

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TASA DE EMBARAZO EN MUJERES OBESAS EN TRATAMIENTO CON INSEMINACIÓN ARTIFICIAL

INFLUENCING FACTORS IN THE PREGNANCY RATE IN OBESE WOMEN UNDERGOING ARTIFICIAL INSEMINATION

Autora: Carolina Sánchez-Cruzat Albertín

Dirección de contacto: carolinasc7@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Sánchez-Cruzat Albertín C. Factores que influyen en la tasa de embarazo en mujeres obesas en tratamiento con inseminación artificial. NURE Inv [Internet]. Ene-feb 2013 [citado día mes año]; 10(62):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://www.fuden.es/FICHEROS_ADMINISTRADOR/ORIGINAL/NURE62_original_embarazo.pdf

Fecha recepción: 20/09/2011

Aceptado para su publicación: 01/08/2012

Resumen

El impacto de la obesidad en los tratamientos de reproducción asistida es controvertido. En varios estudios las mujeres obesas y con sobrepeso parecen tener peores resultados después de un tratamiento de fertilidad. Las investigaciones muestran una peor respuesta a la inducción de la ovulación y dosis más altas de gonadotrofinas para la estimulación folicular. En la estimulación ovárica producen menos folículos. Las tasas de fertilización son más pobres y la calidad del embrión es menor en mujeres jóvenes que son obesas. La tasa de embarazo en algunos estudios es menor en obesas y hay un mayor riesgo de pérdida temprana del embarazo. La pérdida de peso aumenta la posibilidad de ovulación espontánea y concepción en las mujeres con sobrepeso y obesidad.

El objetivo de este estudio consiste en describir los diferentes factores de influencia relacionados con el Índice de Masa Corporal en la tasa de embarazo conseguida mediante Inseminación Artificial Conyugal en nuestra población.

Los resultados obtenidos en este estudio evidencian que las pacientes con mayor índice de masa corporal presentan mayor tiempo de esterilidad, menor nivel de hormona luteinizante y un aumento de la indicación de inseminación artificial conyugal.

Aparece más frecuentemente, aunque sin resultado significativo, la anovulación y el origen desconocido como causa de esterilidad entre las obesas, ciclos más largos, menor número de folículos antrales y se obtienen menor número de folículos maduros. La tasa media de embarazo de inseminación artificial conyugal fue de 12,6% aunque no se han encontrado diferencias significativas entre obesas y no obesas.

Palabras clave

Obesidad, índice de masa corporal, inducción de la ovulación, inseminación, fertilidad, embarazo.

Abstract

The impact of obesity on the outcome of assisted reproduction treatments is debatable. Several studies show that obese women have worse outcomes after undergoing fertility treatment. The researches show a worse response to ovulation induction. In the ovarian stimulation stage these women produce fewer follicles. Fertilization rates are poorer and the embryo quality is lower in young women suffering from obesity. According to some studies, pregnancy rates are lower in obese women and there is an increased risk of early pregnancy loss. Weight loss increases the chance of spontaneous ovulation and conception in women that suffer from overweight and obesity.

The aim of this study is to describe the different influencing factors related to body mass index in pregnancy rate achieved by artificial insemination in our population.

The results of this study show significant results in patients with higher body mass index was positively associated with duration of infertility, lower levels of luteinizing hormone and intrauterine artificial insemination indication increased .

It appears more frequently, but without significant result, anovulation and unexplained cause of infertility among obese women, longer cycles, fewer antral follicles and get fewer mature follicles. The average of pregnancy rates was 12.6% but it did not differ significantly among the body mass index categories.

Key words

Obesity, body mass index, ovulation induction, insemination, fertility, pregnancy.

Centro de Trabajo: Enfermera, especialista en obstetricia-ginecología. Unidad de Reproducción Asistida. Complejo Hospitalario de Navarra B (Pamplona).

INTRODUCCION

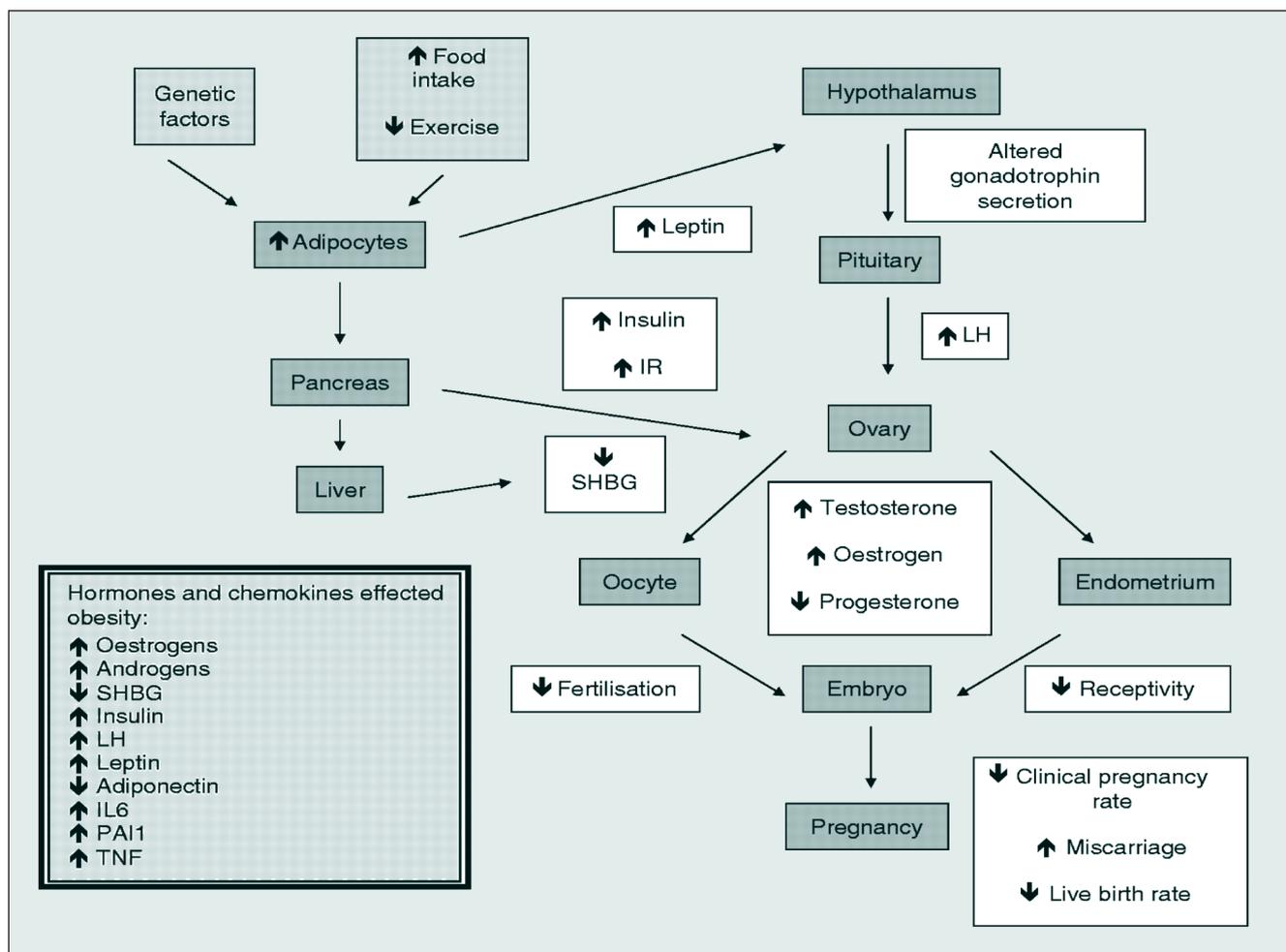
La dificultad del tratamiento en pacientes obesas y los malos resultados obtenidos en los estudios nos conducen a la necesidad de estudiar en qué medida influyen los diferentes factores.

La obesidad se caracteriza por un excesivo depósito de triglicéridos en el tejido adiposo, se define como un IMC >30 kg/m². En España, como en muchos países desarrollados, la prevalencia de la obesidad se ha incrementado en las últimas décadas. Un estudio reciente publicado en la Revista Española de Cardiología observó un incremento de la prevalencia de obesidad y

especialmente de obesidad mórbida tanto en varones como en mujeres (1). Así, en el 2006 para población adulta de 26 a 36 años, el IMC medio de la población española según la Encuesta Nacional de Salud era de 23,4 kg/ m² (3,9) aumentando a 24,9 kg/ m² (4,3) en el grupo de 37 a 48 años.

El exceso de peso va acompañado de anomalías endocrinas y metabólicas que pueden afectar la función ovárica y reproductiva (2) (ver **Figura 1**). En el campo de la ginecología y la reproducción, la obesidad, principalmente la central, se asocia a trastornos menstruales, hirsutismo, infertilidad, aborto y complicaciones obstétricas.

Figura 1. Esquema de los efectos relacionados con la obesidad, desde el eje hipotálamo-hipófisis-ovario y su potencial efecto en la reproducción.



Fuente: Adaptado por la autora, extraído de Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010 Sep;140(3):347-64.

Entre estas anomalías se describen: excesiva producción de estrógenos, alteración del metabolismo esteroideo, reducción de la disponibilidad de GnRH, aumento de la actividad opioide y cambios en la secreción de hormonas como insulina, leptina, adiponectina, resistina y ghrelina.

La afectación en la reproducción humana se produce por un cuadro clínico que incluye diversos mecanismos, como la resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y la anovulación, lo que puede afectar al crecimiento folicular, al desarrollo embrionario y a la implantación (2,3).

Por todo lo anterior, los estudios (4,5) concluyen que una pérdida de peso va a causar una significativa reducción en los depósitos de grasa central y va a resultar una mejora en los parámetros endocrinos, como una disminución de la testosterona libre, menores niveles de insulina y aumento en la frecuencia de ovulación.

La obesidad también va a empeorar el resultado de las técnicas de reproducción asistida. A nivel ovárico se ha evidenciado una reacción inversa a la estimulación ovárica con el IMC. Se ha visto que las pacientes más obesas requieren más tiempo de estimulación, con mayor dosis y con una mayor incidencia de asincronía folicular, lo que dificulta el éxito de la técnica (3).

Los estudios realizados en mujeres infértiles sometidas a reproducción asistida indican que el ovario juega un papel no exclusivo en el pronóstico de fertilidad de estas pacientes (6). La menor probabilidad de recién nacido vivo descrita en las mujeres obesas parece ser el resultado de la combinación de una menor tasa de implantación embrionaria, una mayor tasa de aborto preclínico y clínico, y un aumento de las complicaciones gestacionales maternas y fetales (3).

El papel del endometrio parece ser más importante de lo que se pensaba hasta ahora, según recientes estudios realizados en el modelo de donación ovocitaria (7,8).

La calidad espermática en los hombres, también se va a ver afectada por su IMC, esto es un factor también importante, ya que el factor masculino supone casi un 50% de las causas de esterilidad, los espermatozoides van a determinar la calidad embrionaria, por lo tanto, el desarrollo embrionario, la implantación y el resultado gestacional (3).

El índice de masa corporal mayor está asociado con subfertilidad y ciclos anovulatorios, por ello, la guía Nice (9) aconseja a las mujeres con un

IMC > 29 kg/m², entrar en un programa de pérdida de peso para potenciar el éxito de las técnicas de reproducción asistida (TRA). Del mismo modo, a mujeres con IMC inferior a 19 kg/m², se les recomienda entrar en un programa para ganar peso. A menudo, tener IMC inferior a 19 kg/m² provoca menstruaciones irregulares lo que disminuye el éxito de las TRA. Por esta razón el Sistema Nacional de Salud, NHS, del Reino Unido establece como criterio para comenzar un tratamiento de reproducción asistida un IMC entre 19 y 30 kg/m².

La inseminación artificial conyugal (IAC) consiste en el depósito intrauterino de espermatozoides móviles de la pareja capacitados en el momento de la ovulación. Con frecuencia, es la primera opción terapéutica que se ofrece a parejas con diferentes causas de infertilidad, como factor cervical, anovulación, endometriosis leve o moderada, subfertilidad masculina o esterilidad idiopática; siempre que se demuestre permeabilidad en las trompas. Se trata de una técnica con una efectividad aceptable, menos cara y compleja que otras técnicas de reproducción asistida como la fertilización in vitro (FIV). La efectividad de la IAC, expresada en tasa de embarazo por inseminación, presenta importantes variaciones en diferentes publicaciones y oscila alrededor del 12% (10).

El éxito de los resultados se atribuye a diferentes factores de influencia en el ciclo de tratamiento. Se han descrito factores pronósticos dependientes de la pareja, como la duración de la esterilidad; femeninos, como la edad y el diagnóstico; masculinos, como la concentración, la motilidad y la morfología espermáticas, y dependientes de la respuesta en el ciclo de tratamiento, como el número de folículos preovulatorios y el grosor endometrial (11). Entre estos factores se ha evidenciado una mayor tasa de embarazo cuando el tiempo de esterilidad era menor a 5 años (5,36 vs 6,71, $p < 0,032$) y la capacitación espermática entre 10 y 20 millones ($p < 0,002$) (12). Por ello, la inseminación no es el tratamiento adecuado con un factor masculino grave o un tiempo de esterilidad prolongado y habría que pasar a técnicas más efectivas como la FIV/ICSI.

En los protocolos de estimulación ovárica hay que contemplar los ciclos monofoliculares o de superovulación por el aumento de tasa de embarazo que se observa si aumentamos el número de folículos maduros vs el riesgo de embarazo múltiple.

El síndrome de hiperestimulación ovárica es una importante complicación de la estimulación ovárica. Aunque su frecuencia es menor para la IAC que para la FIV debido a las dosis menores. Una revisión sistemática (13) no ha encontrado un aumento significativamente estadístico para el riesgo de hiperestimulación ovárica entre mujeres con sobrepeso y obesas, aunque su muestra era pequeña.

También se ha encontrado mayor tasa de cancelación entre las obesas, un estudio reciente demostró que la prevalencia de bajas respondedoras era significativamente mayor entre obesas que no obesas (28,2% vs 16,9%, $p < 0,04$) (14).

Por todo ello, parece que una disminución del peso en estas pacientes es primordial. En Holanda se está realizando un importante estudio multicéntrico comparando un grupo de pacientes obesas infértiles a las que se les aplica un programa de cambios de estilo de vida y disminución del peso frente a un grupo control y se valora su fertilidad. Los autores presuponen una disminución importante en los costes y un aumento en la fertilidad en el grupo tratado. Este programa ayudará a los tratamientos para estas pacientes (15).

Es importante también considerar los riesgos de la obesidad durante el embarazo. Según los estudios de Catalano, la obesidad en la gestante va a producir alteraciones metabólicas como disminución de la sensibilidad a la insulina y patologías como diabetes gestacional, preeclampsia que se asocian con un parto pretérmino y un aumento de la morbilidad neonatal (4). El embarazo en sí, se puede considerar un test de estrés metabólico para el riesgo futuro de síndrome metabólico en la madre, además de aumentar la probabilidad de disfunciones metabólicas en la infancia y obesidad futura en el feto, según la teoría de la programación fetal de Barker (16).

Esta investigación aporta datos interesantes para los profesionales que desempeñan su trabajo en la reproducción asistida, en cuanto al tratamiento de la paciente obesa estéril.

OBJETIVOS

Objetivo general

- Describir los diferentes factores de influencia relacionados con el Índice de Masa Corporal (IMC) en la tasa de embarazo conseguida mediante Inseminación Artificial Conyugal (IAC).

Objetivos específicos

- Identificar la influencia del IMC en la fisiología del ovario: secreción hormonal, duración del ciclo menstrual y recuento folicular.
- Identificar la influencia del IMC en la esterilidad: duración y tipo de esterilidad, diagnóstico, tipo de tratamiento, número de ciclos de IAC, número de folículos postratamiento y embarazo.

MATERIAL Y METODOS

Se han analizado los datos en relación al peso valorado por el IMC.

Tipo de estudio: estudio retrospectivo descriptivo.

Población: pacientes infértiles entre 18 y 40 años.

Muestra: 200 parejas incluidas de forma consecutiva, muestreo por conveniencia hasta obtener una muestra relevante.

Recogida de muestra: La selección de la muestra se ha realizado a partir de la recogida de los datos en la historia clínica informatizada entre las pacientes infértiles que acudieron a una primera visita en la consulta de fertilidad del Complejo Hospitalario de Navarra entre enero y mayo del año 2009.

Criterios de inclusión: Se han recogido todas las pacientes independientemente del diagnóstico y/o tratamiento posterior de Técnicas de Reproducción asistida (TRA) para evitar sesgos en la valoración de diferentes factores. Las pacientes tratadas mediante IAC cumplieron los siguientes requisitos:

- Esterilidad primaria o secundaria (definida como incapacidad de embarazo tras un año expuestos al coito).
- Ausencia de contraindicación médica para el tratamiento o el embarazo.
- Serología negativa para enfermedades infecciosas en ambos miembros de la pareja (sífilis, hepatitis B o C, virus de la inmunodeficiencia humana).
- Edad entre 18 y 40 años, por ser el criterio del Gobierno de Navarra.
- Reserva ovárica aceptable (FSH < 10 mU/ml en fase folicular temprana y recuento folicular adecuado).

- Permeabilidad tubárica conservada en al menos una trompa.
- Recuento de espermatozoides móviles postcapacitación (REMT) superior a 3 millones/ml.

La indicación médica de fertilización in vitro se realizó a las siguientes pacientes:

- Fallo ovárico precoz (FSH 10-15) con reserva ovárica ecográfica baja.
- Obstrucción severa de ambas trompas.
- Endometriosis grado III-IV.
- REMT < 3 millones/ml.

Las **variables** estudiadas son las siguientes:

- Peso.
- Edad.
- Duración y tipo de esterilidad.
- Duración del ciclo menstrual.
- Valores hormonales (FSH, LH, Estradiol, Testosterona).
- Número de folículos antrales.
- Diagnóstico (Anovulación, Factor tubárico, Endometriosis, Fallo ovárico, factor masculino o desconocido).
- Tipo de tratamiento indicado.
- Número de ciclos de IAC.
- Nº folículos post tratamiento.
- Embarazos.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS 17.0. Para la descripción de los datos de la muestra, se realizan tablas de contingencia para valorar el riesgo relativo y aplicamos el test "Chi-cuadrado de Pearson" para valorar la significación estadística en las variables categóricas.

Para valorar las diferencias en las variables cuantitativas para los grupos según el IMC ajustado por el resto de variables influenciadas en la fertilidad, se ha empleado el test de Anova de un factor con el test de Bonferroni como prueba post-hoc y regresión logística.

El IMC se categorizó en: delgadas (IMC < 20 kg/m²), normal (IMC 19-25 kg/m²), sobrepeso (IMC 25,1-30 kg/m²), obesidad grado I (IMC 30,1-35 kg/m²), obesidad grado II (IMC 35,1-40 kg/m²) y obesidad mórbida (IMC >40 kg/m²). Para el análisis vamos a considerar obesidad como todo IMC mayor de 30 kg/m².

Para el estudio de las parejas se realiza un protocolo básico de estudio de esterilidad en el que se incluye:

- Ecografía transvaginal para recuento de folículos antrales.
- Determinación hormonal en primera fase del ciclo: hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante(LH), prolactina (PRL), testosterona y estradiol. Y Progesterona en 2ª fase.
- Serología (VIH,VHB,VHC,VDRL).
- Histerosalpingografía para la evaluación de la permeabilidad tubárica.
- Seminograma siguiendo los criterios de normalidad de la Organización Mundial de la Salud 2011.
- Peso y altura.

Protocolo de estimulación ovárica y monitorización

Para la estimulación del desarrollo folicular múltiple se ha utilizado hormona foliculoestimulante recombinante (FSHr) a partir del segundo día del ciclo.

La dosis de inicio habitual ha sido de 75-100 U diarias, variando la dosis según la respuesta observada, en pacientes obesas se tiende a iniciar con mayor dosis,100-150 U/24 horas. En caso de síndrome de ovario poliquístico o antecedente de ciclo cancelado por respuesta excesiva, se ha disminuido la dosis de comienzo a 37,5-50 U/24 h.

El primer control ecográfico se hizo al 5º-7º día del ciclo y posteriormente, cada 48 h-72 h hasta alcanzar al menos un folículo maduro de 16 mm de diámetro o mayor. Con folículos mayores de 16 mm se suspende la gonadotropina y se administran 250 µg de gonadotropina coriónica humana (HCG) recombinante para la inducción de la ovulación.

Los ciclos con más de 4 folículos mayores de 14 mm fueron cancelados por riesgo de hiperestimulación ovárica y de embarazo múltiple. El embarazo fue definido como prueba de embarazo positiva (test HCG (+) en orina) a los 14 días de la inseminación artificial.

RESULTADOS

El peso mediano de la muestra fue de 59,90, con un rango entre 44,70 y 99,70. Se calculó el IMC (kg/m²) obteniéndose una distribución del IMC de 4,1% de bajo peso, 67,7 % de peso normal, 19,5% sobrepeso, 5,6% Obesidad grado I, 2,1% Obesidad grado II y 1% de Obesidad mórbida.

El rango de edad de las pacientes incluidas en el estudio, en años corregidos, fue de 21,5 a 42,5 años, con una media de 34,08 años y una mediana de 34,50 años.

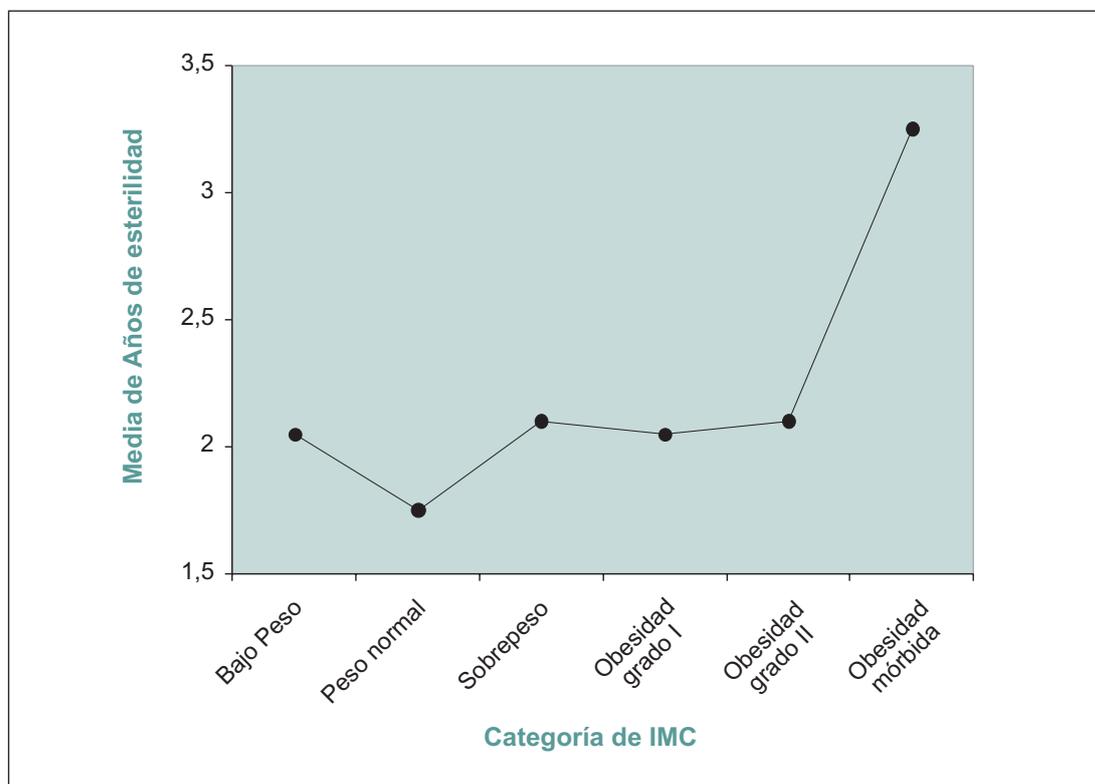
No aparece una diferencia significativa, la edad media de las pacientes es muy similar para todos los grupos de peso.

La duración de la esterilidad fue como mínimo de 7 meses y como máximo de 9 años, con una mediana de 2 años y una media de 1,96 años.

Se observa un aumento en el tiempo de esterilidad conforme aumenta el IMC. Aunque las comparaciones entre parejas no muestran una diferencia significativa (test de Bonferroni), quizá debido a que la muestra de los grupos de obesas es pequeña (ver **Figura 2**). Sin embargo, sí se observa diferencia significativa entre grupos según el IMC, con un resultado significativo ($p < 0,015$). Por cada punto que aumenta el IMC se observa un aumento de 5 días en la duración de la esterilidad. El tiempo medio de esterilidad en años es de 1,83 (0,92) para las no obesas y 2,12 (1,04) para las obesas.

En resumen, hay diferencia significativa entre grupos establecidos según el IMC, obteniéndose un resultado significativo $p < 0,015$, donde el tiempo máximo de esterilidad corresponde a casos de obesidad mórbida; teniendo en cuenta que este es un resultado poco fiable, con sólo dos casos; el menor tiempo se da en las mujeres con normopeso con una media de 1,76 (CI 1,67-1,86).

Figura 2. Años de esterilidad según el IMC.



(elaboración propia)

En cuanto al tipo de esterilidad, el 77,5% de los casos fue primaria, el 20,5% secundaria y un 4% de infértiles.

La mediana de días de duración del ciclo menstrual fue de 29. Las mujeres con IMC superior tienen ciclos más largos aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas. Respecto a las mujeres con IMC normal se han encontrado ciclos más cortos para mujeres con peso bajo (-1,063 días) y ciclos más largos para pesos mayores (+ 4,049 días para el sobrepeso y + 8,088 días para la obesidad tipo II).

En relación a los valores hormonales, se obtienen diferencias no significativas para los valores de estradiol basal y testosterona total.

La FSH disminuye en la obesidad grado II, aunque esta diferencia no es significativa ($p < 0,398$). Por cada unidad que aumenta el IMC disminuye una décima la FSH. Los datos sugieren un gradiente negativo en los niveles de FSH conforme aumenta el IMC.

El mismo patrón se observa para los valores de LH, conforme aumenta la obesidad se ve una menor cantidad de LH ($p < 0,051$). Para los valores de LH se obtiene una disminución de valores para el grupo de obesidad mórbida.

No se han obtenido diferencias significativas para el recuento folicular antral en relación al IMC por grupos. Sin embargo, una prueba Chi-cuadrado para un recuento folicular normal >10 y pacientes obesas con $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ indica que un 88,2% de las obesas tienen un RFA anormal respecto a un 11,8% de las no obesas, aunque al existir grupo de escaso número ($n < 5$) no podemos determinar diferencias estadísticamente significativas.

Los porcentajes de cada diagnóstico como causa principal de esterilidad son 5,64% (11) para la anovulación, 26,15% (51) factor tubárico, 11,79% (23) endometriosis 13,84% (27) fallo ovárico 31,79% (54) factor desconocido y 18,46% (36) factor masculino. Estas causas no son excluyentes entre sí, por lo que el porcentaje y el valor absoluto incluyen el diagnóstico de causa única o mixta.

De las causas diagnósticas de esterilidad existe un porcentaje aumentado de anovulación en el caso de las obesas, 18,2% frente a 8,2% en las no obesas. El origen desconocido aparece como causa de esterilidad en un 12,9% en obesas frente a un 6,8% en pacientes no obesas.

El tratamiento realizado ha sido la inseminación artificial en un 37,5% de los casos, la fecundación in vitro en un 39,1% de los casos y en un 18,5% de los casos se han realizado ambos tratamientos, ciclos de inseminación artificial seguidos de ciclos de fecundación in vitro. Existe un 8% de casos perdidos, se incluyen no deseo de tratamiento, embarazo espontáneo o indicación de cirugía.

Un 62,5% de las obesas ha realizado ciclos de IAC vs a un 38,2% de las no obesas, esto parece indicar que las pacientes obesas podrían tener un tratamiento más sencillo que las no obesas. Junto a un menor fracaso de las IAC, puesto que pasan a ciclos de FIV tras los ciclos de IAC solamente un 6,3% de las obesas frente a un 21,2% en no obesas (ver **Figura 3**).

Se han realizado de 1 a 6 ciclos de tratamiento por pareja suponiendo un total de 256 ciclos estudiados. El número de folículos maduros obtenidos disminuye conforme aumenta el IMC, aunque no se obtiene una diferencia significativa (ver **Figura 4**).

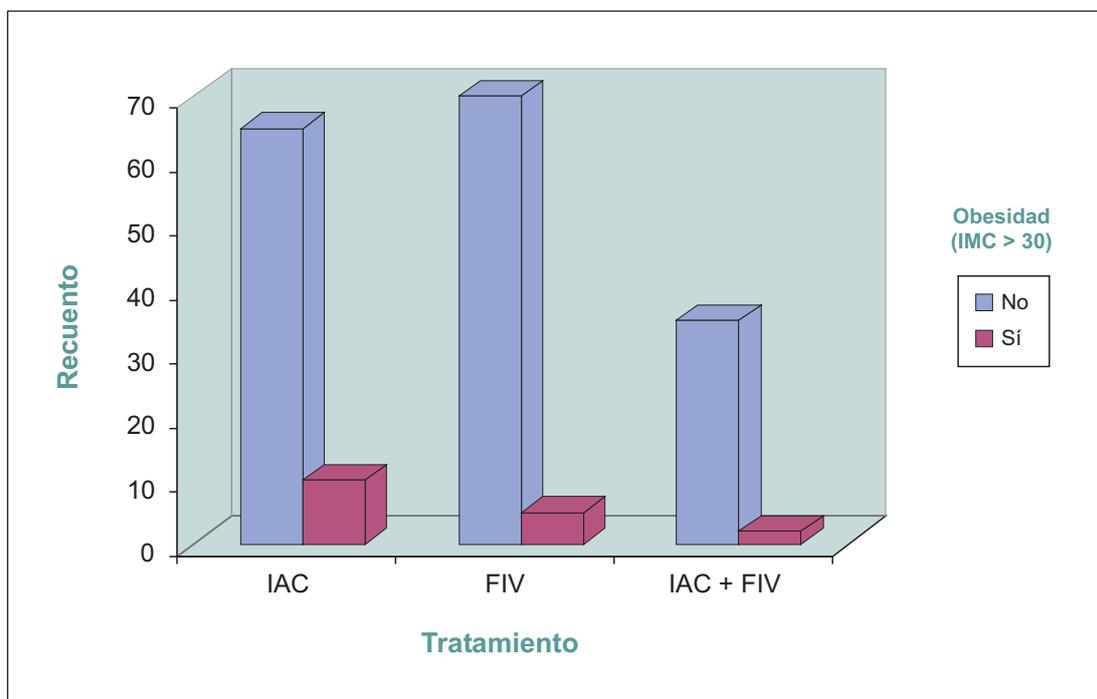
La tasa media de embarazo es de 12,6% para los ciclos de IAC, 5,3% para obesas, frente 12,8% para no obesas, aunque no es una diferencia significativa. Se ha encontrado un 85,36% de embarazo único, 9,75% de embarazo gemelar y 4,87% de embarazo múltiple.

DISCUSIÓN

Se ha encontrado un IMC medio de 23,29 en esta muestra, éste valor es similar al resultado de la Encuesta Nacional de Salud¹ del 2006 para población fértil que era de 23,4 kg/m^2 . Se han descrito pocas mujeres obesas en este estudio, 8,7%, por lo que en algunos resultados con aparentes resultados diferentes relacionados con el IMC, no se obtiene una diferencia significativa.

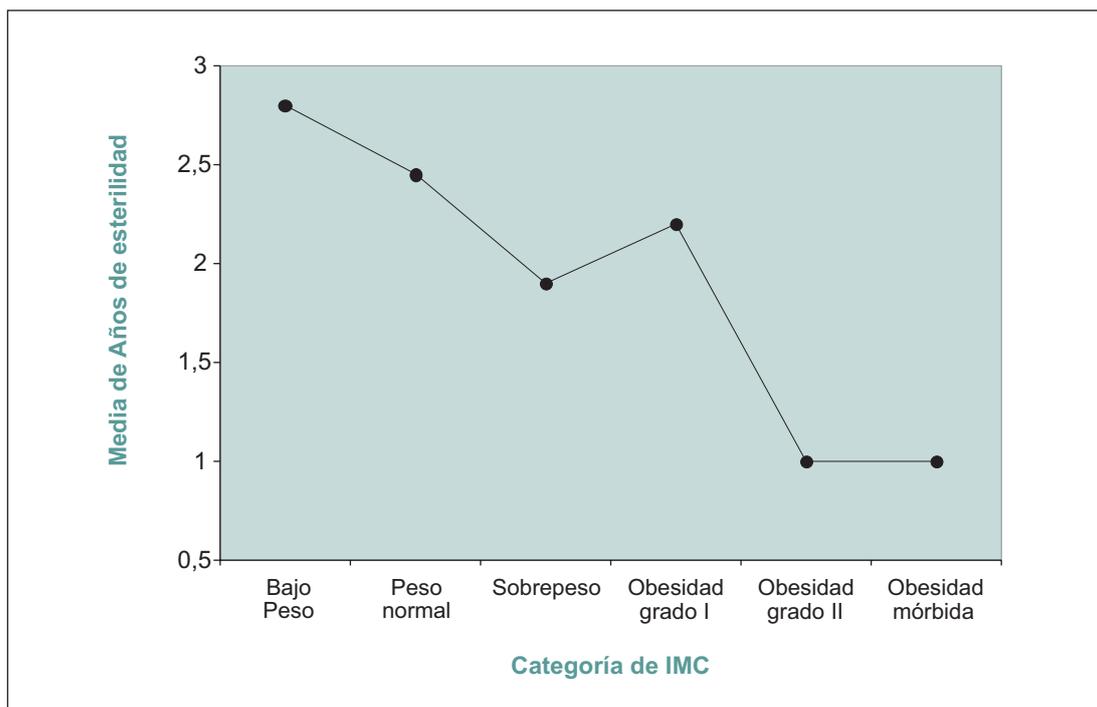
La edad es probablemente el marcador más fiable del potencial fértil de la mujer; existe una relación inversamente proporcional entre la edad y la fertilidad femenina. Se considera la edad como un indicador indirecto de la calidad ovocitaria y diferentes estudios han mostrado su importancia en las técnicas de reproducción asistida. Toner en sus investigaciones, concluye que la cantidad depende de la reserva ovárica y la FSH, pero la calidad ovocitaria es dependiente de la edad (17). La mayor parte de los investigadores coinciden en apuntar 37 años como edad crítica de disminución de la fertilidad. En este estudio no se ha encontrado una diferencia significativa para la edad y el IMC.

Figura 3. Indicación de tratamiento en pacientes según obesidad o no.



(elaboración propia)

Figura 4. Número de folículos maduros según el IMC.



(elaboración propia)

Se ha observado un aumento del tiempo de esterilidad en relación al aumento del IMC, aunque el criterio de inclusión son 12 meses de esterilidad, se han incluido algunas excepciones por edad o patología relevante. Hay diferencia significativa entre grupos según el IMC con un resultado significativo $p < 0,015$. Por cada punto que aumenta el IMC se observa un aumento de 5 días en la duración de la esterilidad. El tiempo medio de esterilidad en años (EE) es de 1,83 (0,92) para las no obesas y 2,12 (1,04) para las obesas. Estos resultados coinciden con los de Souter que encontró un tiempo de esterilidad de 31,2 (25,2) para las pacientes obesas y 23,1 (17,6) para las pacientes con $IMC < 25$ ($p < 0,02$); aunque sus tiempos de esterilidad son mayores para ambos grupos (18).

La mayoría de las parejas (77%), han sido diagnosticadas como esterilidad primaria; el porcentaje de parejas infértiles, con abortos de repetición, está sesgado puesto que muchas infértiles no se tratan, o lo hacen en su ginecólogo habitual, por lo que no acuden a la consulta de fertilidad. En el caso de la esterilidad secundaria también se recogen menos casos, puesto que si el tratamiento propuesto es la FIV no se realiza en el Sistema Público de Salud.

Aunque no se han encontrado diferencias significativas, las mujeres con IMC superior tienen ciclos más largos que las pacientes con IMC normal y se observa una disminución de la duración del ciclo en el grupo de bajo peso. Esta diferencia de hasta 8 días en el grupo de obesidad II respecto al peso normal, parece que podría ser significativa con una muestra mayor de pacientes obesas.

En este estudio aparece una disminución leve de las hormonas LH y FSH conforme aumenta el IMC. Aunque con valor casi significativo, $p < 0,051$, solamente para la LH. Contrasta sin embargo con otros autores como Butzow que evidencian un aumento de estas hormonas en relación a la obesidad (19). Éste describe una hipersecreción de LH y un incremento del ratio LH/FSH en mujeres obesas infértiles; situación que se ha demostrado como desfavorable para la foliculogénesis. Esta aparente contradicción podría deberse al bajo número de pacientes obesas recogidas, y a que éstas pese a que sus valores de FSH y LH podrían elevarse como marca de su obesidad, esto es contrarrestado por una adecuada edad ovárica, lo que disminuiría estos valores.

Varios estudios han evidenciado un menor número de folículos antrales en las pacientes obesas al igual que éste (3,11). En este estudio se observa menor número de folículos al aumentar la obesidad, pero no es un resultado significativo, al existir gru-

pos cuyo tamaño es muy pequeños ($n < 5$). No obstante las diferencias encontradas no se justifican por la edad, puesto que la mediana del peso por edades es similar, así que habría que tener en cuenta que un 88,2% de las obesas tienen un RFA anormal a pesar de una edad parecida.

Existe un porcentaje aumentado de anovulación en el caso de las obesas, 18,2% frente a 8,2% en las no obesas, aunque no es una diferencia significativa. En esta variable existe un sesgo de información, puesto que el tratamiento estándar para la anovulación es la estimulación con Clomifeno y no necesariamente con técnicas más complicadas de reproducción asistida, por lo que en muchos casos no llegan a acudir a la consulta de fertilidad.

Se ha descrito un retraso en la concepción espontánea en las mujeres obesas, principalmente debido a un alto riesgo de infertilidad por anovulación pero también en mujeres con ciclos regulares en las que la probabilidad de embarazo se reduce en un 5% por cada unidad de índice de masa corporal que supere los 29 kg/m^2 (20). Sin embargo, es un tema controvertido si una vez lograda la ovulación las tasas de embarazo son similares a las no obesas.

Estos hallazgos podrían quizá sugerir la presencia de anovulación a pesar de existir menstruaciones regulares, la liberación de ovocitos de peor calidad con un reducido potencial de fecundación o la presencia de alteraciones endometriales (21).

El origen desconocido aparece como causa de esterilidad en un 12,9% en obesas frente a un 6,8% en pacientes no obesas. No es una diferencia significativa, pero resulta curioso este aumento, apareciendo como posible causa de esterilidad la obesidad en sí misma.

Se han encontrado diferencias no significativas ($p < 0,129$) en el tratamiento de las obesas, puesto que se les ha indicado en mayor proporción IAC (62,5% vs 38,2%; $p = 0,046$) y solamente han requerido FIV tras IAC un 6,3% frente un 21,2%, lo que sugiere que la obesidad en sí misma forma un grupo de causa de esterilidad diferente sin otra patología asociada; no parece que se pueda asociar a una mayor anovulación ya que este diagnóstico no ha resultado significativo, a lo que hay que añadir un sesgo con las pacientes anovulatorias que son de un número menor al existente en la población, ya que no llegan a la consulta especializada de fertilidad, puesto que se tratan en la consulta de ginecología habitual. Estos datos sugieren que en las pacientes obesas la IAC puede ser una técnica adecuada en ausencia de otras causas como tubárica o factor masculino.

El tratamiento mediante FIV ha sido ofrecido en similar proporción a ambos grupos, 31,3% vs 40,6% no obesas.

Souter encontró que el IMC está inversamente asociado con el número de medios, grandes y el número total de folículos divididos por la dosis de FSH (18). En este estudio hemos obtenido un valor medio de 2,44 folículos maduros previos a la administración de HCG para un peso normal. Al igual que lo demostrado por Souter, el número de folículos mantiene una relación inversa respecto al IMC, según aumenta el IMC va disminuyendo el número de folículos, aunque no se ha obtenido una diferencia significativa. En la obesidad tipo I se consiguen igual número de folículos, quizá debido a que previamente se ha aumentado la dosis por el IMC, aunque parece que no se consigue mantener el número de folículos maduros para la obesidad tipo II y mórbida, a pesar que ya se ha visto un aumento progresivo de la dosis de gonadotropinas. Estaría bien valorar este parámetro en función de la dosis de FSH recibida, lo que ajustaría el resultado.

Resulta interesante encontrar otro estudio con resultados similares como el conducido por Dokras; en éste se observó que las mujeres con sobrepeso (IMC > 25) a pesar de alcanzar el mismo número de folículos maduros que los controles con un peso normal, obtuvieron menor número de ovocitos y una disminución significativa en el número de ovocitos en metafase II (22). La existencia de ovocitos en los folículos y su maduración no se ha podido comprobar, ya que este estudio se limita a la IAC.

En este estudio la dosis media de gonadotropinas requerida fue aumentando según el peso, sin importancia estadística puesto que la dosis es aumentada por el observador dependiendo del peso; pero coincidiendo con otros estudios que han mostrado un aumento de los requerimientos de gonadotropinas, insuficiente desarrollo folicular y menor recuento de ovocitos, así como un aumento en los días de estimulación (18).

Ha sido observada una correlación inversa entre el IMC y la concentración intrafolicular de la HCG (Hormona Coriónica Gonadotropina); que podría estar relacionada con una menor calidad en el embrión y en las tasas de embarazo (23). En este estudio, no se ha medido la concentración de HCG, nuestro protocolo no incluye la dosis a administrar dependiente del peso.

La tasa media de embarazo por ciclo obtenida fue del 12,6%, porcentaje que se encuentra en el rango de las publicaciones revisadas. Los resultados publi-

cados por la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) (9) para el año 2008 indican una tasa del 12,3% de éxito de inseminaciones sobre el total de ciclos para el conjunto de España.

Una revisión sistemática realizada por Maheshwari (12) sobre los efectos de la obesidad en las técnicas de reproducción asistida se concluyó que las mujeres sin obesidad (IMC 20-30kg/m²) presentaron tasas significativamente más altas (OR:1,47; IC 95%:1,20-1,80) de embarazo que las pacientes obesas (IMC>30 kg/m²).

Un meta-análisis conducido por Metwally, concluye que hay suficiente evidencia de que la obesidad puede incrementar el riesgo de aborto; sin embargo no hay evidencia suficiente para describir los efectos de la obesidad en la reproducción asistida. En este estudio no se han recogido los datos sobre los abortos (24).

El mecanismo exacto por el que la obesidad influye en el riesgo de aborto es desconocido, es posible que la obesidad pueda afectar al endometrio, al embrión o a ambos. El síndrome de ovarios poliquísticos, frecuente en pacientes obesas, también es un factor conocido de aumento del riesgo de aborto (20).

Algunos estudios muestran que las receptoras obesas de una donación de ovocitos tienen mayor riesgo de aborto que las no obesas, lo que hace pensar que el endometrio puede jugar un papel importante en la reproducción (7), sin embargo, otros investigadores no han encontrado efectos en la obesidad de la receptora para la receptividad endometrial (7).

Winter et al. relacionaron el mayor riesgo de aborto precoz con la mala calidad embrionaria frecuentemente asociada, mientras que no encontraron relación con la edad ni la obesidad (25).

No se observan diferencias significativas en la tasa de embarazo entre obesas y no obesas; aunque algunos estudios sí evidencian menor tasa de embarazo en obesas (2).

Hay evidencia suficiente para concluir que la obesidad afecta a los resultados reproductivos. Siguiendo las recomendaciones de la Guía Nice, no se recomienda comenzar tratamientos de fertilidad hasta que una mujer tenga un IMC < 29 kg/m², para rentabilizar los mismos (9).

Permanece desconocido el mecanismo fisiopatológico por el que la obesidad afecta a la reproducción natural y asistida. Sin embargo, aunque permanece algo controvertido parece haber suficiente evidencia

para afirmar que la obesidad afecta a la ovulación, la maduración ovocitaria, el desarrollo endometrial, la receptividad uterina, la implantación y la pérdida precoz del embarazo.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio son similares a los encontrados en la bibliografía, un IMC elevado produce alteraciones en el ciclo ovárico: alarga el ciclo y altera los niveles hormonales, aumenta el tiempo de esterilidad y reduce los resultados de la estimulación ovárica; y disminuye la respuesta folicular al tratamiento.

Aunque los resultados no son significativos, entre lo más destacado se observa una mayor duración del ciclo menstrual y un menor número de folículos antrales, 88,2% de las obesas tienen un recuento folicular previo al tratamiento anormal. Aparece más frecuentemente la anovulación y el origen desconocido como causa de esterilidad entre las obesas.

Sí se evidencia con un resultado significativo un mayor tiempo de esterilidad en las pacientes obesas, 2,12 (1,04) años frente 1,83 (0,92) en no obesas con una $p < 0,015$. También se obtiene una diferencia significativa para los niveles de LH que disminuyen al aumentar el IMC; el mismo comportamiento tiene la FSH, que también disminuye al aumentar el IMC pero esta sin valor significativo.

En cuanto al tratamiento, se observa un mayor porcentaje de pacientes a las que se les ha indicado IAC (62,5% frente a 38,2% y valor $p = 0,046$). Se han obtenido menor número de folículos maduros al aumentar el IMC.

La tasa media de embarazo de IAC fue de 12,6% aunque no se han encontrado diferencias significativas entre obesas y no obesas.

Por ello, parece que los cambios en el estilo de vida, la pérdida de peso a través de la dieta y el ejercicio físico son la primera opción terapéutica para aquellas mujeres obesas que desean gestación. En este campo tiene un importante papel la enfermera en la prevención de la obesidad y su tratamiento, así como en el apoyo educativo y psicológico en los tratamientos reproductivos.

Cuando tratamos una fertilidad en una paciente obesa, hay que considerar las consecuencias obstétricas y neonatales de un embarazo, además de su asociación a una mayor morbilidad y mortalidad (1), lo que supone una sobrecarga para el siste-

ma sanitario y un problema de salud pública que obliga a tomar urgentemente medidas preventivas eficaces. La pérdida de peso en estas mujeres aumenta sus resultados reproductivos, sin embargo para que resulte efectivo debería ser una pérdida gradual y sostenida.

Para mejorar el rendimiento de la investigación sería positivo aumentar la muestra para tener mayor número de pacientes obesas. Quizá agrupar la obesidad daría mayor número de casos, pero se perderían matices.

BIBLIOGRAFÍA

1. Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Toledo E, García-López M, Martínez-González MA. Tendencia creciente de la prevalencia de obesidad mórbida en España: de 1,8 a 6,1 por mil en 14 años. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:424-26.
2. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010;140(3):347-64.
3. Ferrando M, Bellver J. Impacto de la obesidad sobre la reproducción humana natural y asistida. *Revista Española de Obesidad*. 2008;6:302-16.
4. Catalano PM. Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction*. 2010;140:365-71.
5. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 1992;36:105-11.
6. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjerkke S, Oldereid N et al. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. *Hum Reprod*. 2004;19:2523.
7. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zúñiga A, Corona JT, Meléndez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril*. 2003;79:1136-40.
8. 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.

9. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Fertility guideline: Assessment and treatment for people with fertility problems. London .(United Kindom): NHS National Institute for Clinical Excellence; 2004 . Clinical Guideline 11. [acceso 20-2-2012]. Disponible en: www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG011full-guideline.pdf
10. SEF. Registro de inseminaciones (IAC-IAD) de la SEF, 2003. [acceso 20-2-2012]. Disponible en: registrosef.com
11. De la Cuesta R, Tasende M, Martos MA, Iglesias E. Análisis de los factores de influencia sobre el resultado de 500 ciclos de inseminación intrauterina homóloga. Prog Obstet Ginecol. 2008;51:68-77.
12. Kamath MS, Bhave P, Aleyamma T, Nair R, Chandu A, Mangalaraj AM, Muthukumar K, George K. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination: A prospective study of factors affecting outcome. J Hum Reprod Sci. 2010;3(3):129-34.
13. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology-a systematic review. Hum Reprod Update. 2007;13(5):433-44.
14. Orvieto R, Meltzer S, Nahum R, Rabinson J, Anteby EY, Ashkenazi J. The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. Int J Gynecol Obstet. 2009;104:53-5.
15. Mutsaerts MA, Groen H, ter Bogt NC, Bolster JH, Land JA, Bemelmans WJ, et al. The LIFESTYLE study: costs and effects of a structured lifestyle program in overweight and obese subfertile women to reduce the need for fertility treatment and improve reproductive outcome. A randomised controlled trial. BMC Womens Health. 2010;10: 22.
16. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. International Journal of Epidemiology. 2002; 31:1235-39.
17. Toner JP. Age = egg quality, FSH level = egg quantity. Fertil Steril. 2003; 79:491.
18. 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):1042-47.
19. Bützow TL, Lehtovirta M, Sieberg R, Hovatta O, Koistinen R, Seppälä M et al. The decrease in luteinizing hormone secretion in response to weight reduction is inversely related to the severity of insulin resistance in overweight women. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(9):3271-75.
20. Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. Hum Reprod. 2008; 23: 324-28.
21. Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. Hum Reprod .2007; 22: 414-20.
22. Dokras A, Baredziak L, Blaine J, Syrop C, Van-Voorhis BJ, Sparks A. Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women. Obstet Gynecol. 2006;108(1):61-9.
23. Carrell DT, Jones KP, Peterson CM, Aoki V, Emery BR, Campbell BR. Body mass index is inversely related to intrafollicular HCG concentrations, embryo quality and IVF outcome. Reprod Biomed Online. 2001;3:109-11.
24. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. Fertil Steril. 2008;90:714-26.
25. Winter E, Wang J, Davies MJ, Norman R. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. Hum Reprod. 2002;17:3220-23.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jesús Zabaleta para el análisis estadístico ya que sin él esto no hubiera sido posible. También a la Dra. Pilar Samper por todo el apoyo prestado para que este trabajo saliera adelante.