

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICO CIRUJANO

“INDICE DE MASA CORPORAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA RESERVA OVÁRICA DISMINUIDA EN MUJERES QUE ACUDEN A UN CENTRO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA”

Área de Investigación:
Biomedicina molecular y Fertilidad

Autor (es):
Br. Castro Estrada, Angelo Gianfranco

Jurado Evaluador:
Presidente: Alarcón Gutiérrez, Christian Giuseppe
Secretario: Herrera Gutiérrez, César Henrique
Vocal: Ipanaqué Burga, Edward Francisco

Asesor:
Rojas Ruiz, Juan Carlos
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6336-1493>

Trujillo – Perú
2022

Fecha de sustentación: 2022/07/07

DEDICATORIA

A Dios por mantenerme con vida, salud y fuerza para poder cumplir mis metas.

A mis padres; Norma y Marlon por su apoyo en todos estos años, gracias a su ejemplo aprendí a seguir un camino correcto, basado en valores y responsabilidades. A mi hermana cielo por ser parte y verme todos los días en esta travesía y a las generaciones futuras, recordar que la educación y el conocimiento son la clave para mejorar nuestras vidas.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan Carlos Rojas Ruiz, Brenda de Fertilita y Carito quiénes me apoyaron
en la realización de este trabajo

CONTENIDO

RESUMEN	5
ABSTRACT.....	6
I.INTRODUCCION	7
II.MATERIAL Y METODO.....	13
III.RESULTADOS.....	18
IV.DISCUSIÓN	22
V.CONCLUSIONES	25
VI.RECOMENDACIONES.....	25
VII.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
ANEXOS	34

RESUMEN

OBJETIVO: Determinar si el índice de masa corporal $\geq 25 \text{kg/m}^2$ es un factor de riesgo para reserva ovárica disminuida en pacientes que acuden a un centro de reproducción asistida.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional, analítico transversal en donde se incluyeron a 138 mujeres, se aplicó el odds ratio y la prueba estadística de chi cuadrado. La información se obtuvo de las historias clínicas de la clínica de reproducción asistida "Fertilita" de la ciudad de Trujillo en el periodo de enero del 2015 hasta octubre del 2021 y que cumplieron criterios de selección.

RESULTADOS: Se analizó la información de 138 mujeres que acuden a un centro de reproducción asistida. Se identificaron factores de riesgo para reserva ovárica disminuida (DOR): IMC $\geq 25 \text{kg/m}^2$ (OR=2.2; IC 1.1 - 4.3; $p=0.025$), Edad (OR=3.72), la prevalencia de mujeres con DOR e IMC $\geq 25 \text{kg/m}^2$ fue de 64.9%, la prevalencia de mujeres con DOR e IMC $< 25 \text{kg/m}^2$ fue de 45.9%.

CONCLUSIONES: El IMC $\geq 25 \text{kg/m}^2$ es un factor de riesgo para reserva ovárica disminuida, en mujeres que acuden a un centro de reproducción asistida.

PALABRAS CLAVE: Índice de masa corporal, IMC $\geq 25 \text{kg/m}^2$, reserva ovárica disminuida, centro de reproducción asistida.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine if body mass index $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ is a risk factor for decreased ovarian reserve in patients attending an assisted reproduction center.

MATERIAL AND METHODS: An observational, cross-sectional analytical study was carried out, 138 women were included, the odds ratio and the chi-square statistical test were applied. The information was obtained from the medical records of the "Fertilita" assisted reproduction clinic in the city of Trujillo in the period from January 2015 to October 2021 and that met the selection criteria.

RESULTS: The information from 138 women attending an assisted reproduction center was analyzed. Risk factors for decreased ovarian reserve (DOR): BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ (OR=2.2; CI 1.1 - 4.3; $p=0.025$), Age (OR=3.72), the prevalence of women with DOR and BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ was 64.9%, the prevalence of women with DOR and BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$ was 45.9%.

CONCLUSIONS: BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ is a risk factor for decreased ovarian reserve in women attending an assisted reproduction center.

KEY WORDS: Body mass index, BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, decreased ovarian reserve, assisted reproduction center.

I. INTRODUCCION

La reserva ovárica disminuida (DOR) en mujeres que acuden a centros de reproducción asistida está presente en aproximadamente el 10%, esta condición en donde la cantidad de ovocitos se ven reducidos es variable en diferentes poblaciones del mundo y responde a una causa multifactorial¹. El índice de masa corporal (IMC) > 30 kg/m² es una condición que altera la fisiología reproductiva de la mujer y por tanto afecta negativamente los resultados de las técnicas de reproducción asistida^{2,3}. No obstante, estudios previos sobre el efecto del IMC en la reserva ovárica hasta el momento siguen siendo discordantes⁴.

La reserva ovárica disminuida, es el resultado de la estimación del recuento de folículos antrales (AFC) y/o el nivel de hormona antimülleriana (AMH)⁵. Esta condición, se relaciona a un mayor riesgo de cancelación de ciclo por fecundación in-vitro, menor recuperación de ovocitos y con ello menor disponibilidad embrionaria para transferencia y criopreservación⁶. Existe una incidencia variable de 6 a 64% en mujeres de diferentes edades, además se estima que la prevalencia ha ido en aumento de 19 a 26% en la población general, actualmente 42% en pacientes jóvenes menores de 40 años⁷.

Dentro de los factores relacionados con la reserva ovárica destacan, la edad, genes y variables ambientales⁸. Al nacer, una mujer tiene cerca de 2 millones de folículos primordiales, en la menarquía 400,000 y a los 30 años cerca de 25,000, esto se debe a la atrofia folicular natural⁹. Este proceso ovárico tiene efectos cuantitativos como son la apoptosis de ovocitos, mediada por la fragmentación de ADN y cascada pro-apoptótica, además de delección del ADN mitocondrial. Por otro lado, los efectos cualitativos están mediados por el estrés oxidativo ovárico y las mutaciones genéticas mitocondriales¹⁰. Con el envejecimiento la reserva folicular y ovocitaria disminuye, de tal manera, las células de la granulosa secretan menor cantidad de inhibina B y hormona antimülleriana los cuales se emplean como biomarcadores de reserva ovárica¹¹.

Se ha encontrado que las kisspeptinas las cuales son codificadas por el gen KISS1, se encargan del proceso inicial de la secreción de GnRH en la pubertad, sin embargo, el polimorfismo KISS1 rs 1132506 está asociado a niveles más bajos de AMH, con ello la reserva ovárica y el número de ovocitos maduros¹². Dentro del estilo de vida se ha demostrado que el hábito de fumar está relacionado con la disminución de la reserva ovárica, sin embargo, este efecto puede ser reversible¹³. La etnia también está implicada ya que según estudios la reserva ovárica varía entre los diversos grupos raciales (africano, latino, europeo, asiático)¹⁴.

Se ha encontrado que, las mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2 los cuales están implicados en el riesgo de cáncer de mama, cáncer de ovario seroso de alto grado, entre otros, también se relacionan con la reserva ovárica disminuida mediante el uso de AMH, debido a que las enzimas reparadoras del ADN codificadas por BRCA1 y BRCA2 están implicadas en el envejecimiento reproductivo¹⁵. Factores alternos como síndrome de ovario poliquístico, agonistas de GnRH, embarazo, paridad, tumor de células de la granulosa y antecedentes quirúrgicos también afectan a la reserva ovárica¹⁶.

Para evaluar la reserva ovárica, se utiliza la hormona antimülleriana (AMH) y/o el recuento folicular antral(AFC), ambos métodos permiten proporcionar una evaluación integral de la reserva ovárica, sin embargo, ante resultados discordantes entre AMH y AFC, la AMH tiene mejor predicción de rendimiento de ovocitos^{17,18}. Los Criterios de POSEIDON, definen como baja reserva ovárica preestimulación, al (AFC <5, AMH <1.2 ng / mL) y reserva ovárica adecuada al (AFC ≥5, AMH ≥1.2 ng / mL)¹⁹. The OPTIMIST study, clasifica a las pacientes en cuatro grupos en base a la cantidad de folículos que se puedan encontrar mediante ecografía transvaginal y cuál sería su pronóstico de respuesta. < 8 folículos antrales; predicción de pobre respondedora, 8-10; baja, 11-15; normal, >15; alta²⁰.

La obesidad, un problema serio en la salud pública, con el pasar de los años ha ido en aumento, se estima que para el año 2030 alrededor del 40% de la humanidad

tendrá sobrepeso y la quinta parte obesidad²¹. La organización mundial de la salud (OMS), ha publicado que, en el año 2016, el 39% de la población mundial (adultos mayores de 18 años) tenían sobrepeso, siendo hombres el 39 % y mujeres 40%. Mientras que un 13% de la población eran obesos (siendo 11% hombres y 15% mujeres), desde 1975 a 2016, la obesidad casi se ha triplicado²². En la población del Perú, de las personas con edades ≥ 15 años, 17,8% tienen obesidad, de los cuales 22,4% son mujeres, siendo la población urbana la que predomina sobre la rural ²³.

Estudios demuestran como el índice de masa corporal no tiene una relación clara con los niveles de AMH en la población general, mientras que en pacientes con síndrome de ovario poliquístico si se encuentra alterado²⁴. El recuento de folículos antrales(AFC) también tiene diferencias significativas, en pacientes con IMC normal el AFC es mayor que en obesas²⁵.

Moy V, et al (2015); Hicieron un estudio transversal con 350 mujeres (159 caucásicas, 99 afroamericanas, 58 hispanas, 34 asiáticas con edades entre 16 y 46 años) para evaluar los efectos de la obesidad en los niveles séricos de hormona antimülleriana (AMH), de esa manera evaluar la reserva ovárica entre mujeres de diferentes etnias. Los resultados informaron que el IMC elevado tuvo una correlación negativa con la AMH en mujeres caucásicas ($\beta = 0,17$, $p = 0,01$) pero no en mujeres afroamericanas, hispanas o asiáticas²⁶.

Simões-Pereira J, et al (Portugal, 2017); Realizaron un estudio para evaluar la influencia del IMC en la reserva ovárica, utilizando como marcador la AMH en mujeres con infertilidad. De un total de 995 mujeres, (70.4%) presentaron infertilidad primaria, (89.3%) eran caucásicas, (36.1%) tenían hábito de fumar, (14.8%) historia de cirugía ovárica. El análisis demostró que la AMH no se correlaciona con la variación del IMC ($r = 0,52$ / $P = 0,10$), mientras que los únicos factores que si se correlacionan son: la edad ($P <0,001$), la etnia ($P = 0,005$) y la cirugía previa ($P <0,001$)²⁷.

Nazanin M, et al (Irán, 2018); Llevaron a cabo una revisión sistemática y meta análisis con la finalidad de ver la asociación entre la obesidad y la reserva ovárica. El estudio demostró que la obesidad en comparación a no obesidad fue de $-1,08\text{ng/ml}$ para AMH (IC del 95%: $-1,52$; $-0,63$), $-0,09$ para conteo de folículos antrales (IC del 95%: $-0,60$, $0,42$) y $-0,22\text{ mUI/ml}$ para FSH (IC del 95%: $-0,39$; $-0,06$). Dando como resultado que los marcadores séricos de reserva ovárica para AMH y FSH se encuentran más bajos en mujeres obesas que en mujeres no obesas, además el IMC se relaciona negativamente con la AMH en todas las poblaciones de estudio²⁸.

Gorkem U, et al (Turquía, 2019); realizaron un estudio transversal, para evaluar si la obesidad afecta negativamente a las concentraciones séricas de marcadores de reserva ovárica en mujeres infértiles. De un total de 402 pacientes, se las categorizó en tres tipos de patrones de reserva ovárica: reserva ovárica normal ($n = 146$), alta ($n = 112$) y reserva ovárica disminuida ($n = 144$) y según el índice de masa corporal (IMC $< 25\text{ kg/m}^2$: normal, $n = 198$; IMC $25,0 - 29,9\text{ kg/m}^2$: sobrepeso, $n = 126$; y $\geq 30\text{ kg/m}^2$: obesidad, $n = 78$), tras los análisis se encontró que no hubo diferencias significativas entre el IMC y los tres grupos de reserva ovárica ($p = 0,813$)²⁹.

Vitek W, et al (Estados Unidos, 2019); Hicieron una cohorte retrospectiva con una muestra de 13316 mujeres con obesidad y 16579 mujeres con IMC normal sometidas a su primera Fecundación In-Vitro(FIV), con el objetivo de evaluar si la AMH baja en mujeres con obesidad que se someten a FIV se asocia con el rendimiento de ovocitos y la tasa de nacidos vivos. Las mujeres con obesidad eran mayores frente a no obesas ($36,0 \pm 4,8$ vs $35,5 \pm 4,8$; $p < 0,001$), la AMH en obesas fue menor ($1,8 \pm 2,0\text{ ng/ml}$ vs $2,1 \pm 2,0\text{ ng/ml}$, $p < 0,001$) y a su vez los ovocitos recuperados fueron menores ($11,9 \pm 7,3$ vs $12,8 \pm 7,7$; $p < 0,001$). Sin embargo, no se observaron diferencias en la reserva ovárica en mujeres con obesidad y niveles bajos de hormona antimülleriana ($p = 0,58$) en comparación con mujeres con IMC normal y niveles similares de hormona antimülleriana³⁰.

El IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ es un factor que podría afectar la reserva ovárica, se ha encontrado mayor relación con la edad y etnias, sin embargo, no es claro si en nuestra población el IMC normal podría diferir del IMC elevado, por lo tanto, el presente proyecto busca evaluar el impacto del IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ en relación con la reserva ovárica, mediante los registros de hormona antimülleriana de las pacientes que acudieron a un centro de reproducción asistida durante el periodo 2015 a 2021 en la ciudad de Trujillo.

1.1 ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿Es el índice de masa corporal $\geq 25\text{kg/m}^2$ un factor de riesgo para reserva ovárica disminuida en mujeres que acuden a un centro de reproducción asistida?

1.2 OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

- Determinar si el índice de masa corporal $\geq 25\text{kg/m}^2$ es un factor de riesgo para reserva ovárica disminuida en mujeres que acuden a un centro de reproducción asistida.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar la prevalencia del índice de masa corporal $\geq 25\text{kg/m}^2$ en mujeres con reserva ovárica disminuida.
- Determinar la prevalencia del índice de masa corporal $< 25\text{kg/m}^2$ en mujeres con reserva ovárica disminuida.
- Evaluar las variables intervinientes.

1.3 HIPOTESIS

HIPÓTESIS NULA: El índice de masa corporal $\geq 25\text{kg/m}^2$ no es un factor de riesgo para reserva ovárica disminuida en mujeres que acuden a un centro de reproducción asistida.

HIPÓTESIS ALTERNA: El índice de masa corporal $\geq 25\text{kg/m}^2$ si es un factor de riesgo para reserva ovárica disminuida en mujeres que acuden a un centro de reproducción asistida.

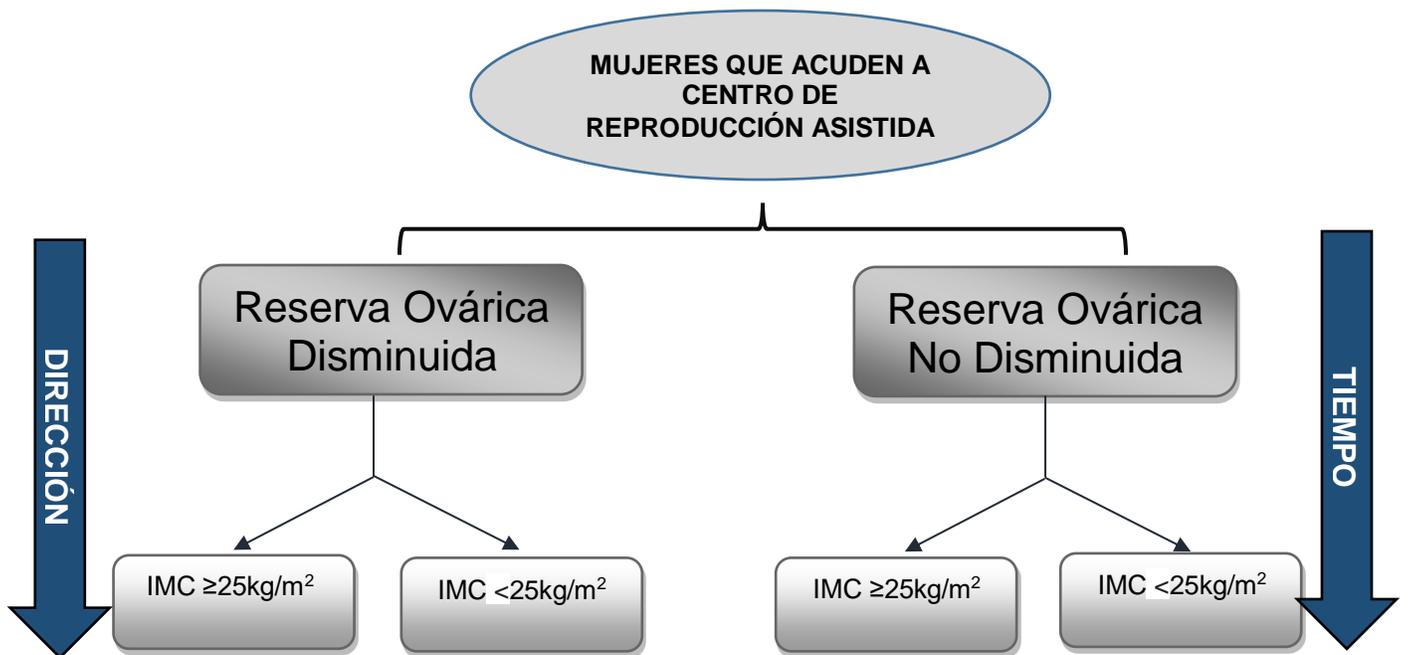
II. MATERIAL Y METODO

2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE ESTUDIO:

- Estudio analítico, observacional, transversal.

DISEÑO ESPECÍFICO:



2.2 POBLACIÓN DE MUESTRA Y MUESTREO

POBLACIÓN:

- **Población diana o universo:**

Mujeres que acuden a centro de reproducción asistida.

- **Población de estudio:**

Mujeres que acuden a centro de reproducción asistida "Fertilita" durante el periodo 2015 al 2021 en la ciudad de Trujillo y que cumplieron con los criterios de inclusión.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- **Criterios de inclusión:**
 - Edades ≥ 18 .
 - Paridad previa.
 - Pacientes con dosaje de Hormona antimülleriana.
- **Criterios de exclusión:**
 - Pacientes con historias clínicas incompletas.
 - IMC < 18.5 kg/m².
 - Síndrome de ovario poliquístico.
 - Antecedentes de cirugía pélvica, endometriosis, masas tubo-ováricas, enfermedades cardiovasculares, hepáticas, diabetes mellitus, neoplasias, quimioterapia o radioterapia.

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA Y DISEÑO

ESTADÍSTICO DEL MUESTREO

Unidad de Análisis:

- Cada paciente que acudió a un centro de reproducción asistida y cumplió con los criterios de inclusión.

Unidad de Muestreo:

- Historia clínica registrada de cada paciente que cumplió con los criterios de inclusión.

Tamaño Muestral:

- Para determinar el tamaño de muestra se utilizará la fórmula para estudios de una sola población.

$$n_0 = \frac{z^2 \alpha p e q e}{E^2}$$

Donde:

- n0: Tamaño inicial de muestra.
- Z α : Coeficiente de confiabilidad; el cual es de 1.96 para un nivel de confianza de 95% para la estimación.
- Pe: Prevalencia de reserva ovárica disminuida: 0.10 (10%) (Ref.1).
- $Qe = 1 - pe$
- $pege$: Variabilidad estimada.
- E: Error absoluto o precisión. En este caso se expresará en fracción de uno y será de 0.05 (5%).

$$\text{Obtenemos: } n0 = (1.96)^2 (pe) (qe) / (0.05)^2$$

$$n = 138$$

Método de muestreo:

- Toda la población del centro de reproducción asistida “Fertilita”.

2.3 DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	ESCALA DE MEDICION	REGISTRO
EXPOSICIÓN			
IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$	Cualitativa Dicotómica	Nominal	0: Si 1: No
RESULTADO			
Reserva ovárica disminuida	Cualitativa Dicotómica	Nominal	0: Si 1: No
VARIABLES INTERVINIENTES			
Edad (Grupo/T)	Cualitativa Dicotómica	Nominal	0: <40 1: ≥ 40
Procedencia (Urbano/T)	Cualitativa Dicotómica	Nominal	0: Urbano 1: Rural
Estado civil (C/T)	Cualitativa Dicotómica	Nominal	0: Casada 1: Soltera

T= total

DEFINICIÓN OPERACIONAL

- IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$: Abarcará los diagnósticos de sobrepeso y obesidad ².
- Reserva ovárica disminuida: Se ha definido esta variable empleando, los criterios de POSEIDON, donde reserva ovárica disminuida, tiene los siguientes parámetros (AFC < 5 y/o AMH $< 1.2 \text{ ng / mL}$) y reserva ovárica adecuada (AFC ≥ 5 y/o AMH $\geq 1.2 \text{ ng / mL}$)¹⁹.
- Edad: Tiempo transcurrido de la persona desde el nacimiento hasta que se hace el cálculo, siendo la cantidad de años reportados de las pacientes y tomando como punto de corte 40 años por la producción de ovocitos de mala calidad^{31,32}.
- Procedencia: Lugar de donde vienen las pacientes y se obtendrá de la historia clínica³¹.
- Estado civil: Cualidades jurídicas de una persona en una familia y que haya sido reportado como “casada” o “soltera” por las pacientes³³.

2.4 PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Para desarrollar el siguiente trabajo, se tuvo en consideración lo siguiente:

Tras tener la autorización para ejecutar el proyecto, se procedió a revisar las historias clínicas para recopilar la información de las pacientes que se sometieron a reproducción asistida en la clínica fertilita, durante el periodo 2015 hasta el día de recolección, los datos fueron registrados en una ficha y posteriormente procesados.

2.5 PLAN DE ANALISIS DE DATOS

La información ingresada fue procesada en hojas de cálculo de Microsoft Excel 2016 y luego se analizó haciendo empleo del software estadístico **SPSS** en versión 25.

• ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Para analizar las variables se procedió a utilizar la distribución de frecuencias que han sido presentadas en tablas y gráficos respectivos.

• ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Mediante el uso del chi cuadrado (χ^2) como prueba, se determinó la asociación de las variables que se sometieron al estudio, esperando su

significancia cuando el valor sea $p < 0.05$.³⁵ Además del análisis multivariado de las variables intervinientes.

Prueba Chi-cuadrado
$$\chi^2 = \frac{\sum(F_0 - F_e)^2}{F_e}$$

Donde:

F₀ = frecuencias observadas.

F_e = frecuencias esperadas.

Se consideró los grados de libertad (G.L.) que se deduce según el número de filas y columnas que tiene la tabla de contingencia o bidimensional

Si:

$m = N^\circ$ de filas

$n = N^\circ$ de columnas

Entonces: $GL = (m-1) (n-1)$

Estadígrafos:

La fuerza de asociación entre las variables de nuestro estudio se calculó con el Odds Ratio o también llamado “Razón de Momios” junto al intervalo de confianza (IC 95%).

ASPECTOS ÉTICOS

Para la ejecución de nuestro estudio, se tramitó la autorización del Comité de ética de la UPAO, no se aplicó consentimiento informado ya que no se manipularon variables por ser un estudio observacional transversal, solo tomamos en cuenta el principio confidencial detallada en la declaración de HELSINKI II³⁶ y también la ley general de salud (D.S. 017-2006-SA y D.S. 006-2007-SA)³⁷.

III. RESULTADOS

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS MUJERES QUE ACUDEN A UN CENTRO DE REPRODUCCION ASISTIDA.

CARACTERÍSTICAS	N°	%
IMC		
IMC <25kg/m ²	61	44.3
IMC ≥25kg/m ²	77	55.7
EDAD		
<40 AÑOS	116	84.1
≥40 AÑOS	22	15.9
ESTADO CIVIL		
Soltera	59	42.8
Casada	79	57.2
PROCEDENCIA		
Trujillo	128	92.8
Otra provincia de la libertad	10	8.2

Tabla 02. Índice de masa corporal y reserva ovárica disminuida en mujeres que acuden a un centro de reproducción asistida.

EXPOSICION		RESERVA OVARICA DISMINUIDA		Total	OR (IC 95%)	p*
		NO	SI			
IMC <25kg/m ²	N	33	28	61		
	%	54.1%	45.9%	100.0%		
IMC ≥25kg/m ²	N	27	50	77	2.2 (1.1 - 4.3)	0.025
	%	35.1%	64.9%	100.0%		
TOTAL	N	60	78	138		
	%	43.5%	56.5%	100.0%		

P* prueba de chi cuadrado

Fuente: Historias clínicas de un centro de reproducción asistida.

Gráfica 01. Índice de masa corporal y reserva ovárica disminuida en mujeres que acuden a un centro de reproducción asistida.

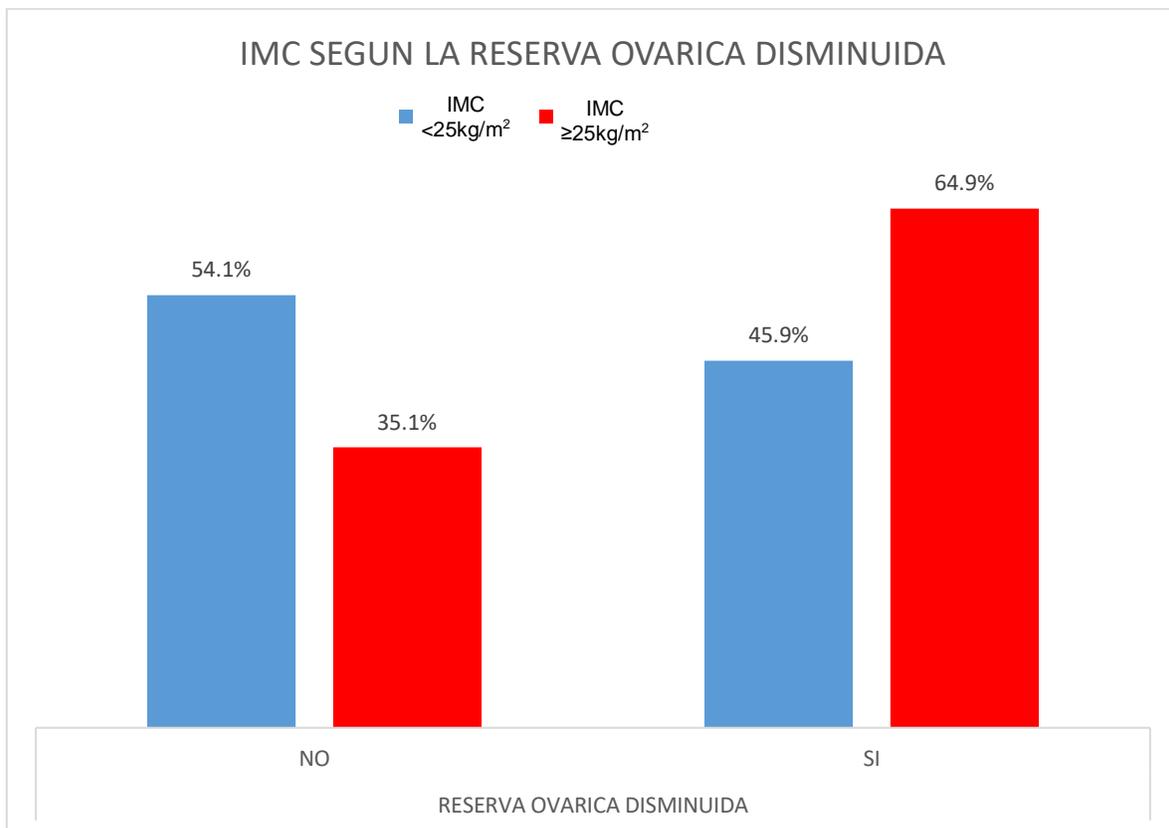


Tabla 03. Análisis multivariado de los factores asociados a reserva ovárica disminuida en mujeres que acuden a un centro de reproducción asistida.

VARIABLE	ESTADIGRAFOS				P VALOR
	OR	IC 95%	B	Wald	
IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$	2.287	(1.05 - 4.97)	0.827	4.326	0.038
EDAD ≥ 40 años	3.729	(1.62 - 8.59)	1.316	9.545	0.002
PROCEDENCIA	0.508	(0.12 - 2.20)	-0.677	0.821	0.365
ESTADO CIVIL	1.118	(0.51 - 2.46)	0.111	0.076	0.782

Fuente: Historias clínicas de un centro de reproducción asistida.

La Tabla N° 1 muestran la distribución de mujeres que acuden a un centro de reproducción asistida, según las características sociodemográficas generales, encontramos que el 55.7% tienen IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$. 84.1% tienen edades por debajo de los 40 años. Respecto al estado civil el 57.2% son casadas, así mismo el 92.8% proceden de la provincia de Trujillo.

La Tabla N° 2 evalúa la relación de mujeres con IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ y reserva ovárica disminuida reportándose un 64.9 %. La prueba estadística Chi Cuadrado demuestra una relación altamente significativa entre el IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ y reserva ovárica disminuida, se presenta un OR = 2.2 (IC 95: 1.1 – 4.3); (p <0,05). Es decir, las mujeres con IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ tienen 2.2 veces más posibilidades de presentar reserva ovárica disminuida.

Tabla N° 3. Los resultados del análisis multivariado, mostraron valores estadísticamente significativos entre la reserva ovárica disminuida y las siguientes variables: IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ (OR = 2,28), edad ≥ 40 años (OR = 3,72), mientras que la procedencia y estado civil no fueron significantes.

IV.- DISCUSIÓN

La obesidad se considera una enfermedad multifactorial que esta mediada por varios factores como: genéticos, ambientales y sociales. Esta se ha relacionado fuertemente con diversas alteraciones hormonales y metabólicas que alteran la salud reproductiva de una mujer.³⁸ El IMC $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ se relaciona con la alimentación donde el exceso de ingesta de grasas saturadas, ácidos grasos trans y proteínas de origen animal tiende a afectar la fertilidad debido al incremento de tejido adiposo y la alteración del eje hipotálamo-hipófisis produciendo aumento de los niveles de testosterona y la disminución de los niveles de progesterona.³⁹

En nuestro estudio se identificó que la proporción de pacientes con reserva ovárica disminuida (AMH $< 1.2 \text{ ng/ml}$) es significativamente mayor en el grupo de pacientes con sobrepeso y obesidad OR = 2.2 (IC 95%: 1.1 – 4.3); (p $< 0,05$). Estos resultados se asemejan con los de Chiofalo et al (2017)⁴⁰, realizados en Italia y donde se demostró que las pacientes con obesidad tenían niveles de AMH más bajos (2.14 ng/ml) a comparación de las que tenían un IMC normal (2.37 ng/ml); p < 0.05 . Resultados similares encontró Olszanecka-Glinianowicz et. al (2015), donde las pacientes con obesidad tenían niveles de AMH (3.90 ng/ml) en comparación a las de IMC normal (5.10 ng/ml); p < 0.05 ⁴¹.

Moslehi et al (2018). Realizaron un metanálisis en donde se encontró que en un grupo de 770 obesas vs 792 no obesas había una diferencia de -1.08 ng/ml AMH (IC 95%; - 1.52, -0.63); I²: 76.5; P < 0.001 .⁴² Pasternak et al. Encontraron que el promedio de los niveles de AMH era 1,52 ng/ml en pacientes con IMC < 18 y valores de 1,10 ng/ml en pacientes con IMC 18-24,99. 1,04 ng/ml en pacientes con IMC 25-29,99 y 1,02 ng/ml en pacientes con IMC ≥ 30 . El porcentaje más alto de pacientes con AMH normal se observó en el grupo de IMC < 18 (52,0%)⁴³.

Por otro lado, algunos estudios difieren de nuestros resultados, Albu D. et. al (2019). Realizaron un estudio en 2204 pacientes infértiles con (edad media $34,58 \pm 4,3$ años, IMC medio $22,35 \pm 3,6 \text{ kg/m}^2$ y AMH sérica media $2,44 \pm 2,17 \text{ ng/ml}$). Al

analizar la asociación entre la AMH y el IMC no hubo resultados significativos, sin embargo, tras ajustar la edad en pacientes ≤ 35 años ($p < 0,05$), encontraron que pacientes con $IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$ tenían valores de AMH significativamente más altos que las de IMC normal.⁴⁴ Oldfield Al. et al (2021). Realizaron una revisión en donde encontraron Trece estudios ($n = 1214$ mujeres; (811, no obesas (índice de masa corporal; $IMC < 30 \text{ kg/m}^2$); 403, obesas ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$))), de los cuales cinco informaron niveles reducidos de AMH con la obesidad, mientras que ocho mostraron niveles de AMH comparables entre los grupos⁴⁵.

Los resultados muestran que los niveles de hormona antimülleriana, los cuales reflejan la reserva del folículo ovárico, pueden ser alteradas por factores hormonales y metabólicos, siendo la edad un factor importante. Nuestro estudio evidencia la asociación directa y significativa entre los niveles de AMH y el IMC, además se realizó un análisis multivariado para evaluar otros factores asociados.

Dentro de las otras variables, los ovocitos donados se relacionan fuertemente con las pacientes con niveles de AMH bajo (disminución de la reserva ovárica), edad avanzada, factores iatrogénicos o trastornos genéticos. Siendo necesarios los ovocitos para las diferentes técnicas de reproducción asistida, sin embargo, en pacientes con reserva ovárica disminuida la tasa de embarazo sigue siendo baja y se asocia con una gran cantidad de pérdidas por lo que requieren donación de óvulos⁴⁶⁻⁴⁷.

No obstante, el IMC no solo se relaciona con la reserva ovárica disminuida, también lo hace con las mujeres que reciben ovocitos donados, Malhotra N. et al (2021), encontraron que el IMC de las pacientes receptoras de ovocitos $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ redujo las posibilidades de la tasa acumulativa de nacidos vivos en un 50 % (IC del 95 %, 0,27 - 0,81, $p=0,007$)⁴⁸.

Williams RS et al (2022). Realizaron una cohorte retrospectiva donde se emplearon 15 429 ovocitos provenientes de un programa y 3 699 de bancos de óvulos

comerciales, en donde se encontró una reducción en la tasa de nacidos vivos debido al aumento de la edad de la receptora, edades 40-44 años (OR, 0,80), 45-49 años (OR, 0,77) y >49 años (OR, 0,65); además que la disminución también estaba relacionada con el aumento en el índice de masa corporal⁴⁹.

En relación a la edad, Jaswa EG et al (2020). Realizaron un estudio en donde un total de 1152 mujeres de 19 a 42 años se sometieron a 1675 ciclos de Fecundación in-vitro. Encontrándose que 225 mujeres (20%) tenían disminución de la reserva ovárica como diagnóstico de infertilidad. La edad fue mayor entre las mujeres con DOR (39,5 años frente a 37,0 años)⁵⁰. Scheffer JAB. et al (2018). También encontró que la AMH se correlacionó significativamente con la edad ($r=-0,34$ $p < 0,01$) a mayor edad menores niveles de AMH⁵¹.

En cuanto a la procedencia no obtuvimos resultados significativos, sin embargo, en diferentes etnias puede encontrarse variación en los niveles de hormona antimülleriana. En las mujeres caucásicas la relación del IMC elevado es negativa con la AMH, sin embargo, no se aplica en mujeres hispanas o afroamericanas²⁶. Asimismo, no encontramos resultados significativos en la relación del estado civil y la reserva ovárica disminuida.

Este estudio demuestra que la frecuencia de reserva ovárica disminuida en nuestra población de mujeres que acuden a un centro de reproducción asistida es bastante significativa. Por tal razón, tras haber identificado y analizado otros factores como el $IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$, podemos plantear nuevas estrategias para mejorar y garantizar mejores resultados en las técnicas de reproducción asistida. Por último, una limitación de nuestro trabajo fue la falta de datos en las historias clínicas.

V. CONCLUSIONES

1. El IMC ≥ 25 kg/m² es un factor de riesgo para reserva ovárica disminuida.
2. La prevalencia de mujeres con IMC ≥ 25 kg/m² y reserva ovárica disminuida es un 64.9%.
3. La prevalencia de mujeres con IMC < 25 kg/m² y reserva ovárica disminuida es un 45.9%.
4. La variable que estuvo asociada a la reserva ovárica disminuida fue la edad.

VI. RECOMENDACIONES

- Las pacientes que acuden a un centro de fertilización asistida deben ser informadas sobre los riesgos que conlleva el IMC ≥ 25 kg/m² en el éxito de las técnicas de reproducción asistida para conseguir un embarazo, por tal motivo deben tener un control y orientación nutricional antes de someterse a dichas intervenciones. Esta información se debe emplear para asesorar a mujeres con IMC ≥ 25 kg/m².
- Adecuado seguimiento de las pacientes y apoyo psicológico de ser necesario para el logro de resultados.
- Mejorar el reporte de los datos para futuras investigaciones.
- Producir una base datos unificada, completa y de fácil acceso.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Greene AD, Patounakis G, Segars JH. Genetic associations with diminished ovarian reserve: a systematic review of the literature. *J Assist Reprod Genet.* agosto de 2014;31(8):935-46.
2. Soderlund D. Consecuencias de la obesidad en la reproducción y en el embarazo. *Rev Esp Méd Quir.* abril de 2016;21(2):65–71.
3. Dayan N, Pilote L, Opatrny L, Daskalopoulou SS. Assisted Reproductive Therapy in Women With Higher Body Mass Index. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* junio de 2014;36(6):513-4.
4. Simões-Pereira, J., Nunes, J., Aguiar, A., Sousa, S., Rodrigues, C., Sampaio Matias, J., & Calhaz-Jorge, C. Influence of body mass index in anti-Müllerian hormone levels in 951 non-polycystic ovarian syndrome women followed at a reproductive medicine unit. *Endocrine.* febrero de 2018;61(1):144–148.
5. Alviggi C, Esteves SC, Conforti A. Ovarian reserve tests: Are they only a quantitative measure? *Fertility and Sterility.* abril de 2020;113(4):761-2.
6. Hipp HS, Kawwass JF. Discordant ovarian reserve testing: what matters most? *Fertility and Sterility.* julio de 2019;112(1):34.
7. Devine K, Mumford SL, Wu M, DeCherney AH, Hill MJ, Propst A. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertility and Sterility.* septiembre de 2015;104(3):612-619.e3.

8. Tal R, Seifer DB. Potential Mechanisms for Racial and Ethnic Differences in Antimüllerian Hormone and Ovarian Reserve. *International Journal of Endocrinology*. 2013;2013:1-7.

9. López Serna N. *Biología del desarrollo: cuaderno de trabajo*. McGraw-Hill Interamericana; 2018.

10. Chiang JL. Mitochondria in Ovarian Aging and Reproductive Longevity. *Ageing Research Reviews*. 2020;12.

11. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, et al. Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. 2017;10.

12. Kawamara K, Kelsey T, Hiraike O. Editorial: Ovarian Ageing: Pathophysiology and Recent Development of Maintaining Ovarian Reserve. *Front Endocrinol*. 23 de septiembre de 2020;11:591764.

13. Dólleman M, Verschuren WMM, Eijkemans MJC, Dollé MET, Jansen EHJM, Broekmans FJM, et al. Reproductive and Lifestyle Determinants of Anti-Müllerian Hormone in a Large Population-based Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de mayo de 2013;98(5):2106-15.

14. Bleil ME, Gregorich SE, Adler NE, Sternfeld B, Rosen MP, Cedars MI. Race/ethnic disparities in reproductive age: an examination of ovarian reserve estimates across four race/ethnic groups of healthy, regularly cycling women. *Fertility and Sterility*. enero de 2014;101(1):199-207.

15. Phillips K-A, Collins IM, Milne RL, McLachlan SA, Friedlander M, Hickey M, et al. Anti-Müllerian hormone serum concentrations of women with

germline *BRCA1* or *BRCA2* mutations. Hum Reprod. mayo de 2016;31(5):1126-32.

16. Tal R, Seifer DB. Ovarian reserve testing: a user's guide. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2017;217(2):129–140.

17. Li HWR, Lee VCY, Lau EYL, Yeung WSB, Ho PC, Ng EHY. Ovarian Response and Cumulative Live Birth Rate of Women Undergoing In-Vitro Fertilisation Who Had Discordant Anti-Müllerian Hormone and Antral Follicle Count Measurements: A Retrospective Study. PLOS ONE. 2014;9(10):5.

18. Fleming R, Seifer DB, Frattarelli JL, Ruman J. Assessing ovarian response: antral follicle count versus anti-Müllerian hormone. Reproductive BioMedicine Online. octubre de 2015;31(4):486-96.

19. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. :2.

20. van Tilborg TC, Eijkemans MJ, Laven JS, Koks CA, de Bruin JP, Scheffer GJ, et al. The OPTIMIST study: optimisation of cost effectiveness through individualised FSH stimulation dosages for IVF treatment. A randomised controlled trial. BMC Women's Health. diciembre de 2012;12(1):29.

21. Malo-Serrano Miguel, Castillo M Nancy, Pajita D Daniel. La obesidad en el mundo. An. Fac. med. [Internet]. 2017 Abr [citado 2020 sep 28] ; 78(2): 173-178. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832017000200011&lng=es.

22. Obesidad y Sobrepeso [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 [citado 28 sep 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.

23. Manrique Helard. Impacto de la obesidad en la salud reproductiva de la mujer adulta. Rev. peru. ginecol. obstet. [Internet]. 2017 Oct [citado 2020 sep 28] ; 63(4): 607-614. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322017000400014&lng=es.

24. Kriseman M, Mills C, Kovanci E, Sangi-Haghpeykar H, Gibbons W. Antimüllerian hormone levels are inversely associated with body mass index (BMI) in women with polycystic ovary syndrome. J Assist Reprod Genet. septiembre de 2015;32(9):1313-6.

25. Errázuriz J, Carrasco Á, Díaz E, Sanhueza P, González P, Donoso P. Determinación de la reserva ovárica mediante el recuento de folículos antrales en mujeres en edad reproductiva. Rev Med Chile. junio de 2017;145(1):741–746.

26. Moy V, Jindal S, Lieman H, Buyuk E. Obesity adversely affects serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in Caucasian women. J Assist Reprod Genet. 2015;7.

27. Simões-Pereira J, Nunes J, Aguiar A, Sousa S, Rodrigues C, et al. Influence of BMI on AMH levels in non-PCOS women. Endocrine Abstracts [Internet]. 2017 [citado 28 septiembre 2020];49:GP133. Disponible en: <https://www.endocrine-abstracts.org/ea/0049/ea0049GP133>

28. Nazanin M, Sakineh S-B, Fahimeh RT, Parvin M, Fereidoun A. Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis. Menopause. 2018;25(9):1046–1055.

29. Gorkem U, Kucukler F, Togrul C, Gulen Ş. Obesity Does not Compromise Ovarian Reserve Markers in Infertile Women. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* enero de 2019;79(01):79-85.

30. Vitek W, Sun F, Baker VL, Styer AK, Christianson MS, et al. Lower antimüllerian hormone is associated with lower oocyte yield but not live-birth rate among women with obesity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2020;222(4):363.e1–363.e7.

31. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: *Diccionario de la lengua española*, 23.^a ed., [versión 23.3 en línea]. [internet] [citado 28 septiembre 2020]. Disponible en: <https://dle.rae.es>

32. Cortiñas S. Paula. Etica y donación del gameto femenino. *INCI* [Internet]. 2001 Sep [citado 2021 Dic 20] ; 26(9): 404-411. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-18442001000900007&lng=es.

33. RAE. Definición de estado civil - Diccionario panhispánico del español jurídico - RAE [Internet]. Diccionario panhispánico del español jurídico - Real Academia Española. [citado 18 de junio de 2021]. Disponible en: <https://dpej.rae.es/lema/estado-civil>

34. López M, Campos J, Recio Y, Quiroz G, Sánchez C, et al. Número óptimo de ovocitos: modelo de predicción para fertilización in vitro. *Ginecol Obstet Mex.* noviembre de 2017;85(11):735–747.

35. Rojas C.I.R. Elementos para el Diseño de Técnicas de Investigación: Una Propuesta de Definiciones y Procedimientos en la Investigación Científica, Universidad Autónoma del Estado de México Toluca, México.vol. 12, núm. 24, julio-diciembre, 2011, pp. 277-297.

36. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 2011.

37. Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Perú :20 de julio de 2012.

38. Manrique Helard. Impacto de la obesidad en la salud reproductiva de la mujer adulta. Rev. peru. ginecol. obstet. [Internet]. 2017 Oct [citado 2022 Abr 11] ; 63(4): 607-614. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322017000400014&lng=es.

39. González Rodríguez Liliana Guadalupe, López Sobaler Ana M., Perea Sánchez José Miguel, Ortega Rosa M.. Nutrición y fertilidad. Nutr. Hosp. [Internet]. 2018 [citado 2022 Abr 11] ; 35(spe6): 7-10. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018001200003&lng=es. Epub 06-Jul-2020. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.2279>.

40. Chiofalo F, Ciuoli C, Formichi C, et al. Bariatric Surgery Reduces Serum Anti-mullerian Hormone Levels in Obese Women With and Without Polycystic Ovarian Syndrome. *Obes Surg*. 2017;27(7):1750-1754. doi:10.1007/s11695-016-2528-y

41. Olszanecka-Glinianowicz M, Madej P, Owczarek A, Chudek J, Skałba P. Circulating anti-Müllerian hormone levels in relation to nutritional status and

selected adipokines levels in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83(1):98-104. doi:10.1111/cen.12687

42. Moslehi N, Shab-Bidar S, Ramezani Tehrani F, Mirmiran P, Azizi F. Is ovarian reserve associated with body mass index and obesity in reproductive aged women? A meta-analysis. *Menopause*. 2018;25(9):1046-1055. doi:10.1097/GME.0000000000001116

43. Pasternak, M. et al. The relationship between body mass index and anti-mullerian hormone levels in reproductive-age women; is there a negative correlation? *Fertility and Sterility*,2018;109(3):42 – 43. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.02.083

44. Albu D, Albu A. The relationship between anti-Müllerian hormone serum level and body mass index in a large cohort of infertile patients. *Endocrine*. 2019;63(1):157-163. doi:10.1007/s12020-018-1756-4

45. Oldfield AL, Kazemi M, Lujan ME. Impact of Obesity on Anti-Mullerian Hormone (AMH) Levels in Women of Reproductive Age. *J Clin Med*. 2021;10(14):3192. Published 2021 Jul 20. doi:10.3390/jcm10143192

46. Borini A, Suriano R, Barberi M, Dal Prato L, Bulletti C. Oocyte donation programs: strategy for improving results. *Ann N Y Acad Sci*. 2011;1221:27-31. doi:10.1111/j.1749-6632.2010.05934.x

47. Jirge PR. Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(2):63-69. doi:10.4103/0974-1208.183514

48. Malhotra N, Gupta M, Yadav A, et al. Multivariate analysis of oocyte donor and recipient factors affecting cumulative live birth rate in oocyte donor IVF

(OD-IVF) cycles. *JBRA Assist Reprod.* 2021;25(4):549-556. Published 2021 Oct 4. doi:10.5935/1518-0557.20210027

49. Williams RS, Ellis DD, Wilkinson EA, Kramer JM, Datta S, Guzick DS. Factors affecting live birth rates in donor oocytes from commercial egg banks vs. program egg donors: an analysis of 40,485 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology registry in 2016-2018. *Fertil Steril.* 2022;117(2):339-348. doi:10.1016/j.fertnstert.2021.10.006

50. Jaswa EG, McCulloch CE, Simbulan R, Cedars MI, Rosen MP. Diminished ovarian reserve is associated with reduced euploid rates via preimplantation genetic testing for aneuploidy independently from age: evidence for concomitant reduction in oocyte quality with quantity. *Fertil Steril.* 2021;115(4):966-973. doi:10.1016/j.fertnstert.2020.10.051

51. Scheffer JAB, Scheffer B, Scheffer R, Florencio F, Grynberg M, Lozano DM. Are age and anti-Müllerian hormone good predictors of ovarian reserve and response in women undergoing IVF?. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22(3):215-220. Published 2018 Sep 1. doi:10.5935/1518-0557.20180043

ANEXOS

ANEXO 01: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS - ÍNDICE DE MASA CORPORAL COMO FACTOR DE RIESGO PARA RESERVA OVÁRICA DISMINUIDA EN MUJERES QUE ACUDEN A UN CENTRO DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA.

1. Nro. Historia: _____ 2. Edad(años): _____
3. Peso(kg): _____ 4. Altura(m): _____ 5. IMC: _____
6. Nivel de AMH: _____ ng/ml 7. AFC: _____
8. Ovocitos donados: _____ 9. Procedencia: _____ 10. E.Civil: _____

VARIABLE EXPOSICIÓN

PESO NORMAL: SI () NO ()

SOBREPESO: SI () NO ()

OBESIDAD: SI () NO ()

VARIABLE RESULTADO

RESERVA OVÁRICA DISM: SI () NO ()

(AFC <5, AMH <1.2 ng / mL)

