ginsburg M; Effect of Obesity on Oocyte and Embryo Quality in Women Undergoing In Vitro Fertilization *Obstet Gynecol* 2011;118:63–70
- 4.- Metwally M, Cutting R, Tipton A, Skull J, Ledger WL, Li TC; Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients *Reprod Biomed Online* 2007, Vol 15, S32-S38
- 5.- Souza A, Paes de Almeida Ferreira Braga D, de Cássia Sávio Figueira R, Vingris L, Iaconelli A; Body mass index is negatively correlated with the response to controlled ovarian stimulation but does not influence oocyte morphology in ICSI cycles; *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012 (163) 175–179
- 6.- Van der Steeg, J.W; Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod*, 2008. 23(2): 324-8.
- 7.- Levens, E.D. and M.C. Skarulis, Assessing the role of endometrial alteration among obese patients undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*, 2008. 89(6): 1606-8.
- 8.- Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction* 2010;140:347–364.

- 9.- Purcell SH, Moley KH. The impact of obesity on egg quality. *J Assist Reprod Genet* 2011;28:517–524.
- 10.- Depalo R, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Vacca MP, Giorgino F, Selvaggi LE. Oocyte morphological abnormalities in overweight women undergoing in vitro fertilization cycles. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27:880 – 884.
- 11.- Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT Jr. Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertil Steril* 2005;83:1629 –34.
- 12.- McClamrock HD. The great weight debate: do elevations in body mass index (BMI) exert a negative extraovarian effect on in vitro fertilization outcome? *Fertil Steril* 2008;89:1609–10.
- 13.- Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Human Reproduction* 2004;19:2523–8.
- 14.- Frattarelli JL, Kodama CL. Impact of body mass index on in vitro fertilization outcomes. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2004;21:211–5.
- 15.- Spandorfer SD, Kump L, Goldschlag D, Brodtkin T, Davis OK, Rosenwaks Z. Obesity and in vitro fertilization: negative influences on outcome. *Journal of Reproductive Medicine* 2004;49:973–7.
- 16.- Cruz Cruz E.A; Santibañez Morales A. Impacto del índice de masa corporal femenino en resultados de ciclos de fertilización in vitro en el Instituto Nacional de

Perinatología; Tesis de postgrado, UNAM 2016

17.- Sneed ML, Uhler ML, Grotjan HE, Rapisarda JJ, Lederer KJ, Beltsos AN. Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Human Reproduction* 2008;23:1835–9.

18.- Carrell DT, Jones KP, Peterson CM, Aoki V, Emery BR, Campbell BR. Body mass index is inversely related to intra follicular HCG concentrations, embryo quality and IVF outcome. *Reprod Biomed Online* 2001;3:109 –11.

19.- Wittemer C, Ohl J, Bailly M, Bettahar-Lebugle K, Nisand I. Does body mass index of infertile women have an impact on IVF procedure and outcome? *J Assist Reprod Genet* 2000;17:547–52.

20.- Paula-Lopes FF, Boelhauve M, Habermann FA, Sinowatz F, Wolf E. Leptin promotes meiotic progression and developmental capacity of bovine oocytes via cumulus cell-independent and dependent mechanisms. *Biol Reprod* 2007;76:532–541.

21.- Mitchell M, Armstrong DT, Robker RL, Normal RJ. Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction* 2005;130:583–597.

22.- Shu Y, Gebhardt BS, Watt J, Lyon J, Dasig D, Behr B. Fertilization, embryo development, and clinical oocytes from stimulated intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2007;87:1022–1027.

23.- Jose Bellver, M.D., Yanira Ayllon, M.D., Marcos Ferrando, M.D., Marco Melo, M.D., Eduardo Goyri, M.D., Antonio Pellicer, M.D., Jose Remohí, M.D., and

Marcos Meseguer, Ph.D. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality; *Fertil Steril* 2010;93:447–54.

24.- Loveland JB, McClamrock HD, Malinow AM, Sharara FI. Increased body mass index has a deleterious effect on in vitro fertilization outcome. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:382–6.