



**Programa de Doctorado Interuniversitario en
Ciencias de la Salud**

TESIS DOCTORAL

**INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LAS TÉCNICAS DE
REPRODUCCIÓN ASISTIDA**

Influence of Obesity on Assisted Reproduction Techniques

Doctoranda: D^a María Viera Molina

Directora: Dra. María Dolores Guerra Martín

Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología

Universidad de Sevilla

Sevilla, 2021

ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
1. INTRODUCCIÓN.....	7
2.3 Técnicas de Reproducción Asistida	10
2.3.1 Inseminación artificial.....	18
2.3.2 Fecundación in vitro.	18
2.3.3 Transferencia de embriones.	20
2.3.4 Transferencia intratubárica de gametos y Transferencia intratubárica de cigotos....	20
2.3.5 Criopreservación de embriones y óvulos.....	20
2.3.6 Criopreservación espermática.....	21
2.3.7 Criopreservación de tejido ovárico.....	22
2.3.8 TRA con donación de ovocitos o embriones.....	23
2.3.9 Gestación subrogada.	24
2.4 Farmacología en Reproducción asistida	24
2.4.1 Fármacos habituales en reproducción asistida (RA).....	24
2.4.1.1 Anticonceptivos orales, transdérmicos y vaginales.	24
2.4.1.2 Hormona foliculoestimulante (FSH).....	25
2.4.1.3 Gorifolitropina alfa.....	26
2.4.1.4 Gonadotrofina humana de la menopausia (HMG).	26
2.4.1.5 Citrato de Clomifeno.	26
2.4.1.6 Letrozol.....	27
2.4.1.7 Gonadotrofina Coriónica Humana (HCG).....	27
2.4.1.8 Progesterona.	28
2.4.1.9 Agonista de Gonadotrofinas (GnRHa).....	28
2.4.1.10 Antagonista de la Gonadotrofinas (GnRH).....	29
2.4.1.11 Estradiol.....	29
2.5 Tabaco y Alcohol	30
2.5.1 Tabaco, alcohol y reproducción asistida.	33
2.6 Obesidad.....	35
2.6.1 Prevalencia y Clasificación.	35
2.6.2. Obesidad y técnicas de reproducción asistida.	39
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	43

3.1. Objetivo general.....	43
3.2. Objetivos específicos	43
4. MATERIAL Y MÉTODO	45
4.1. Diseño y población	45
4.2. Criterios de inclusión y de exclusión	45
4.3. Contextualización del estudio.....	45
4.4. Procedimiento y aspectos éticos.....	46
4.5. Recogida de datos	47
4.5.1. Variables Sociodemográficas y antropométricas.	47
4.5.2. Variables clínicas.	48
4.5.3 Variables sobre pruebas complementarias y de laboratorio.	48
4.6. Análisis estadístico	48
5. RESULTADOS.....	50
5.1. Caracterización de la muestra.....	50
5.2. Relación consumo de tabaco y otras variables.....	50
5.3. Consumo de tabaco y la edad	51
5.4. Consumo de alcohol y otras variables.....	51
5.5. Consumo de alcohol y edad.....	51
5.6. Resultados de FIV e IMC	51
5.7. Enfermedades actuales y otras variables	52
5.8. Enfermedades actuales y resultados tras FIV	52
6. DISCUSIÓN	53
6.1. Características de las mujeres de la muestra.....	53
6.2. Consumo de alcohol, tabaco y otras variables (tabaco, IMC, edad y resultados de tratamiento)	55
6.3. Resultados obtenidos en mujeres tras TRA e IMC.	56
6.4. Enfermedades actuales en mujeres que se someten a TRA y otras variables como IMC, edad y resultado de tratamiento.	56
6.5. Limitaciones	58
7. CONCLUSION	60
8. BIBLIOGRAFÍA	61
9. ANEXOS	79

RESUMEN

Se ha analizado la relación entre la obesidad y los resultados de las técnicas de reproducción asistida. Se ha caracterizado la muestra según datos de filiación e inicio del tratamiento, datos antropométricos, consumo de alcohol y tabaco, antecedentes personales, enfermedades actuales, esterilidad primaria, esterilidad secundaria, así como los parámetros referentes a los resultados tras tratamiento de reproducción asistida. Se llevó a cabo un diseño no experimental, transversal, descriptivo y correlacional, mediante un análisis de datos secundarios del centro Ginemed Sevilla. Se analizaron las historias clínicas de mujeres sometidas a la TRA de FIV, del periodo incluido entre el 01 de Enero de 2015 y el 11 de Febrero de 2019. La población de estudio estuvo conformada por 5.651 historias clínicas. El análisis estadístico se realizó mediante el software SPSS-V25. Se ha observado que mayoritariamente las mujeres que se sometieron a tratamiento de reproducción asistida no tenían ninguna enfermedad de interés y no tenían hábitos tóxicos como alcohol o tabaco. En general las mujeres se encontraban en el grupo de normopeso sin encontrar diferencias significativas entre la variable IMC y resultados TRA. Las enfermedades más prevalentes fueron las endocrinológicas (7,30%) y las ginecológicas (6,10%).

Palabras clave: Técnicas Reproductivas Asistidas; Ensayo Clínico; Resultado del Tratamiento; Sobrepeso Obesidad; IMC.

Este documento utiliza lenguaje no sexista. Las referencias a personas o colectivos citados en los textos en género masculino, por economía del lenguaje, debe entenderse como un género gramatical no marcado. Cuando proceda, será igualmente válida la mención en género femenino (Guerra, Peña & Viveros, 2010).
--

ABSTRACT

The relation between obesity and the results of the ART has been analysed. The data gathered was affiliation details, treatment beginning date, anthropometrics, alcohol and tobacco consumption, personal background, current diseases, primary and secondary sterility and parameters related to ART treatment results. A non-experimental, transversal, descriptive and correlational design was performed, through an analysis of secondary data of Ginemed Sevilla center. Medical histories of women treated with in vitro fertilisation ART between 01 January of 2015 and 11 February of 2018 were analysed. 5.651 histories were considered, and 3.273 were selected after apply the inclusion criteria. The statistical analysis was performed with the software SPSS-V25. It has been observed that women who have been treated with in vitro fertilization ART had no significant medical history and they did not consume alcohol or tobacco. The average weight was normal in women who have been treated with ART. No significant differences were found on BMI in relation to ART. The most prevalent diseases were endocrine disease (7.30%) and gynaecological disease (6.10%).

Key words: Assisted Reproduction Techniques; Clinical Trial; Procedure Result; Obesity; Overweight; BMI.

1. INTRODUCCIÓN

En general, la obesidad en relación con la morbilidad reproductiva está asociada al incremento del Índice de Masa Corporal (IMC) Un aumento del IMC por encima de 25kg/m^2 se asocia con un aumento de los trastornos reproductivos, además de las comorbilidades asociadas como riesgo de enfermedades crónicas como diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, enfermedades gastrointestinales y cáncer (Brewer & Balen, 2010).

A medida que el IMC va incrementándose este riesgo se hace aún más evidente. Estas asociaciones pueden existir en mujeres obesas en edades reproductivas, aunque la mayoría de estas mujeres al estar en edad reproductiva desarrollan signos de una pobre función reproductiva, que incluyen trastornos en la ovulación, disminución de la tasa de concepción, aumento de la tasa de aborto, trastornos en el embarazo y en el parto (Brewer, & Balen, 2010; Linné, 2004).

El mecanismo por el cual se cree que la obesidad afecta a la función reproductiva femenina es complejo. La adiposidad aumenta la función de aromatización periférica de los andrógenos a estrógenos, con una disminución simultánea en la síntesis hepática de la globulina transportadora de esteroides sexuales, aumentando los niveles de estrógenos y testosterona libre. Asimismo, la obesidad se asocia a un aumento de los niveles de insulina que estimula la producción de andrógenos en el estroma ovárico (Levens & Skarulis, 2008).

En relación con la efectividad de los tratamientos de reproducción asistida, la obesidad se relaciona con un fracaso en los tratamientos por diversos motivos. Estudios retrospectivos relacionan largos periodos de estimulación ovárica, y aumento de dosis de gonadotropinas para inducir la ovulación o estimular los ovarios, ya que la obesidad afecta a la capacidad de respuesta ovárica. Además, la cantidad de ovocitos obtenido en

este tipo de tratamiento es inferior y de menor calidad, que en mujeres con peso normal, pudiéndose relacionar dichos efectos con la alteración del ambiente endocrino y metabólico (Dechaud, Anahory, Reyftmann, Loup, Hamamah & Hedon, 2006; Ozekinci, Seven, Olgan, Sakinci, Keskin, Akar, Ceyhan & Ergun, 2015).

Distintos estudios han documentado un alto riesgo de cancelaciones de ciclos en mujeres con un $IMC > 40\text{kg/m}^2$ en comparación con mujeres en normal peso (Dokra, Baredziak, Blaine, Syrop, VanVoorhis & Sparks, 2006).

Otra alteración de la obesidad con respecto a la efectividad de las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA), es la alteración de la receptividad del útero debido a que la función endometrial está afectada. Esta alteración influye además a las mujeres receptoras de ovocitos donados, donde la variable del efecto potencial de una edad materna más elevada y una calidad inferior de los embriones ha sido eliminado. Diversos estudios han demostrado incluso en este tipo de técnica, una reducción de las tasas de implantación y embarazo, además de mayores tasas de aborto (Bellver, Ossal, Bosch, Zuniga & Corona 2003; Luke, Brown, Stern, Missmer, Fujimoto & Leach, 2011).

Con respecto a factores embrionarios se ha demostrado que el ovocito y embrión se ven afectados negativamente por el sobrepeso materno y la obesidad. Los ovocitos procedentes de mujeres con sobrepeso y obesas han demostrado ser de menor tamaño que los procedente de mujeres de peso normal. Además, alcanzan la etapa de mórula post-fecundación más rápido, y como blastocistos muestran un consumo reducido de glucosa y niveles elevados de triglicéridos endógenos (Leary, Leese & Sturmeay, 2015).

La tasa de obesidad en el sexo masculino, también ha ido incrementado en los últimos años de forma paralela a tasas crecientes de mala calidad espermática e infertilidad masculina. La tasa de infertilidad equivalente al sexo masculino contribuye

de un cuarenta y cinco a un cincuenta por ciento de las parejas infértiles (Lamb, & Lipshultz, 2000; Rowe, 2000).

La obesidad en el hombre, también está relacionada con la capacidad reproductiva. Los hombres obesos tienen un mayor riesgo de desarrollar hipogonadismo, alteración de la espermatogénesis y disfunción eréctil. La obesidad parece afectar a los parámetros seminales. Estudios observacionales muestran que el sobrepeso (IMC > 25 kg / m²) y obesos (IMC > 30 kg / m²) hombres tienen un mayor riesgo de oligozoospermia (Dandona & Dhindsa, 2011; Kort, Massey, Elsner, Mitchell-Leef, Shapiro & Witt, 2006)

Aunque, la contribución masculina al éxito de las TRA se ha minimizado históricamente, los espermatozoides tienen un efecto significativo. La obesidad masculina, similar a la obesidad femenina, está relacionada con la clínica del embarazo, aborto espontáneo y tasas de nacidos vivos (Lewis & Kumar, 2015; Provost, Acharya, Acharya, Yeh, Steward & Eaton, 2016)

Estudios como el desarrollado por Campbell et al. (2015), han demostrado que los hombres obesos que se someten a TRA tienen un tasa significativamente más baja que hombres con un peso normal. Sin embargo estudios realizados por otros autores como Thomsen et al. (2014) demostraron no haber disminuciones en la calidad del semen o el resultado de las técnicas de fecundación in vitro en hombres obesos sometidos a TRA (Campbell , Lan, Owens & Bakos, 2015; Thomsen, Humaidan, Bungum & Bungum, 2014). No obstante, todavía queda mucho por desarrollar sobre el impacto de la obesidad masculina en los resultados de las TRA (Craig , Jenkins , Carrell & Hotaling, 2017).

2.3 Técnicas de Reproducción Asistida

En la actualidad, existe un alto número de personas afectadas por infertilidad, incapacidad de finalizar una gestación con el nacimiento de un niño sano, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que hay 187 millones de parejas afectadas de infertilidad en el mundo, de las cuales, aproximadamente un 10% unos 18 millones padecen esterilidad de origen primario, es decir, imposibilidad de conseguir embarazo sin tratamiento, y alrededor del 90%, unos 169 millones son de origen secundario, o sea, tras haber conseguido una gestación sin tratamiento, aparece la incapacidad de concebir un embarazo sin tratamiento en un transcurso de tiempo superior a doce meses en el caso de mujeres hasta 35 años y de seis meses en el caso de mujeres igual o mayor a 35 años (Damario, 2014; Maya, Seth, Ties, Sheryl & Gretchen 2012; Viera-Molina & Guerra-Martin, 2018).

Entre un 0,2% y un 4,3% de los nacimientos que se producen a nivel mundial, ocurren a través de las TRA, lo cual está relacionado con la edad promedio actual en la que las mujeres desean quedarse embarazada, y por una serie de factores que se pueden clasificar en; masculinos, femeninos o mixtos, estos factores además pueden verse influenciados por algunos componentes como son los psicológicos o educativos (Bonfill & Urrutia 2015; Brugo, Chilik & Kopelman 2003; Matorras, 2011; Viera-Molina & Guerra-Martin, 2018).

Según Matorras et al. (2011) la solución encontrada a los problemas de infertilidad originó una verdadera revolución con el uso de las TRA a finales de los años 70 del siglo XX. Desde el nacimiento del primer bebe a través de TRA llevada a cabo por Patrick Steptoe y Roberts Edwards en el año 1978, estas han ido mejorando. Sin embargo, los éxitos de embarazos a términos, entiéndase este, como aquel que tiene una duración entre 39 semanas y 0 días a 40 semanas y 6 días, se han modificado poco y

siguen apareciendo una serie de complicaciones perinatales en relación con el uso de esta técnica, como son los embarazos y/o nacimientos múltiples, el parto prematuro, la hiperestimulación ovárica, el bajo peso al nacer y el probable aumento de defectos congénitos ((Whiteand Gynecologists 2014; Matorras et al., 2011).

El estudio de la pareja infértil deberá llevarse a cabo, si tras un periodo entre seis y doce meses manteniendo relaciones sexuales no protegidas, no se consigue el embarazo. Sin embargo, el estudio puede ser iniciado con anterioridad en mujeres con ciclos menstruales irregulares o factores de riesgo conocidos para la infertilidad, como la endometriosis, antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica, o malformaciones del tracto reproductivo. Es importante tener en cuenta que la pareja puede tener múltiples factores que contribuyen a la infertilidad; por lo tanto, es necesario una evaluación de ambos miembros de la pareja (Matorras & Hernández, 2007).

A través de la anamnesis y de la exploración física podemos sugerir la causa de la infertilidad y enfocar la evaluación diagnóstica. Algunos aspectos a valorar en la anamnesis son; la edad, duración de la infertilidad, antecedentes personales y familiares, características del ciclo menstrual, antecedentes médicos, quirúrgicos y ginecológicos, (en busca de condiciones, procedimientos o medicamentos potencialmente asociados con la infertilidad) historia sexual, estilo de vida, incluyendo en este último apartado la ocupación, el ejercicio, el estrés, hábitos alimentarios y de ejercicios físico, consumo de alcohol y tabaco ya puede estar en relación con la fertilidad. Con respecto a la exploración física, los datos a tener en cuenta son; desarrollo incompleto de las características sexuales secundarias, ya que podrían estar relacionado con un hipogonadismo hipogonadotrópico, sintomatología relacionada con el síndrome de Turner, signos y síntomas relacionados con endocrinopatía o anomalías cervicales y o

vaginales entre otros (Kouhung & Hornstein, 2016; Viera-Molina & Guerra-Martin, 2018).

El conjunto de técnicas que en la actualidad poseen un papel relevante para la evaluación diagnóstica inicial relacionadas con la infertilidad son: estudio hormonal de la función ovárica (incluyéndose en él, diferentes determinaciones como; hormona foliculoestimulante (FSH) o estradiol (E2) en tercer día del ciclo, o la hormona antimulleriana (HAM), en la primera mitad del ciclo menstrual o el recuento de los folículos antrales) estudio de prolactinemia, Histerosalpingografía (estudio radiológico para comprobar la permeabilidad tubárica) (Anexo 1), despistaje de enfermedades infecciosas y seminograma junto a pruebas genéticas y endocrinas para detectar infertilidad por factor masculino (Kouhung & Hornstein, 2016; Matorras & Hernández, 2007).

El origen de la infertilidad puede ser debida a diferentes factores, encontrándose casi en un 30% de los casos dos o más causas, siendo en los países industrializados las más comunes, debidas a factores masculino, femeninos, mixtos (combinación de varios factores) o de origen desconocido (Sociedad Española de Fertilidad, 2011). Los factores masculinos los podemos clasificar en cuatro áreas principales. A continuación se detallan los porcentajes de los mismos:

- Enfermedad pituitaria hipotalámica (hipogonadismo secundario): Disminución de la función testicular con una baja producción de testosterona e infertilidad. Al ser secundario existe un fallo en el eje hipotálamo-hipófisis. Entre 1-2%.
- Hipogonadismo primario: Disminución de la función testicular con una baja producción de testosterona e infertilidad. Al definirse como primario es un problema intrínseco de los testículos. Entre 10-15%.

- Defectos post-testiculares (trastornos de transporte de los espermatozoides): Entre 10-20%.
- Disfunción del túbulo seminífero: Entre 60-80%. Esta disfunción puede dar lugar a alteraciones en los espermatozoides dando lugar alteraciones de la calidad seminal. Que se puede clasificar en 3 tipos aunque puede presentarse de forma conjunta:
- Oligozoospermia: Disminución del número de espermatozoides en el semen. Es una de las alteraciones que más afecta a la fertilidad del hombre, siendo uno de los problemas de fertilidad más frecuente. La OMS en el año 2010 indico que la concentración mínima de espermatozoides en semen ha de ser de quince millones por mililitro.
- Astenozoospermia: Puede ser de origen epididimario (por alteración química, inmunológica, infecciosa o genética) o testicular y hace referencia a la disminución de la movilidad de los espermatozoides. La OMS indica que el porcentaje de espermatozoides progresivos ha de ser al menos del 32%.
- Teratozoospermia: Hace referencia al incremento del porcentaje de espermatozoides con alteración de la morfología, puede ser de origen genético o testicular.
- Trastornos ovulatorios en un 25%. La ovulación ausente (anovulación) o la ovulación infrecuente (oligoanovulación) pueden ser causas de infertilidad ya que hay poca probabilidad de que un ovocito pueda ser fecundado. La edad es uno de los factores más importante que pueden afectar a la fertilidad debido probablemente a una disminución en la cantidad y calidad de ovocitos y por lo tanto a una disminución de la capacidad de fecundación.
- Endometriosis: Enfermedad que afecta a las mujeres debido a que glándulas endometriales y estroma crecer fuera de la cavidad uterina. La zona más afectada es la pelvis, pero pueden ocurrir en múltiples sitios, como intestino, diafragma y cavidad pleural. El tejido endometrial ectópico y la inflamación resultante pueden provocar

dismenorrea, dispareunia, dolor crónico, infertilidad e incluso pueden interferir con el transporte tubárico (15%) (Anexo 2).

- Adherencias o anomalías pélvicas y obstrucciones tubáricas: Impiden el transporte normal de ovocitos espermatozoides por la trompa de Falopio. La enfermedad pélvica inflamatoria es la causa principal que suele estar causada por patógenos como la gonorrea o la chlamydia o incluso por infecciones sistémicas como es la tuberculosis. Cirugías previas, infecciones de órganos próximos o incluso la obstrucción tubárica tanto proximal como distal también pueden afectar el transporte tubárico. Además las mujeres que padecen obstrucción tubárica distal pueden desarrollar hidrosalpinx impidiendo la migración de los espermatozoides hacia el ovulo, así como la implantación del embrión (23%) (Anexo 3).
- Otras anormalidades tubáricas como malformaciones congénitas patología de cilios inmóviles o ligaduras de trompas (11%).
- Hiperprolactinemia: Exceso de la hormona prolactina que puede dar lugar al alteraciones del ciclo menstrual y anovulación. Un 7% (Organización Mundial de la Salud, 2010; Kouhung et al., 2016; Sociedad Española de Fertilidad 2011).

Otro factor a destacar en la infertilidad, tanto masculina como femenina, es la edad. El envejecimiento se considera un proceso natural que comprende una serie de modificaciones tanto fisiológicas, como morfológicas de órganos y sistemas. Se estima que produce una disminución significativa de la probabilidad de embarazo y de la calidad espermática (Bonfill & Urrutia 2015; Brugo, Chilik & Kopelman 2003; Matorras et al., 2011).

En la actualidad, muchas de las parejas infértiles no reciben tratamiento. Se estima que solo un 56% de las parejas que sufren infertilidad buscan ayuda, y solo un 22% de estas parejas reciben asistencia médica debido a factores como déficit de

conocimiento sobre infertilidad, acceso limitado, coste del tratamiento o barreras tanto sociales como personales (Matorras et al., 2011).

En este sentido, la Reproducción Asistida (RA) es un conjunto de técnicas y procedimientos las cuales han sido denominadas de forma diferente según el momento y el lugar y cuyo objetivo es ayudar a las personas con dificultades en la reproducción natural a procrear (Bonfill & Urrutia, 2015). En el año 2010 la OMS publicó una clasificación que englobaba por un lado, a los procedimientos y las TRA (Organización Mundial de la Salud, 2010).

En Europa las TRA crecen entre un 5 y 10% por año y se prevé que el 3% de los recién nacidos sean fruto de este tipo de técnica. Según el registro de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) (2013) el procedimiento más frecuentemente realizado es el de FIV/ICSI en un 48,9% de los casos. En los últimos años se ha observado un aumento de la demanda de los servicios asistenciales relacionados con la RA siendo los factores principales de este aumento, los siguientes: 1. Mejora de la accesibilidad y de la eficacia de estos servicios. 2. Cambio de perspectiva en esta temática en la sociedad actual. 3. Aumento de parejas homosexuales y el afrontamiento de la maternidad de forma individual 4. Cambios demográficos de la población, como la edad promedio actual en la que las mujeres desean quedarse embarazada (Asociación Pro Derechos Civiles, Económicos y Sociales, 2015; Sociedad Española de Fertilidad, 2011).

La decisión de tener descendencia y lograr un embarazo es un proceso complejo, en los que van a intervenir diferentes aspectos psicológicos, sociales, económicos, religiosos e incluso legales. Las mujeres que se tienen que enfrentar a procesos de RA tienen diversos problemas relacionados con el tiempo de espera, con la incertidumbre, el estrés y con otras situaciones que les pueden afectar negativamente a la hora de

quedarse embarazadas (Lequerica & Llana, 2013; Moreno, Antequera, Jerano & Gómez, 2009).

Las mujeres que comienzan un TRA atraviesan un proceso largo y complejo antes de conseguir la gestación, pudiéndose desencadenar alteraciones emocionales como la ansiedad y la depresión (Moreno et al., 2009). El modo de hacer frente a esta situación y el duelo que sufren son muy personales y van a depender de distintos aspectos como la propia personalidad de la mujer, el apoyo social que esta percibe y sus estrategias de afrontamiento. La predisposición de la persona a sufrir ansiedad o a los síntomas depresivos que pueden desencadenarse ante el tratamiento, son las que van a determinar la aparición de este tipo de alteraciones así como su intensidad (Cortines & Jiménez, 2015; Lequerica & Llana, 2013).

Existe un gran porcentaje de parejas infértiles, que consideran la infertilidad y su tratamiento como una de las experiencias más estresantes y dolorosas de su vida. Se estima que entre el 60-67% de las mujeres remitidas a servicios de infertilidad presentan problemas de ansiedad y alguna comorbilidad psiquiátrica (Regueiro & Valero, 2011). Asimismo, dichos problemas aumentan cuanto mayor es el número de ciclos de tratamiento de infertilidad, especialmente en momentos clave de las TRA, como la extracción de óvulos y la transferencia de embriones (Arranz, Ruiz, Aguirre, Gaviño & Moreno, 2009).

La imposibilidad de tener descendencia provoca frustración por el incumplimiento del deseo y de las expectativas de la paternidad, además, de un desafío al proyecto de vida diseñado (Cortines & Jiménez, 2015). Los tratamientos de RA por tanto, afectan a la salud psicológica de las mujeres, de ahí la importancia del apoyo psicológico, siendo recomendable que todas las unidades de reproducción asistida cuenten con servicios de atención psicológica (Moreno et al., 2009).

El apoyo social es otro aspecto a destacar en las mujeres que se someten a TRA, siendo este un elemento esencial entre los propios miembros de la pareja en el proceso de adaptación y afrontamiento de la infertilidad. Igualmente se ha de destacar la existencia de una adecuada red social y fundamentalmente el apoyo social percibido durante todo el proceso de tratamiento (Jenaro, Moreno-Rosset, Antequera & Flores, 2008).

Según Matorras et al. (2011) ocho de cada diez parejas que buscan asistencia en relación con la infertilidad no inician el tratamiento o terminan abandonándolo debido a estrés emocional que les produce y al coste elevado del tratamiento. Por lo que, es esencial que las mujeres y sus parejas reciban información detallada, objetiva y basada en la evidencia científica (Matorras et al., 2011).

En los problemas de infertilidad los profesionales sanitarios son figuras de gran relevancia, puesto que están presentes en las distintas etapas del tratamiento pudiendo ofrecer cuidados de forma personal o mediante vía telemática. Siendo importante unificar criterios sobre las funciones de cada uno de los miembros del equipo para así, asegurar unos cuidados de calidad (García & Velázquez, 2015).

Es muy importante conseguir una adecuada adherencia terapéutica que genere a las mujeres una disminución de los factores estresantes y una mejora en el bienestar emocional, para así poder conseguir un embarazo con éxito a través de una asistencia integral y personalizada (Hernández & Villulas, 2015).

Según la OMS las TRA son todos aquellos tratamientos y procedimientos que contienen la manipulación de ovocitos y/o espermatozoides o embriones humanos para la consecución de un embarazo. En ello se incluye la inseminación artificial, la fecundación in vitro, la transferencia de embriones, la transferencia intratubárica de gametos, la transferencia intratubárica de cigotos, la criopreservación de ovocitos y

embriones, la criopreservación espermática, la criopreservación de tejido ovárico la donación de ovocitos y embriones, y el útero subrogado (Organización Mundial de la Salud, 2010).

2.3.1 Inseminación artificial.

La inseminación artificial (IA) es la menos invasiva de las TRA , y básicamente consiste en introducir los espermatozoides en la cavidad uterina, usando los instrumentos necesarios para ello. Para usar este tipo de técnica es necesario que la mujer sea capaz de ovular ya sea de forma natural, o mediante la administración de fármacos. La administración de fármacos se lleva a cabo bien para tratar distintos defectos del ciclo espontáneo, o bien para aumentar el número de óvulos disponibles que puedan resultar fecundados. Para poder llevar a cabo un control de la estimulación se realizan ecografías periódicas acompañadas de determinaciones de muestras sanguíneas. Posteriormente se administra fármacos con el fin de inducir la ovulación, y en los días siguientes se realiza la inseminación con una muestra seminal la cual ha sido previamente tratada por laboratorio. La probabilidad media de gestación mediante un ciclo de tratamiento de IA es de un 10-15%, pero si no se consigue la gestación, lo ideal es repetir el tratamiento entre cuatro y seis ciclos consecutivos. La mayor parte de las gestaciones se obtienen en los tres primeros ciclos del tratamiento (Sociedad Española de Fertilidad, 2011) (Anexo 4)

2.3.2 Fecundación in vitro.

La fecundación in vitro (FIV) es usada para el tratamiento de la fertilidad desde 1978, esta técnica apareció para el tratamiento de la infertilidad de origen tubárico pero en la actualidad es la técnica que más se utiliza en RA incluyendo otros motivos de infertilidad. Consiste en una serie de pasos sistematizados, se inicia con la estimulación ovárica bajo control con gonadotrofinas exógenas, cuya labor son: Frenar la producción

de las propias hormonas y estimular la ovulación (Anexo 5). Una vez que se ha conseguido una serie de condiciones ováricas se continua con la obtención de ovocitos procedentes de los ovarios mediante la realización de la aspiración folicular, se lleva a cabo mediante un sistema de aspiración y se realiza por vía intravaginal (Anexo 6). Posteriormente se realiza la fecundación en el laboratorio ya sea mediante in vitro, en esta, se pone en contacto el ovocito de la mujer con el espermatozoide del varón, unos 60% de los ovocitos obtenidos fertilizan, es decir dan lugar a un embrión, y en un porcentaje de un 5 % no se consigue fertilizar ningún ovocito por diferentes causas como; semen de mala calidad, ovocitos que no cumplen criterios de calidad, problemas técnicos, por azar o causas desconocidas (Anexo 7). O mediante inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) en esta técnica se inyecta el espermatozoide dentro del ovulo para obtener la fertilización (Anexo 8), consiguiendo de esta manera fertilizar la misma cantidad de óvulos con semen patológicos que con sémenes dentro de la normalidad y finalmente la transferencia transcervical de los embriones al útero (Aibar & Martinez 2011; Sociedad Española de Fertilidad, 2011; Matorras, 2013).

En la FIV se lleva a cabo la estimulación de la ovulación y se pretende obtener de diez a más ovocitos, por lo que la probabilidad de embarazo aumenta de forma considerable con respecto a una ciclo no estimulado en la que únicamente se obtiene un ovulo (Sociedad Española de Fertilidad, 2011). Algunas de las indicaciones por las que se recomienda una FIV son: el fracaso de un tratamiento de IA, en caso de factor tuboperitoneal, o por factor masculino severo entre otros (Servicio Andaluz de Salud, 2015).

2.3.3 Transferencia de embriones.

Una vez realizada la FIV se procede a la Transferencia de Embriones (TE) al útero que se suele realizar dos, tres, cuatro o cinco días después de la aspiración folicular. Es uno de las etapas más controvertidas y sensibles en la FIV. El uso durante la TE de una guía ecográfica aumenta significativamente la tasa de embarazo (Servicio Andaluz de Salud, 2015) (Anexo 9).

2.3.4 Transferencia intratubárica de gametos y Transferencia intratubárica de cigotos.

Son técnicas que se llevan a cabo en mujeres que tienen al menos una de sus trompas de Falopio sana, actualmente estas técnicas son reemplazadas por las técnicas de FIV. La OMS define las técnicas de transferencia intratubárica de gametos como un procedimiento donde los gametos de ambos progenitores son transferidos directamente hacia la trompa de Falopio. En cambio la transferencia intratubárica de cigotos es definida según la OMS como el procedimiento mediante el cual uno o más cigotos se transfieren directamente a la trompa de Falopio. Entendiéndose como cigoto a la célula resultante de la unión de las células sexuales masculinas y femeninas y a partir de la cual se desarrolla el embrión de un ser vivo (Bonfill & Urrutia, 2015; Organización Mundial de la Salud, 2010).

2.3.5 Criopreservación de embriones y óvulos.

El objetivo es vitrificar y posteriormente almacenar los embriones o los óvulos. La criopreservación se lleva a cabo a (-196°C). Esta técnica se inició en los años 50 siendo las primeras células congeladas los espermatozoides. Mediante esta técnica se permite limitar el número de embriones a transferir sin perjudicar las tasas acumulativas de embarazo, realizándose así transferencia de embriones frescos, así como transferencias de embriones crioconservados y desvitrificados, es decir se permite la

transferencia de embriones en un momento distinto al que se produjeron los embriones. Este procedimiento se lleva a cabo en parejas que llevan a cabo TRA que generan más embriones de los que van a transferir en fresco. Mediante esta práctica podemos disminuir las posibilidades de embarazo múltiple sin afectar la eficiencia del procedimiento. Además disminuimos uno de los principales riesgos de la estimulación ovárica, el síndrome de hiperestimulación ovárico grave, definiéndose este como una complicación iatrogénica producida por el aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una depleción del volumen vascular. Así mismo, debemos ser consciente del conjunto de ventajas que nos proporciona el uso de esta técnica como son; la disminución del costo para las personas, ya que se disminuye el número de ciclos de estimulación hormonal y por tanto sus respectivas aspiraciones foliculares, y disminución del estrés asociado a cada uno de los ciclos realizados y al fracaso de una primera transferencia (Gutarra, & Bonfill, 2015; Matorras & Hernández, 2007; Sociedad Española de fertilidad, 2011).

La criopreservación se puede llevar a cabo en cigotos, ovocitos y en embriones en diferentes días del desarrollo embrionario, hasta su quinto día de desarrollo, llamado blastocito. En la actualidad, se ha demostrado una mejor tasa de reproductividad con la criopreservación de embriones que de ovocitos, sin embargo esta última le confiere a la mujer una autonomía reproductiva permitiendo preservar su fecundidad y evita una gran parte de los dilemas éticos existentes que en la criopreservación de embriones. (Sociedad Española de fertilidad, 2011).

2.3.6 Criopreservación espermática.

Es la técnica llevada a cabo para conservar y mantener dosis seminales a temperaturas bajas (-196C°). Es la única opción para mantener la capacidad reproductiva del hombre. Habitualmente se usa previamente a tratamientos que

comprometen la función reproductiva, también está indicado en otras circunstancias como; dificultad de reproducir una muestra en fresco para emplearla en TRA, recuentos espermáticos extremadamente bajos en los que es necesario varios eyaculados para la acumulación espermáticas o incluso por motivos logísticos en los que el hombre no puede dar la muestra seminal en un momento determinado (Sociedad Española de Fertilidad, 2011).

Para iniciar esta técnica es necesario una primera muestra seminal mediante masturbación para valorar la calidad y aconsejar sobre el número de muestras adicionales. Además debemos de tener en cuenta, que en el proceso de congelación-descongelación se pierde un 20% de la movilidad espermática (Sociedad Española de Fertilidad, 2011).

2.3.7 Criopreservación de tejido ovárico.

El objetivo de esta técnica es tratar de preservar la fertilidad del tejido ovárico frente a lesiones agudas que pueden provocar esterilidad permanente. Una de las principales causas en las que esta técnica se utiliza es frente a la radiación y la quimioterapia como tratamiento del cáncer. En primer lugar se lleva a cabo la colección de tejidos a través de un procedimiento laparoscópico, la extensión de la extracción de tejido ovárico debe ser determinada según la probabilidad de afectación ovárica posterior. Una vez que se ha recogido el tejido ovárico, se coloca inmediatamente en el medio apropiado y se transfiere al laboratorio, donde se va a realizar la crioconservación. Hay tener en cuenta que muchos folículos se pierden durante el procedimiento de congelación-descongelación debido al daño isquémico, por lo que, es importante extraer una muestra lo suficientemente grande con el fin de almacenar un número de folículos adecuado (Hila & Biderman, 2014).

El enfoque de la criopreservación de tejido de ovario es la congelación y descongelación con éxito de todos los subtipos de células, promoviendo la supervivencia de la cantidad máxima de folículos primordiales como representantes de la reserva de la fertilidad. La distribución de los folículos primordiales dentro de la corteza permite la congelación de tiras muy delgadas de tejido cortical. Esto es crucial puesto que el área de superficie aumentada permite una mejor penetración de crioprotectores. Los tres crioprotectores utilizados para el tejido humano incluyen sulfóxido de dimetilo, etilenglicol, y propanodiol. Los altos índices de supervivencia foliculares de entre 74-84 % se deben a la técnica de congelación lenta: la inmersión de las rebanadas corticales delgadas (<1 mm) en una solución de 4° C seguido del rápido recalentamiento (Hila & Biderman, 2014).

2.3.8 TRA con donación de ovocitos o embriones.

Es una opción de fertilidad que se les da a mujeres que por distintas razones tienen una baja probabilidad de conseguir un embarazo. También se indica en mujeres con enfermedades genéticas o cromosómicas demostradas, fallos repetidos en FIV o mala calidad ovocitaria entre otras (Goedeke, Daniels, Thorpe & Du Preez, 2015; Sociedad Española de Fertilidad, 2007).

En España la legislación vigente de TRA de 2006 exige un sentido anónimo y altruista para llevar a cabo dicha técnica. La donante deberá tener más de 18 años y una capacidad plena de obrar y un límite de edad de 35 años. Además deberá de cumplir un protocolo obligatorio de estudios de las donantes, y no padecer enfermedades infecciosas, hereditarias o transmisibles y ha de cumplir una máxima similitud fenotípica e inmunológica y de compatibilidad con la receptora y su entorno familiar. Se ha de tener en cuenta que de un mismo donante no nazcan seis recién nacidos vivos. La donante llevará a cabo un tratamiento de estimulación ovárica y su correspondiente

aspiración folicular, y la receptora llevara a cabo un tratamiento hormonal sustitutivo que se encargará de preparar el endometrio para recibir el embrión, permitir la implantación y mantener los estadíos iniciales de la gestación, hasta que la placenta realice por si misma dichas funciones. Es una opción de alta tasas de éxito, siendo la técnica de reproducción asistida de mejores resultados, ya que es la técnica que mayor tasa de recién nacido vivo presenta (López Moren & Vital 2014; Sociedad Española de Fertilidad, 2007).

En el informe Sociedad Española de Fertilidad (2013) se obtuvo una tasa de embarazo de 74,4% de mujeres receptoras de ovocitos de donantes, mientras la tasa de embazaros de mujeres con ovocitos propios fue de 66,9% (Registro Sociedad Española de Fertilidad, 2013).

2.3.9 Gestación subrogada.

Se conoce como la práctica a través de la cual una mujer queda gestante teniendo que ceder todos los derechos sobre el recién nacido a la persona o personas que asumirán la paternidad del recién nacido. Las causas que dan lugar a este tipo de técnicas son varias, entre ellas, malformaciones o ausencias de útero o enfermedades que suponen el embarazo como un riesgo mortal. Es un proceso de gran complejidad debido a las implicaciones éticas, legales, sociales y morales. En la legislación española se prohíbe estrictamente este tipo de TRA (Bonfill & Urrutia, 2015; Ruiz & Silio, 2013).

2.4 Farmacología en Reproducción asistida

2.4.1 Fármacos habituales en reproducción asistida (RA).

2.4.1.1 Anticonceptivos orales, transdérmicos y vaginales.

Los anticonceptivos orales que habitualmente se usan en reproducción asistida son anticonceptivos combinados, compuestos por un estrógeno y un progestágeno

ambos sintéticos, el mecanismo fundamental de estos es la inhibición de la ovulación. El estrógeno que contiene actualmente estos anticonceptivos es el Etilnil estradiol, estrógeno sintético de alta potencia cuya dosis varía entre 15-50 microgramos diario en los llamados anticonceptivo de baja dosis. El progestágeno es el responsable de la capacidad inhibitoria de la ovulación y existen distintos preparados comerciales. También se puede llevar el pretratamiento de reproducción asistida utilizando un progestágeno o un estrógeno solo. La función de estos pretratamiento es suprimir la producción hormonal de la mujer, mejorando así la respuesta a la terapia hormonal posterior. Además se reducen algunos efectos como la producción de quistes. (Sociedad Española de Contracepción, 2013; Smulders, Sanne, Oirschot, Farquhar Rombauts & Kremer, 2010).

2.4.1.2 Hormona foliculoestimulante (FSH).

Pertenece a la familia de las gonadotrofinas. Existen diferentes tipos de FSH en el mercado, tanto de origen urinario, como de tecnología recombinante. Actualmente en TRA se usa FSH obtenida mediante recombinación genética. El resultado es una molécula altamente purifica similar a la FSH humana. Actúa sobre sus receptores generando un reclutamiento de los folículos ováricos y estimulando su crecimiento. Las gonadotrofinas son los medicamentos más empleados en las TRA más complejos, debido a que la respuesta ovárica desencadenada da lugar a un desarrollo folicular múltiple, y en el caso de FIV es preferible disponer con un mayor número de ovocitos para el tratamiento. Si estas hormonas son empleadas en exceso o sin un control adecuado pueden ocasionar un síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (Escudero, 2012).

El SHO es una complicación frecuente con el uso de gonadotrofinas. Sus manifestaciones clínicas pueden aparecer tanto en las etapas iniciales de la estimulación,

pero generalmente ocurren en la etapa postovulatoria. Este síndrome aparece al producirse un aumento de permeabilidad de los capilares que provoca una liberación de líquido al espacio intracelular y extravascular dando lugar a una hemoconcentración, provocando edemas y en caso más grave acumulo de líquido en la cavidad abdominal, pleural y pericárdica. Los síntomas iniciales son náusea, vómitos y diarrea, seguido de disnea y oliguria. Según los signos y los síntomas se pueden clasificar en leve, moderado o severo (Emperaire, 2015).

2.4.1.3 Gorifolitropina alfa.

Es una nueva hormona recombinante que tiene una vida media mayor a la FSH recombinante, siendo la única FSH de acción prolongada. Es una glicoproteína producida en células de ovario de hámster chino. Tiene la capacidad de iniciar y mantener el crecimiento folicular durante una semana lo que supone una ventaja en cuanto a modo de administración disminuyendo el estrés que supone lo TRA. Está indicada en la estimulación ovárica controlada con antagonista de la gonadotropina. (Polyzos, Camus, Llacer, Pantos & Tournaye, 2013).

2.4.1.4 Gonadotropina humana de la menopausia (HMG).

La HMG al igual que la FSH pertenece a la familia de las gonadotropinas. La HMG deriva de la orina de mujeres menopáusicas la cual es obtenida tras un proceso de purificación. Está compuesta tanto de FSH y LH, de tal forma que ambas hormonas se complementan actuando de forma simultánea (Escudero, 2012).

2.4.1.5 Citrato de Clomifeno.

Es un fármaco empleado para inducir a la ovulación. Es una sustancia antiestrogénica, actúa impidiendo la retroalimentación entre los ovarios, el hipotálamo y la hipófisis, Los receptores de estrógenos se bloquean por la acción del citrato de clomifeno, la hipófisis por tanto interpreta un menor nivel sanguíneo de estrógeno y se

estimula la glándula pituitaria a secretar más FSH, a mayor cantidad de FSH más crecimientos de los folículos y a mayor crecimiento de estos, mayor nivel de estradiol secretado. Una vez que la glándula pituitaria esta hipersensibilizada a las gonadotrofinas, se produce un pico de LH que provoca la ovulación (American Society for Reproductive Medicine, 2012; Escudero, 2012).

2.4.1.6 Letrozol.

Es un fármaco perteneciente a la familia de los inhibidores de la aromatasas. Actúa suprimiendo la formación de estrógenos a nivel central mediante la inhibición de los receptores de la aromatasas, como consecuencia la glándula pituitaria estimula la producción de FSH dando lugar a un crecimiento y desarrollo de los folículos que van a concluir con un pico de LH y la consiguiente ovulación. Además el letrozol en combinación con gonadotrofinas podría mejorar respuesta ovárica en pacientes bajas respondedoras sin éxito en ciclos previos (American Society for Reproductive Medicine, 2012; Escudero, 2012; Piña, Sondón & Moreno, 2015).

2.4.1.7 Gonadotropina Coriónica Humana (HCG).

Puede ser procedente de origen urinario, mediante la purificación de orina de mujeres embarazadas (HCG urinaria), o bien, mediante ingeniería genética, HCG recombinante, siendo esta última la más usada. Su función es provocar la maduración de los folículos en los ovarios desencadenando finalmente la inducción de la ovulación, principalmente tras la utilización de gonadotrofinas. Este efecto tiene lugar entre 36- 39 horas tras la administración por lo que la aspiración folicular ha de realizarse entre 35 y 37 posteriores (Escudero, 2012).

También puede usarse tras inducir la ovulación con citrato de clomifeno y no se detecta con claridad un pico de LH (American Society for Reproductive Medicine, 2012).

2.4.1.8 Progesterona.

La función de la progesterona es desarrollar el grosor endometrial, previamente proliferado por la acción de los estrógenos, para así favorecer la implantación del embrión. Hay dos formas existentes de progesterona, la micronizada (natural) y la sintética. Existen además diferentes vías de administración para la progesterona, ya sea media vía oral, intravaginal o intramuscular. La progesterona vía oral no suele ser recomendable debido a sus peores resultados y efectos secundarios. La administración de la progesterona debe iniciarse entre el día de la recuperación ovocitaria y la transferencia de embriones en caso de FIV-ICSI, desde el mismo día de la recuperación ovocitaria o al día siguiente a esta en caso de tratamiento de receptora de ovocitos y en la transferencia de embriones congelados (Van Der Linden, Buckingham, Farquhar, Kremer & Metwally, 2011).

2.4.1.9 Agonista de Gonadotrofinas (GnRHa).

Los agonistas de gonadotrofinas son análogos de gonadotrofinas, hormonas sintéticas similares químicamente a las gonadotrofinas natural, actúan mediante un sistema de desensibilización, es decir, a través de la incapacidad por parte de la hipófisis de secretar gonadotrofinas. Ejerce su acción a través de la unión a los receptores de gonadotrofinas que están presente en la superficie de la hipófisis, liberando gonadotrofinas (*Efecto Flare up*) hasta que terminan ocupando los receptores disponibles saturándolos. Al liberarse la gonadotrofinas endógena y no encontrar receptores libres queda inhibida la liberación de esta hormona. El efecto flare up va a ejercer una acción en la foliculogénesis inicial por lo que en la mayoría de los ciclos se suele iniciar esta medicación unas dos semanas antes de finalizar el ciclo menstrual. El objetivo de este tratamiento es evitar la maduración ovocitaria final antes de administrar la HCG (American Society for Reproductive Medicine, 2012; Escudero, 2012).

2.4.1.10 Antagonista de la Gonadotropinas (GnRH).

Son hormonas que emplean su acción mediante el bloqueo competitivo de los receptores de gonadotropinas existentes en la superficie de la hipófisis anterior, evitando la producción de gonadotropinas. No necesita un periodo de desensibilización como los agonista de la gonadotropinas, por lo que no existe efecto Flare up, además su acción es inmediata. Su principal ventaja es la rápida acción que tiene y su mecanismo de acción directa que evita el pico prematuro de LH. El tratamiento con antagonistas de gonadotropinas es mucho más rápido (American Society for Reproductive Medicine 2012; Escudero, 2012).

2.4.1.11 Estradiol.

Es el estrógeno principal que producen las células de los folículos de los ovarios. Es responsable de estimular el endometrio para aumentar su grosor y prepararlo para un posible embarazo. Puede ser administrado de forma exógena mediante diferentes vías, principalmente en RA mediante vía oral y transdérmica (American Society for Reproductive Medicine, 2012).

Algunas de las medicaciones coadyuvantes que pueden ser usadas en las TRA son la metformina, la dihidrotestosterona (Dhea) o la coenzima Q pero hay que destacar que la efectividad de esta medicación aún no ha sido demostrada. (American Society for Reproductive Medicine, 2012).

En la tabla 1 se expone un listado de la medicación que se puede utilizar en las TRA, agrupadas en inseminación, FIV y transferencia embrionaria.

Tabla 1. Medicación según TRA.

Inseminación	Fecundación in Vitro	Transferencia Embrionaria
Anticonceptivos	Anticonceptivos	Anticonceptivos
FSH	FSH	Estradiol
HMG	HMG	Agonista GnRH
Citrato Clomifeno	Citrato Clomifeno	Progesterona
Letrozol	Letrozol	
Progesterona	Progesterona	
HCG	Agonista GnRH	
	Antagonista GnRH	
	Estradiol	
	HCG	
	Gorifolitropina alfa	

Fuente: Elaboración propia.

2.5 Tabaco y Alcohol

El tabaquismo sigue siendo la principal causa de morbimortalidad en España y a nivel mundial. La prevalencia del consumo de tabaco en España es elevada, con un 24,4% fumadores actuales de quince y más edad 28,2% en hombres y 20,8% en mujeres según ENSE17. Se mantiene aún una diferencia de género, tradicionalmente, el consumo era mayor en hombres pero hoy en día existen diferencias en cuanto al patrón de consumo, de tal forma que a la edad entre 14-18 se destaca un mayor consumo en mujeres. Según la encuesta de alcohol y drogas de España 2017-2018 el tabaco es la sustancia psicoactiva más consumida en España, después del alcohol, entre la población entre 15 y 64 años. La exposición al humo ambiental del tabaco se asocia a una importante carga de morbimortalidad en la población de especial riesgo para niños niñas y embarazos constituyen un grupo de riesgo (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2016; Observatorio Español de las drogas y las adicciones, 2019).

El consumo habitual y diario de cigarrillos es debido al efecto de la nicotina en el sistema nervioso central. Dicho efecto define a la nicotina como sustancia psicoactiva

y potencialmente adictiva. La nicotina puede desarrollar un síndrome de abstinencia que se define como la incapacidad de las células del organismo para funcionar adecuadamente cuando se interrumpe dicha sustancia, dando lugar a diversos trastornos. El síndrome de abstinencia aparece entre las 2-12 horas alcanzando su punto álgido a las 24-58 horas de dejar de fumar. Los síntomas duran un promedio de unas 4 semanas pero la necesidad del consumo de nicotina, fenómeno que se conoce como craving, puede durar hasta 6 meses o más (Organización panamericana de salud, 2005).

El tabaco es principal agente medioambiental responsable de enfermedad humana, tanto en personas fumadoras activas como en pasivas. Se encuentra entre las principales causas de muerte y discapacidad en todo el mundo. El tabaquismo es considerado como la mayor epidemia a nivel mundial, se relaciona con un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y pulmonares, así como un mayor riesgo de cáncer y de mortalidad (Havelaar, Kirk, Torgerson, Gibb, Hald, Lake, 2015). En referencia al alcohol, en 2017, el 91,2% de la población española de 15 a 64 años declaraba haber consumido alcohol en algún momento de su vida. el 7,4% de la población de España declara mantener un hábito de consumo de alcohol diario. En términos evolutivos esta proporción ha descendido con respecto a la pasada edición, 9,3% en 2015. La edad media en la que se consume alcohol por primera vez el 16,6 años (Observatorio Español de las drogas y las adicciones 2019).

El alcohol se absorbe por vía oral, el 80% en el tramo proximal del intestino delgado y el resto en el estómago. La concentración máxima se obtiene con el estómago vacío a los 30-60 minutos. La absorción más rápida se produce en bebidas que contienen gas carbónico y las que tienen una graduación de alcohol de entre 20-30%, así mismo la absorción se relentece con la presencia de alimentos en el estómago. En cuanto a su distribución, al ser una molécula hidrosoluble se distribuye por todo el agua

corporal atravesando la barrera hematoencefálica y placentaria y se excreta por la leche materna. Se metaboliza por vía hepática en 90-98% el resto, entre el 2-10% se elimina por vías accesorias como la renal y la pulmonar (Observatorio Español de las drogas y las adicciones, 2019; Cazalla & Isla, 2019).

El alcohol es un depresor del sistema nervioso central, en la fases iniciales de la intoxicación aguda, actúa sobre sistema inhibidores de la formación reticular resultado un efecto estimulante, con la aparición de un menor autocontrol, mayor fluidez verbal, sensación de bienestar, risa fácil y desinhibición. Posteriormente aparecen efectos sedantes con aparición de ataxia, torpeza motora, pérdida de reflejos, sedación y reducción del rendimiento psicomotor. Otros efectos son la vasodilatación cutánea que produce pérdida de calor, aumenta la secreción salivar y gástrica y aumenta la diuresis. Los casos más graves de intoxicación determinan pérdida de conciencia, coma e incluso muerte por depresión cardiorrespiratoria (Observatorio Español de las drogas y las adicciones, 2019; Cazalla & Isla, 2019).

El contenido de alcohol de una bebida depende de la concentración de alcohol y del volumen contenido. Hay amplias variaciones respecto a la concentración de las bebidas alcohólicas utilizadas en diferentes países. Un estudio de la OMS indicó que la cerveza contenía entre el 2% y el 5% de alcohol puro, los vinos contenían entre el 10,5 y el 18,9%, los licores variaban entre el 24,3% y el 90%, y la sidra entre el 1,1% y el 17%. Por ello, es esencial adaptar los tipos de las bebidas a lo que es más común en el ámbito local y conocer a grandes rasgos cuánto alcohol puro consume una persona por ocasión y término medio. Esta forma de calcular los gramos de alcohol se ha sustituido, en los últimos años, por el concepto de Unidad de Bebida Estándar (UBE). (Tabla 2). En España una «unidad de bebida» es igual a 10 gramos de etanol puro (Saunders y

cols., 1993 Grupo de trabajo de Socidrogalcohol, 1996) y en Gran Bretaña equivale a 8 gramos (Altisent y cols., 1992)

Tabla 2: UBE Unidades de bebida estándar/semana

Tipo de bebida	Volumen	Nº Unidades Bebidas Estándar UBE
Vino	1 vaso (100cc)	1
	1 litro	10
Cerveza	1 caña (200cc)	1
	1 litro	5
Copa	1 combinado (50cc)	2
	1 litro	40
Generosos	1 vermut(100cc)	2
	1litro	20

Fuente: Ministerio Sanidad Consumo y Bienestar Social. Campaña 2007.

A la hora de clasificar el tipo de bebedor y saber el nivel de riesgo para la salud, se procedió a la clasificación propuesta por la OMS en 1996 (Tabla 3)

Tabla 3: Consumo alcohol y nivel riesgo para la salud.

Nivel Riesgo	Mujer
Riesgo Bajo	< 11 UBE semana
Riesgo Moderado	11-16 UBE semana
Consumo de Riesgo	≥17 UBE semana

Fuente: WHO Regional Publications, 1996.

2.5.1 Tabaco, alcohol y reproducción asistida.

El consumo materno de alcohol durante el embarazo puede tener impactos negativos en múltiples sistemas de órganos fetales, siendo el efecto sobre el cerebro el que mejor se conoce. A pesar, del conocimiento de estos resultados el consumo de alcohol por parte de mujeres antes de la concepción sigue siendo una exposición muy relevante: 10% de las embarazadas y 50% de las no embarazadas consumen alcohol. No se conoce si el consumo de alcohol reduce la posibilidad de lograr un embarazo (Grodstein, Goldman & Cramer, 1994; Hakim, Gray & Zacur, 1999; Greenlee, Arbuckle & Chyou, 2003).

Existe diversos estudios que relacionan el consumo del alcohol con la reproducción y los resultados son bastantes contradictorios. Algunos estudios de la población general sugieren que el consumo de alcohol puede reducir la fecundabilidad y además puede existir una cierta relación entre el consumo de alcohol y las TRA. El consumo de alcohol el año antes de someterse a TRA se puede relacionar con una disminución de número de ovocitos recuperados, aunque no se encuentra relación con número de nacidos vivos o número de nacimiento. El consume de alcohol justo antes de someterse a TRA puede relacionarse con un mayor riesgo de aborto espontaneo, puede perjudicar negativamente a la calidad embrionaria y se puede relacionar con niveles de estradiol inferiores (Greenlee, Arbuckle & Chyou 2003; Rossi, Berry, Hornstein, Cramer, Ehrlich, & Missmer 2011; Firms, Cruzat, Keane, Joesbury, Lee, & Newsholme, 2015; Dodge, Missmer, Thornton, Hacker, 2017).

Sin embargo, otros estudios no mostraron asociación entre el consume de alcohol con la producción de ovocitos y la tasas de fecundación, ni diferencia en cuanto al tipo de bebida alcohólica consumida. Estos hallazgos indican que no se conocen una cantidad segura de consumo de alcohol en embarazada o durante TRA por lo que se recomienda el no consumo de alcohol durante el embarazo o durante cualquier TRA (Firms, Cruzat, Keane, Joesbury, Lee, & Newsholme, 2015;Dodge, Missmer, Thornton & Hacker 2017).

Con respecto al Tabaco, es una de las causas evitables de los resultados adversos al embarazo, incluyendo el retraso en el crecimiento fetal, el parto prematuro y la mortalidad perinatal e infantil. Los estudios epidemiológicos demuestran un impacto perjudicial en la capacidad reproductiva en mujeres que intentan un embarazo sin asistencia médica. Así mismo, el tabaco también afecta a los resultados de las TRA, disminuyendo la tasa de fecundación, aumentan la probabilidad de sufrir un aborto

espontáneo y un embarazo ectópico. Además los efectos adversos del humo del cigarro también provocan un impacto negativo en la estimulación ovárica provocando niveles más altos de FSH, tasas de cancelación de ciclos frecuentes, menos número de recuperación de ovocitos y tasas de implantación más bajas (Augood, Duckitt, & Templeton, 1998; Fuentes, A. Munoz, A. Barnhart, K. Arguello, B. Diaz, M & Pommer, R. 2010; Hyland, Piazza, Hovey, Ockene, Andrews & Rivard 2015).

Sin embargo, otros estudios no han encontrado asociaciones negativas entre las TRA y el tabaquismo, aunque dichos estudio tenían un poder limitado (Buckley, Keil, McGrath & Edwards, 2015).

Aunque existen las relaciones perjudiciales en diferentes estudios que relacionan el tabaco y los resultados de TRA, no se conoce la ventana óptima del beneficio de dejar de fumar con respecto a los resultados de las TRA, En general las ex fumadoras han mejorado la tasa de embarazo frente a las fumadoras. Por lo que se recomienda abandonar el tabaquismo y tratar de eliminar la exposición al humo del tabaco (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine 2012).

2.6 Obesidad

2.6.1 Prevalencia y Clasificación.

La prevalencia de la obesidad ha alcanzado proporciones alarmantes a nivel mundial, y continúa aumentando en los países desarrollados y los países en desarrollo. Desde 1975 la obesidad se ha casi triplicado en todo el mundo. En 2016, el 39% de los adultos de 18 años o más tenían sobrepeso y el 13% padecían obesidad. Al menos 2,8 millones de personas cada una año mueren como resultado de tener sobrepeso u obesidad. A nivel mundial, el sobrepeso y la obesidad se vinculan a un mayor número de muertes que la insuficiencia ponderal. En general hay más personas obesas que con

peso inferior al normal, ello ocurre en todas las regiones excepto en partes de África subsahariana y Asia. (Catalano, 2010; Organización mundial de la salud, 2020.)

Según la OMS 2020, la obesidad se puede definir como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede se asocia a mayores riesgos para la salud. Algunas de las enfermedades relacionadas con el sobrepeso y la obesidad son diabetes tipo II, hipertensión, dislipemias, cardiopatía isquémica, alteraciones osteoarticulares, insuficiencia venosa en extremidades inferiores, accidentes cerebrovasculares, hiperurcinemia y gota, apnea obstructiva del sueño, enfermedades digestivas, insuficiencia respiratoria, trastornos psicológicos y afecciones cutáneas. . Además, la obesidad aumenta el riesgo de diferentes tipo de cáncer como mama, útero, colon, recto ovario riñón, endometrio vesícula biliar y páncreas, de alteraciones reproductiva y contribuye a la morbilidad psicológica y psiquiátrica. El riesgo de contraer estas enfermedades no transmisibles crecen con el aumento de IMC (Organización mundial de la salud, 2020).

Actualmente la obesidad se expresa con el IMC que es el resultado de dividir el peso en kilogramos entre la altura expresado en metros al cuadrado. El IMC proporciona la medida más útil del sobrepeso y obesidad en la población pues es la misma en ambos sexos y para los adultos de todas las edades. Se considera que personas un IMC igual o superior a 25 padecen sobrepeso, IMC igual o superior a 30 kg/m² padecen obesidad, mientras que un IMC superior a 39,9 kg/m² indica obesidad grave o mórbida (Barbany & Foz 2002; Moreno 2012; World Heath Organization, 2018). En la tabla 4, se presenta la clasificación de IMC y el riesgo asociado a la salud.

Tabla 4. Clasificación Índice de masas corporal según la OMS

Clasificación	IMC (kg/m²)	Riesgo asociado a la salud
Peso bajo	< 18,5	
Normopeso	18,5-24,9	Promedio
Sobrepeso	25-29,9	Aumentado
Obesidad Grado I	30-34,9	Moderado
Obesidad Grado II	35-39,9	Severo
Obesidad Grado III	≥ 40	Muy Severo

Fuente: World Health Organization, 2018.

El IMC se correlaciona con el porcentaje de grasa, pero difícilmente sus puntos de corte pueden utilizarse en el caso de comorbilidades aisladas, además tienen algunas otras limitaciones al no indicar la distribución de grasas y no ser un indicador adecuado en casos de sujetos de edad avanzada, baja estatura, musculados o embarazadas. No tiene en cuenta las peculiaridades según la raza y la etnia (Masmiquel, 2018).

El perímetro abdominal es otra medida antropométrica que puede ser utilizada para estimar mejor la obesidad visceral y el riesgo cardiometabólico. El perímetro abdominal es la medida que se obtiene desde el punto intermedio de la cintura entre el borde inferior de la costilla y la cresta iliaca. Se considera obesidad nivel 1 un perímetro abdominal superior a 80 cm en la mujer y 94 cm en el hombre y un nivel 2 un perímetro abdominal superior a 88 cm en las mujeres y 102 cm en los hombres (Tabla 5) (Hoes, Agewall, Albus Brotons, Catapano, Cooney et al 2016; World Health Organization, 2018).

Tabla 5. Umbrales propuesto por la OMS perímetro abdominal.

Niveles de acción	Perímetro abdominal		Recomendaciones
	Hombre	Mujer	
Nivel 1	≥ 94 cm	≥ 80 cm	No se debe ganar más peso
Nivel 2	≥ 102 cm	≥ 88 cm	Recomendable pérdida de peso

Fuente: Guía Sociedad Europea de Cardiología 2016 sobre enfermedades cardiovasculares (Hoes et al., 2016).

En la práctica clínica la medida de perímetro abdominal tiene menos precisión por lo que no es posible establecerla como alternativa al IMC. Se podría considerar que lo ideal sería combinar ambas medidas (Hoes et al., 2016).

Debido a las limitaciones de la antropometría en la actualidad, se están promoviendo otro tipo de clasificaciones que unen tantos descriptores antropométricos como clínicos. Es el caso del sistema de Edmonton, se usa cinco categorías en relación sus morbilidades y perfil de riesgo. Mide el riesgo de enfermedades, complicaciones o riesgo de mortalidad en pacientes con obesidad con el objetivo de dar una orientación terapéutica (Padwal, Pajewski & Allison 2011; Rincón, Mesa, Monsalve & Aristizábal 2013). En la tabla 6 se presenta la clasificación del sistema Edmnton, con las etapas, y los factores cardiometabólicos y los mecánicos/funcionales.

Tabla 6. Clasificación sistema de Edmonton.

Etapa	Factores cardiometabólicos	Factores mecánicos/funcionales
0	Sin factores de riesgo	Ninguno
1	Subclínicos: Prehipertensión, prediabetes, transaminitis.	Leve
2	Establecidos: HTA, DM tipo 2, osteoartrosis, SOP, trastorno de ansiedad, reflujo gastroesofágico	Moderado
3	Establecidos con daño de orgánico: IAM, complicaciones por DM, osteoartrosis incapacitante	Significativo
4	Severa discapacidad: Potencialmente discapacidades estadio final.	Severo

DM: Diabetes Mellitus; **SAHS:** síndrome de la apnea/hipoapnea del sueño; **IAM:** Infarto Agudo Miocardio; **HTA:** Hipertensión Arterial.

Fuente: Padwal et al., 2011.

A pesar de todo las clasificaciones anteriormente mencionadas, la clasificación según IMC (Tabla 4) sigue siendo la clasificación más aceptada en la actualidad, a la hora de tomar decisiones terapéuticas. Cabe señalar la posibilidad de que en los próximos años la evidencia científica se consolide y las preferencias sean hacia métodos más integrales y objetivos (Rincón, Mesa, Monsalve & Aristizábal 2013; World Health Organization, 2018).

Conforme a las estimaciones de la OMS, en España, el valor medio de IMC en mayores de dieciocho años es de 26,7 (27,4 en los hombres y 26 en las mujeres). Estos valores corresponderían a un sobrepeso moderado. Sin embargo, un 22,8% de los españoles y un 24,7% de las españolas -se invierte la tendencia- son obesos (Organización Mundial de la Salud, 2011).

2.6.2. Obesidad y técnicas de reproducción asistida.

El sobrepeso como la obesidad se asocian con mayores riesgo de resultados adversos de salud, en todo el espectro reproductivo, incluyendo tasas más altas de subfertilidad, infertilidad, pérdida precoz del embarazo y muertes fetales, muertes

neonatales, anomalías congénitas y prematuridad, así como mayores riesgos de parto por cesárea (Frayne & Hauck, 2017).

Un estilo de vida saludable que abarque una dieta equilibrada y ejercicio habitual es la base de los hábitos saludables para prevenir el sobrepeso, lo cual, permitiría una mejora en los resultados de las TRA. Una dieta más saludable con fuentes de proteína de origen vegetal sobre animal, limitada ingesta de grasas trans y de carbohidratos refinados se asocia a una disminución del riesgo de trastornos de la ovulación y de la calidad ovocitaria (Chavarro, Rich-Edwards, Rosner & Willett, 2009; Frayne & Hauck, 2017).

En aras a conseguir un mayor conocimiento de la evidencia científica relacionada con los antecedentes de estudios que versen sobre las TRA y la obesidad, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sistematizada (Codina, 2018) de tipo cualitativo, en la base de datos PubMed, donde se utilizaron los Descriptores del Medical Subject Headings (MeSH) con la siguiente estrategia de búsquedas: ("Reproductive Techniques, Assisted"[Mesh]) AND "Obesity"[Mesh]. Con el siguiente criterio de inclusión: Estudios de investigación publicados hasta el 1 de enero de 2020).

Para la selección de los estudios se realizaron dos cribados, el primero se efectuó tras la lectura de los títulos y resúmenes de los estudios localizados, una vez realizada dicha lectura se excluyeron aquellos estudios que no cumplían con los criterios establecidos, además en este primer cribado se procedió a la eliminación de los estudios duplicados, el segundo cribado fue a través de la lectura a texto completo de los estudios seleccionados anteriormente, excluyéndose en este cribado aquellos estudios que a texto completo no cumplían los criterios. Finalmente se procedió a la síntesis de los artículos finales (Del Pino et al., 2014; Perestelo-Pérez, 2013). De los 32 estudios encontrados, se eliminaron 20 en el primer cribado quedando 12, en el segundo cribado se eliminaron

cuatro, quedando finalmente ocho estudios seleccionados. A continuación se describen brevemente los estudios:

Steinkampf et al. (2003), determinaron en su estudio que no había diferencia significativa entre la administración de la hormona folículo estimulante por vía de intramuscular o vía subcutánea en mujeres obesas. Por lo que, la vía más apropiada independientemente del IMC es la vía subcutánea. (Michael, Steinkampf, Karen, Hammond, John, Nichols, Scott & Slayden, 2003)

La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (2006) evaluó el resultado de una dieta muy baja en calorías en un corto periodo de tiempo en pacientes obesas o con sobrepeso en los resultados de reproducción asistida. Los resultados no fueron factibles para todos los pacientes, dicho factor puede explicarse por la cetosis, por los cambios hormonales y metabólicos producidos que pueden afectar a la calidad ovocitaria. Sin embargo una dieta con energía restrictiva a largo plazo puede ser beneficiosa para pacientes con sobrepeso y obesidad ya que permita una graduación metabólica y una adaptación endocrina (American Society for reproductive medicine 2006).

Palomba et al., (2010), concluyeron una mejoría en la ovulación en mujeres que padecían obesidad o sobrepeso y síndrome de ovarios poliquísticos después de someterse a un tratamiento con citrato de clomifeno, dieta hipocalórica y ejercicios estructurados durante un periodo de seis semanas. (Palomba et al., 2010)

Chavarro et al., 2009 evaluaron la relación entre el IMC y el cambio de peso a corto plazo con los resultados de los tratamientos de reproducción asistida. El sobrepeso y la obesidad se relacionaron con menores tasas de embarazos y nacidos vivos en mujeres que se someten a TRA. La pérdida de peso a corto plazo se relacionó con una mejor calidad ovocitaria particularmente en mujeres con sobrepeso y obesidad pero sin relación con otros resultados clínicos (Chavarro et al., 2009).

Morán et al., (2015), evaluaron el efecto de la dieta materna previa a la concepción, específicamente el perfil de ácidos grasos, en embarazos y recién nacidos vivos después de un tratamiento de fecundación un vitro sin encontrar una asociación entre ingesta dietética previa a la concepción y el estado del recién nacido. Sin embargo la ingesta de Omega 6 fueron asociadas a mejores tasas de embarazos en mujeres obesa y con sobrepeso sometidas a fecundación un vitro (Moran, Tsagareli, Noakes & Norman 2016).

Lundgren et al., (2016), estudiaron si el ejercicio intenso previo en tratamientos de reproducción asistida mejoran la tasa de embarazo en mujeres obesas y con sobrepeso, los resultados fueron que no hay pauta basada en evidencia de programa de entrenamiento de ejercicio que mejore la fertilidad. Sin embargo la dieta y la pérdida de peso si son recomendables para mejorar la fertilidad (Lundgren, Romundstad, Düring, Mørkved, Kjøtrold & Moholdt 2016).

Meike et al., (2016), analizaron la eficacia de una intervención del estilo de vida en mujeres obesas infértiles antes de tratamientos de reproducción asistida sin encontrar ninguna diferencia significativa con el grupo de mujeres que realizó dicha intervención. (Meike et al., 2016)

Einarsson et al. (2017), estudiaron si un programa intensivo de reducción de peso antes de la fecundación in vitro aumentan las tasas de nacidos vivos en mujeres obesas infértiles, dichos autores no encontraron un aumento de tasas de nacidos vivos tras el programa intensivo de reducción de peso (Einarsson, Bergh, Friberg, Pinborg, Klajnbard, Karlström, Kluge, Larsson, Loft, Mikkelsen-Englund, Stenlöf, Wistrand & Thurin-Kjellberg, 2017).

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. Objetivo general

Analizar la relación entre la obesidad y los resultados de las TRA.

3.2. Objetivos específicos

1. Caracterizar la muestra de las mujeres, en función de la edad, IMC, consumo de tabaco, alcohol, enfermedades previas y actuales, tipo de esterilidad, recuento de folículos antrales previos a la FIV, y resultados obtenidos tras la fecundación in vitro, referido a óvulos totales, ovocitos maduros, ovocitos fecundados, tasas de fecundación y embriones totales.
2. Identificar la relación del consumo de tabaco entre mujeres con normopeso, sobrepeso y obesidad y otras variables como reserva ovárica, óvulos totales, ovocitos maduros, ovocitos fecundados, tasa de fecundación y embriones totales. Para comprobar dicho objetivo se plantea la siguiente Hipótesis Nula (H0):

H0: No existen diferencias significativas del consumo de tabaco entre las mujeres con normopeso y las que tienen obesidad
3. Identificar el número de cigarrillos consumidos según la edad de las mujeres que se someten a fecundación in vitro.
4. Identificar la relación del consumo de alcohol entre mujeres con normopeso, sobrepeso y obesidad y otras variables como reserva ovárica, óvulos totales, ovocitos maduros, ovocitos fecundados, tasa de fecundación y embriones totales.
5. Identificar el nivel de consumo de alcohol según la edad de las mujeres que se someten a fecundación in vitro según edad.

6. Identificar las diferencias en la óvulos totales, MII, FCN , embriones totales y tasa fecundación entre mujeres con normopeso, sobrepeso y obesidad. Para comprobar dicho objetivo se plantea la siguiente Hipótesis Nula (H0):
H0: No existen diferencias significativas en la reserva ovárica entre las mujeres con normopeso, sobrepeso y obesidad.
7. Identificar las diferencias entre diferentes tipos de enfermedades y mujeres con normopeso, sobrepeso y obesidad.
8. Identificar el número de folículos antrales, óvulos totales, MII, FCN, tasa fecundación y embriones totales tras un tratamiento de fecundación in vitro según el grupo de enfermedad que padecen.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Diseño y población

Se llevó a cabo un diseño no experimental, transversal, descriptivo y correlacional (Hernández, Fernández-Collado y Baptista, 2010), mediante un análisis de datos secundarios (Cea, 2001) del centro Ginemed Sevilla. Se analizaron las historias clínicas de mujeres sometidas a la TRA de FIV, del periodo incluido entre el 01 de Enero de 2015 y el 11 de Febrero de 2019. La población de estudio estuvo conformada por 5.651 historias clínicas. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión, que se exponen a continuación, se redujo la población a 3.273 historias.

4.2. Criterios de inclusión y de exclusión

Los criterios de inclusión fueron, las mujeres que acudieron al centro Ginemed Sevilla para someterse a una FIV durante el periodo de tiempo seleccionado, y que tuvieran cumplimentados correctamente los datos referidos a las variables del estudio.

Los criterios de exclusión fueron las mujeres que acudieron al centro Ginemed Sevilla para someterse a cualquier tratamiento ginecológico o de técnica de reproducción asistida distinta a FIV.

4.3. Contextualización del estudio

El estudio se llevó a cabo en Ginemed (Sevilla), el cual pertenece a un grupo sanitario especializado en ginecología, obstetricia y reproducción asistida que lleva funcionando desde el año 1992. Dicha empresa tiene actualmente sedes en Sevilla, Madrid, Valencia, Murcia, Huelva, Cádiz, Bilbao y Lisboa. Posee una amplia cartera de servicios, tratamientos de reproducción asistida, especialidades de embarazo y parto, ginecología, unidad de mama, unidad de menopausia, psicología y sexología. Ginemed participa en formación continuada e investigación, en cuatro líneas principales de

actuación: Investigación, formación, acción social y prevención (Unidad Hospitalaria de reproducción asistida Ginemed 2017).

La unidad de ginecología obstetricia y reproducción asistida está formada por un equipo de 186 ginecólogos, el equipo de anestesiología y reanimación está formado por 6 anestesiista, el equipo de unidad de mama está formado por una ginecóloga y una cirujana, el equipo de unidad de suelo pélvico está formado por una fisioterapeuta y un ginecólogo. Existe también una unidad de urología formada por 4 urólogos/as, una unidad de sexología dirigida por un médico sexólogo y una unidad de psicología formada por 6 psicólogos/as. Paralelamente está el equipo de laboratorio, genética y análisis clínico formado por 40 profesionales y el equipo de enfermería con 29 enfermeros/as (Unidad Hospitalaria de reproducción asistida Ginemed 2017).

4.4. Procedimiento y aspectos éticos

Para poder tener acceso a la base de datos, nos pusimos en contacto con el presidente de la comisión de investigación y Ética de grupo Ginemed, D. Pascual Sánchez Martín, a la quien se le entregó el protocolo del estudio, donde se recogían los objetivos, el procedimiento y la metodología que se llevaría a cabo. En el anexo 10 se presenta la aprobación de Ginemed para la realización de la Tesis Doctoral. Además, se solicitó permiso al Portal de Ética de Investigación Biomédica (PEIBA), el cual emitió un infome ético favorable para la realización de esta investigación (Anexo 11).

Este proyecto de investigación se basó en los principios éticos recogidos en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de 1964, que ha sido sucesivamente revisada, siendo la última revisión en Brasil, en Octubre de 2013. No se contempló la posibilidad de realizar consentimiento informado a residentes o familiares ya que el estudio no se lleva a cabo con los usuarios, sino con la información contenida en las historias clínicas. En el desarrollo del estudio se garantizó la confidencialidad de

los datos que aportaron los participantes, en base a la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales, enumerando los cuestionarios, y no haciendo uso de la información obtenida, más que para los fines y objetivos del estudio.

4.5. Recogida de datos

Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los pacientes en formato digital y tras la cumplimentación de un fichero cuestionario de las variables incluidas en el estudio (Anexo 12).

El fichero cuestionario estaba dividido en 9 partes diferentes como datos de filiación e inicio del tratamiento, datos antropométricos, consumo de alcohol y tabaco, antecedentes personales, enfermedades actuales, esterilidad primaria, esterilidad secundaria, así como los parámetros referentes a los resultados tras tratamiento de reproducción asistida.

4.5.1. Variables Sociodemográficas y antropométricas.

Como variable sociodemográfica se recogió la edad de la mujer sometida a FIV. Las variables antropométricas fueron peso y talla, a través de los cuáles se calculó el IMC. Una vez obtenidos dichos datos, fueron catalogados según la clasificación de la OMS de IMC (Organización mundial de la salud, 2018), estos se exponen en la Tabla 7.

Tabla 7. Clasificación obesidad según la OMS.

Clasificación	IMC (kg/m²)	Riesgo
Peso bajo	< 18,5	
Normopeso	18,5-24,9	Promedio
Sobrepeso	25-29,9	Aumentado
Obesidad Grado I	30-34,9	Moderado
Obesidad Grado II	35-39,9	Severo
Obesidad Grado III	≥ 40	Muy Severo

Fuente: Organización Mundial de la salud (2018).

4.5.2. Variables clínicas.

Se recogieron datos de enfermedades de las mujeres, se catalogaron atendiendo a distintos tipos de enfermedades: Ginecológica, endocrinológica, neoplasia, genética hereditaria, de transmisión sexual, metal y otras. Se recopilaban también, datos sobre esterilidad primaria y secundaria, las cuales se clasificaron según el origen de la esterilidad: Alteración de la calidad seminal, causas genéticas, insuficiencia ovárica, anomalías pélvicas, endometriosis, causas de familia monoparental u homoparental, trastornos ovulatorios, vasectomía y esterilidad de origen desconocido.

4.5.3 Variables sobre pruebas complementarias y de laboratorio.

Se registró el recuento de folículos antrales mediante ecografía transvaginal. Con dicho recuento se mide la reserva ovárica de la mujer. Se recogieron datos del número de ovocitos totales recuperados, del número de ovocitos maduros, del número de óvulos fecundados, la tasa de fecundación, y del número total de embriones obtenidos.

4.6. Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo calculó la frecuencia absoluta (N) y la frecuencia relativa (%) para las variables cualitativas. En el caso de las variables cuantitativas se ha obtenido media, desviación estándar, mínimo y máximo.

Para las variables cuantitativas se realizaron las pruebas de normalidad con el estadístico de Kolmogorov-Smirnov. Las pruebas que se llevaron a cabo fueron:

- Prueba T para muestras independientes. Compara dos grupos independientes cuando los valores de las variables cumplen normalidad.
- Prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes. Compara dos grupos independientes cuando la variable a estudiar NO cumple el criterio de normalidad.

- Análisis de la varianza (ANOVA) de un factor. Compara más de dos grupos independientes cuando la variable a estudiar cumple normalidad.
- Prueba Kruskal-Wallis de muestras independientes. Compara más de dos grupos independientes cuando la variable a estudiar NO cumple normalidad.
- Prueba T para muestras relacionadas. Compara dos grupos relacionados cuando los valores de las variables cumplen normalidad.
- Prueba de Wilcoxon de los rangos con signo para muestras relacionadas. Compara dos grupos relacionados cuando los valores de las variables no cumplen normalidad.
- Análisis de la varianza (ANOVA) para medidas repetidas. Compara más de dos muestras relacionadas cuando la variable a estudiar cumple normalidad.
- Análisis bidimensional de Friedman de varianza por rangos para más de dos muestras relacionadas cuando no se cumple criterio de normalidad.

Se tuvo en cuenta un nivel de confianza del 95%, por lo que el p-valor experimental se comparó con un nivel de significación del 5%. El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.

5. RESULTADOS

5.1. Caracterización de la muestra

Respecto al objetivo de caracterizar la muestra, se analizaron los datos de las historias de 3.273 pacientes mujeres, atendidas desde 01 de Enero de 2015 hasta 11 de Febrero de 2019. La edad media fue de 36,96 años.

En cuanto al IMC medio de las mujeres que se sometieron a reproducción asistida, pertenecía al grupo de normopeso. Con respecto al consumo de tabaco, se observó una mayor proporción de mujeres no fumadoras con respecto al de fumadoras. En relación al consumo de alcohol, se observó que la mayoría de la población no consumía alcohol. En referencia a las enfermedades previas, se observó que la mayoría de las mujeres no tenía antecedentes de interés.

El recuento medio de folículos antrales de las mujeres que se sometieron a reproducción asistida fue de 8,36 folículos.

5.2. Relación consumo de tabaco y otras variables

Con respecto a las mujeres no fumadoras la mayoría tenían una baja reserva ovárica, seguidas de reserva ovárica normal y finalmente de alta reserva ovárica. Con respecto a las mujeres fumadoras, se siguió el mismo patrón. En relación al consumo de tabaco, la mayoría de las mujeres fumadoras correspondía a mujeres con normopeso, seguidas de mujeres con sobrepeso y mujeres con obesidad.

Con respecto al número de embriones totales. Podemos concluir diciendo que no existen diferencias significativas entre los resultados obtenidos tras fecundación in vitro entre las mujeres fumadoras y no fumadoras, aunque existen unos mínimos mejores resultados en las no fumadoras frente a las fumadoras.

5.3. Consumo de tabaco y la edad

La edad media de las mujeres que se sometieron a FIV y que fumaban se clasifico según número de cigarrillos fumados al día. No se observó una diferencia significativa, pero a mayor edad menor consumo de cigarrillos al día.

5.4. Consumo de alcohol y otras variables

Con respecto al peso, en relación a las mujeres que no consumían alcohol, la mayoría pertenecías al grupo de mujeres con normopeso, seguidas de mujeres con sobrepeso y mujeres con obesidad. En relación a las mujeres que consumían alcohol se siguió el mismo patrón.

Con respecto a la reserva ovárica, en referencia a las mujeres que no consumían alcohol, la mayoría tenía una baja reserva ovárica, seguidas de reserva ovárica normal y alta reserva ovárica. Con respecto a las mujeres que consumían alcohol, se siguió el mismo patrón.

5.5. Consumo de alcohol y edad

En relación a la edad, la edad media de las mujeres que se sometieron a FIV y que no consumían alcohol fue la misma entre ambos grupos y no hubo diferencia significativa.

5.6. Resultados de FIV e IMC

Atendiendo al IMC y a los resultados tras reproducción asistida podemos observar que en la mayoría de las variables se obtuvieron mejores resultados en las mujeres que pertenecían al grupo de obesidad, por lo que se procedió a cruzar la edad con el IMC, y se observó que la edad media de las mujeres que pertenecían al grupo de obesidad era la más baja seguida de mujeres con normopeso.

5.7. Enfermedades actuales y otras variables

La enfermedad con más frecuencia fue la enfermedad endocrinológica en mujeres con obesidad y en el caso de bajo peso, la enfermedad más común fue la enfermedad ginecológica. La segunda enfermedad con más alto porcentaje fue la enfermedad ginecológica en mujeres con normopeso y en mujeres con bajo peso, la segunda enfermedad más frecuente fue la enfermedad endocrinológica. Las enfermedades ginecológicas con más prevalencia fueron la endometriosis, SOP y los miomas. Dentro del grupo de las mujeres que padecían endometriosis la mayoría pertenecían a grupo de normopeso . En el caso del SOP, la mayoría pertenecían al grupo normopeso. Hubo una diferencia significativa entre SOP y las mujeres con obesidad. En el caso de las mujeres que padecía miomas, la mayoría pertenecían al grupo de normopeso.

5.8. Enfermedades actuales y resultados tras FIV

En referencia a los resultados obtenidos en reproducción asistida según el tipo de enfermedad padecida actualmente, la enfermedad en la que se reclutaron un número mayor de ovocitos fue la enfermedad de transmisión sexual, seguida de enfermedad mental. En cuanto al número de óvulos maduros, el número mayor fue perteneciente a enfermedad de transmisión sexual, seguidos de enfermedades endocrinológicas. Según el número de óvulos fecundados, la enfermedad en la que más óvulos fecundados se obtuvieron fue en enfermedad de transmisión sexual, seguida de enfermedad ginecológica, enfermedad mental, enfermedad endocrinológica y enfermedad genética hereditaria. Atendiendo a la tasa de fecundación según el tipo de enfermedad, la tasa más alta fue en enfermedad mental. Según el número de embriones y el tipo de enfermedad, la enfermedad en la que se obtuvo mayor número de embriones fue en enfermedad de transmisión sexual.

6. DISCUSIÓN

Este estudio se ha desarrollado con el propósito de conocer la influencia de la obesidad y otros factores como alcohol, tabaco, edad y enfermedades que padecen las mujeres de la muestra en los resultados de reproducción asistida de la clínica Ginemed de Sevilla. A continuación se discuten los resultados, empezando en primer lugar, por las características de las mujeres de la muestra. En segundo lugar, consumo de tabaco y otras variables como el IMC, edad y resultados de tratamiento. En tercer lugar, consumo de alcohol y otras variables como reserva ovárica, óvulos totales, ovocitos maduros, ovocitos fecundados, tasa de fecundación y embriones totales. En cuarto lugar, se analizan los resultados de fecundación in vitro e IMC. En quinto lugar se estudian las enfermedades actuales de las mujeres que se someten a fecundación in vitro y otras variables como IMC, edad y resultado de tratamiento. En sexto y último lugar, se describen las limitaciones de la investigación.

6.1. Características de las mujeres de la muestra.

En base a los resultados obtenidos, podemos observar que las mujeres que se sometieron a TRA tenían una edad media de 36,9 años aproximadamente. El estudio realizado por Zegers-Hochschild, Crosby, Musri, Souza, Martinez, Silva, Mojarra, Masoli & Posada (2020) en latino América en el año 2017 muestra la misma situación en cuanto a la edad de las mujeres, la edad media fue de 36,9 años.

Con respecto al IMC de las mujeres que se sometieron a reproducción asistida según la clasificación propuesta por la OMS, el 71,0% de nuestra muestra correspondía a este grupo, mientras que el 24% pertenecían al grupo de sobrepeso u obesidad. En esta misma línea, el estudio realizado por los autores Chavarro, Ehrlich, Colaci, Wright, Toth, Petrozza & Hauser (2012) en su población de estudio, las mujeres pertenecían el 65% al grupo de normopeso y el 35% a los grupos de sobrepeso y obesidad.

En referencia al consumo de tabaco en nuestro estudio, el 13,1% de las mujeres eran ex fumadoras, se observó una mayor proporción de mujeres no fumadoras con respecto al de fumadoras. En el estudio realizado por Fuentes et al. (2010) la población se distribuyó de forma similar, con una mayor proporción de mujeres no fumadoras, el 80%. El 15% de la población fueron mujeres fumadoras activas y el 5% se declararon fumadoras pasivas.

En el caso del alcohol el 77,7% de las mujeres que se sometieron a tratamiento de reproducción asistida no consumían alcohol mientras que el 22,3% si consumían. En cuanto estudio realizado por Dodge et al. (2017) el 27,7% de las mujeres de su estudio eran no bebedoras, el 68,7% se consideraban bebedoras sociales y el 3,6% de las mujeres eran bebedoras diarias.

Teniendo en cuenta las enfermedades previas y actuales de las mujeres de nuestro estudio, la mayoría de las mujeres no tenían ningún antecedente previo de interés, y no tenían ninguna enfermedad actual. Del 15% de las mujeres que padecían alguna enfermedad, la más prevalente fueron las enfermedades ginecológicas y endocrinológicas. En el estudio realizado por (Pisarska, Chan, Lawrenson, Gonzalez & Wang, 2019) las patologías más relacionadas con la infertilidad fueron el síndrome de ovarios poliquísticos, la endometriosis e infertilidad de origen inexplicable. Por lo que las patologías actuales más prevalentes en su estudio coinciden con las de nuestra población, siendo las más prevalentes las enfermedades endocrinas y ginecológicas.

Haciendo referencia al tipo de esterilidad, se observó en nuestra población una mayor prevalencia de mujeres afectadas de esterilidad primaria frente a secundaria. El estudio realizado por Benksim, Elkhoudri, Ait Addi, Baali & Cherkaoui (2017) coincidió con nuestros resultados siendo mayor la proporción de mujeres en su estudio

afectadas de esterilidad primaria frente a secundaria, 67.37% y 32.63% respectivamente, aunque la diferencia entre ambos grupos fue más significativa.

Con respecto a los resultados obtenidos en nuestra población de mujeres tras la estimulación ovárica, la tasa de fecundación media fue de 59,83% y 4,68 embriones medios obtenidos. El estudio realizado por Ajina et al. (2010) muestra una tasa de fecundación similar de un 50% y una media de embriones transferidos de 2,46.

6.2. Consumo de alcohol, tabaco y otras variables (tabaco, IMC, edad y resultados de tratamiento)

En relación a las mujeres que no consumían alcohol, la mayoría eran mujeres con normopeso, el patrón fue el mismo en el grupo de mujeres que si consumían alcohol. La tasa de fecundación y la media de embriones totales fue mínimamente superior en mujeres que no consumían alcohol. En relación a la edad, la edad media de las mujeres que se sometieron a FIV y que no consumían alcohol fue la misma las que consumían alcohol. La edad media fue la misma entre ambos grupos, no hubo diferencia significativa. Autores como Greenlee et al. (2003) evaluaron en sus estudios el consumo de alcohol durante el tratamiento de reproducción asistida y observaron un efecto negativo en resultados como la fertilización, la calidad del embrión y la implantación.

La edad media de las mujeres que se sometieron a FIV y que fumaban tuvo una diferencia mínima. No se observó una diferencia significativa pero podemos ver que a mayor edad menor consumo de cigarrillos al día. Autores como Ozekinci et al. (2015) no encontraron en su estudio nunca diferencia significativa entre las variables edad y tabaco.

En relación al consumo de tabaco e IMC no existe diferencia entre la variable peso y tabaco en nuestra población de estudio. No existe diferencia significativa entre los resultados obtenidos tras fecundación in vitro entre las mujeres fumadoras y no

fumadoras de nuestro estudio, aunque existen unos mínimos mejores resultados en las no fumadoras frente a las fumadoras. Autores como Greenlee, et al. (2003) confirmaban en su estudio que las mujeres que fuman durante el tratamiento de reproducción asistida, tienen peores resultados en comparación con las no fumadoras. Los exfumadores tienden a tener mejores resultados en las TRA que los fumadores actuales, pero muy pocos estudios individuales han investigado la influencia del abandono del hábito de fumar en los resultados de las TRA..

6.3. Resultados obtenidos en mujeres tras TRA e IMC.

La tasa de fecundación fue mayor en grupo de obesidad seguida del grupo de normopeso y sobrepeso. En cuanto al número medio de embriones el número superior fue perteneciente al grupo de obesidad, seguido de normopeso y sobrepeso. Con respecto a dichos resultados podemos observar, que en la mayoría de las variables se obtuvieron mejores resultados en las mujeres que pertenecían al grupo de obesidad, por lo que se procedió a cruzar la edad con el IMC. Se observó que la edad media de las mujeres que pertenecían al grupo de obesidad era más baja seguida de mujeres con normopeso y sobrepeso. Por otro lado, Ozekinci et al. (2015) concluyeron que la obesidad no afecta en gran medida los resultados de las TRA, sin embargo, las mujeres obesas pueden requerir una dosis significativamente más alta de gonadotropinas y duraciones de estimulación más prolongadas, sin afectar en gran medida los resultados del embarazo.

6.4. Enfermedades actuales en mujeres que se someten a TRA y otras variables como IMC, edad y resultado de tratamiento.

Con respecto a las enfermedades actuales de las mujeres que se sometieron TRA de nuestro estudio, el 85% no padecía ninguna enfermedad de interés. Las enfermedades más prevalentes fueron las enfermedades endocrinológica y ginecológica

respectivamente. Autores como Bulletti, Elisabetta, Silvia & Borini (2010) concluyeron en su estudio que entre el 25-50% de las mujeres que padecen infertilidad, son diagnosticadas de endometriosis. La endometriosis es una enfermedad crónica con dolor pélvico y asociada a la infertilidad la cual requiere tratamientos médicos y quirúrgicos dependiendo de los síntomas, la edad y el tipo de infertilidad. Los tratamientos eficaces y basados en la evidencia para la infertilidad asociada a la endometriosis incluyen la terapia quirúrgica conservadora y las tecnologías de reproducción asistida.

Haciendo referencia a nuestros resultados obtenidos, la mayoría de las mujeres que padecían endometriosis pertenecían al grupo de normopeso y una mínima parte pertenecían al grupo de obesidad. En el estudio realizado por Liu & Zhang (2017) se observó una asociación inversa entre la endometriosis y el IMC, a mayor IMC menor riesgo de padecer endometriosis.

La segunda enfermedad más prevalente fue el SOP. En los resultados obtenidos en nuestro estudio observamos una diferencia significativa entre SOP y las mujeres que padecían obesidad. El estudio realizado por Yang et al. (2018). En referencia al IMC y SOP concluyo con unos mejores resultados en TRA en mujeres que no padecían obesidad frente a las que si las padecían. La infertilidad fue mayor en mujeres que padecían obesidad. Además las mujeres con sobrepeso y obesidad obtuvieron un menor reclutamiento de ovocitos y un mayor consumo de medicamentos durante el tratamiento. El sobrepeso en mujeres con SOP fue un factor de riesgo para embriones de baja calidad y el aborto espontaneo. En dicho estudio no hubo diferencia entre la edad de las mujeres y SOP. El tercer problema más prevalente en las enfermedades actuales fueron los miomas. No se encontró en nuestro estudio ninguna relación con tener un mioma y padecer obesidad. Ninguna de las mujeres padecía obesidad. En cuanto a la relación de obesidad y miomas no se ha encontrado un conceso, algunos

autores como Sparic, Mirkovic, Malvasi & Tinelli (2016), concluyeron que no había ninguna relación entre obesidad y mioma. En esta misma línea, otros autores como Chiaffarino, Parazzini, Vecchia, Chatenoud, DiCintio & Marsic (1999) tampoco encontraron ninguna relación entre ambas variables.

6.5. Limitaciones

La primera limitación está relacionada con la recogida de datos de la obesidad según el IMC, ya que contábamos con el peso y la altura de las mujeres, sin embargo, no se ha podido reflejar otras medidas antropométricas, como por ejemplo, el perímetro abdominal, que nos proporciona información acerca de la distribución de la grasa corporal.

La segunda limitación fue el pequeño tamaño muestral de las pacientes con IMC superior a 30 (obesidad), por lo que los resultados obtenidos han de tenerse en cuenta con cautela. Además, no se ha podido disponer de los datos referidos a las dosis de gonadotropinas y a las duraciones de estimulación requeridas en las muestras según el IMC (Ozekinci et al., 2015). En este sentido, en nuestro estudio las mujeres con obesidad han obtenido una mayor tasa de fecundación y número medio de embriones, pero estos resultados no pueden ser extrapolados, ya que el número de mujeres con obesidad es de 230 y las de normopeso es de 2.323, por tanto existe una gran diferencia en la muestra de ambos grupos.

La tercera limitación es la referida a los datos recogidos de las pacientes que se sometieron a reproducción asistida, ya que se recogió la variable tasa de fecundación y embriones totales obtenidos, pero no se recogió la variable nacidos vivos debido a que la mujer una vez que consigue el embarazo, es derivada a centro específicos para su seguimiento.

La cuarta limitación, es que a la hora de tener en cuenta datos recogidos durante el tratamiento de reproducción asistida como recuento folicular o medidas de los folículos nos podemos encontrar pequeñas diferencias debido a que el tratamiento era llevado a cabo por un equipo de especialista en reproducción asistida, pero en ellos hay una pequeña variabilidad interoperador a pesar de existir objetivos comunes (Polo & Espinos, 2015).

7. CONCLUSIONES

La edad e IMC medio fue correspondiente a normopeso. La mayoría de las mujeres que se sometieron a tratamiento no consumían ni alcohol ni tabaco. En cuanto al consumo de tabaco e IMC, no existen diferencias significativas del consumo de tabaco entre las mujeres con normopeso y las que tienen obesidad. Con respecto al consumo de alcohol e IMC, se observó una mínima diferencia entre las mujeres que no consumían alcohol frente a las que consumían. Obteniendo mejores resultados las mujeres no consumidoras de alcohol.

En relación a los resultados obtenidos en mujeres tras TRA e IMC, se ha encontrado una mayor tasa de fecundación en el grupo de obesidad, seguida de grupo de normopeso y sobrepeso. En cuanto al número medio de embriones, se siguió el mismo patrón. Con respecto a dichos resultados podemos observar, que en la mayoría de las variables se obtuvieron mejores resultados en las mujeres que pertenecían al grupo de obesidad, por lo que se procedió a cruzar la edad con el IMC. Se observó que la edad media de las mujeres que pertenecían al grupo de obesidad era la más baja seguida de mujeres con normopeso y sobrepeso, por lo que la pequeña diferencia que encontramos en nuestro estudio con respecto al IMC y los resultados de TRA pueden estar influenciados por la diferencia de edad de las mujeres de nuestra población. Se confirma la hipótesis de que no existen diferencias significativas en la reserva ovárica entre las mujeres con normopeso, sobrepeso y obesidad. Las enfermedades más prevalentes fueron las enfermedades endocrinológicas y ginecológicas respectivamente. En los resultados obtenidos en nuestro estudio observamos una diferencia significativa entre SOP y las mujeres que padecían obesidad.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Aibar, V., Martínez, L. (2011). *Fecundación in vitro*. Servicio de Obstetricia y ginecología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. Recuperado http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/clase2011_fecundacion_in_vitro.pdf.
- Ajina, M., Naifer, R., Harrabi, I., Loussaief, W., Ibalá, S & Saad A. (2010). Profiles of embryos designed by fertilization assisted and their impact on the rate of pregnancies. *La Tunisie Medical*, 88 (1), 23-29. Recuperado de: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20415209/>
- American Society for reproductive medicine. (2006). Effect of a very-low-calorie diet on in vitro fertilization outcomes. *Fertility Sterility* 86,(2)7–9. Recuperado de: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(06\)00567-X/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(06)00567-X/fulltext)
- American Society for reproductive medicine. (2012). Medicamentos para inducir la ovulación. Recuperado de: https://www.asrm.org/uploadedFiles/ASRM_Content/Resources/Patient_Resources/Fact_Sheets_and_Info_Booklets_en_Espanol/BOOKLET%20Medicamentos%20para%20inducir%20la%20ovulacion%20rev%2011-7-12.pdf.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice and Practice Committee. (2014) Female age-related fertility decline Committee Opinion. *Fertility & Sterility*, 589,(101),633-634. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.032
- Arranz, L., Ruiz, O., Aguirre, R., Gaviño, G., Gaviño, A. & Moreno, G. (2009). Estrés percibido en mujeres a quienes se realizarán tratamientos de reproducción asistida y sus parejas. *Revista de especialidades de Médico-Quirúrgica*, 14(3), 117-120. Recuperado de: <https://biblat.unam.mx/es/revista/revista-de->

- especialidades-medico-quirurgicas/articulo/estres-percibido-en-mujeres-a-
quienes-se-realizaran-tratamientos-de-reproduccion-asistida-y-sus-parejas
- Asociación pro derechos civiles, económicos y sociales. (2015) Técnicas de
reproducción asistida. Recuperado de [http://www.adeces.org/wp-
content/uploads/2015/05/Infertilidad_TRA.pdf](http://www.adeces.org/wp-content/uploads/2015/05/Infertilidad_TRA.pdf).
- Augood, C. Duckitt, K & Templeton, A. (1998).Smoking and female infertility: a
systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, 13(6), 1532-1539.
doi: 10.1093/humrep/13.6.1532
- Barbany, M. & Foz, M. (2002) Obesidad concepto, clasificación y diagnóstico. *Anales
del Sistema de Navarra*, 25 (1),7-16. Recuperado de:
[file:///C:/Users/Antonio/AppData/Local/Temp/5466-
Texto%20del%20art%C3%ADculo-8290-1-10-20090217.pdf](file:///C:/Users/Antonio/AppData/Local/Temp/5466-Texto%20del%20art%C3%ADculo-8290-1-10-20090217.pdf)
- Belan, M., Harnois-Leblanc, S., Laferrère, B., Baillargeon, J. (2018). Optimizing
reproductive health in women with obesity and infertility. *Canadian medical
association journal*.190 (24), 742-745. doi: 10.1503/cmaj.171233
- Bellver, J., Rossal, LP., Bosch, E., Zuñiga, A., Corona, JT., Melendez, F. (2003)
Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertility and
Sterility*.79 (5), 1136-1140. doi:[https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(03\)00176-6](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(03)00176-6)
- Benksim, A., Elkhoudri, N., Ait Addi, R., Baali, A & Cherkaoui, M. (2017) Difference
between Primary and Secondary Infertility in Morocco: Frequencies and
Associated Factors. *Royan Institute International Journal of Fertility and
Sterility*. 12 (2), 141-146. DOI: 10.22074/ijfs.2018.5188
- Bonfill, X., & Urrutia, G. (2015) Análisis y generación de evidencias en reproducción
medicamentosa asistida. *Universidad Autónoma de Barcelona*. Recuperado en
https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2015/hdl_10803_322783/rbgv1de1.pdf

- Brewer, C.J., & Balen, A. (2010). The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*, 140 (3), 347–364. doi: 10.1530/REP-09-0568
- Brugo, O., Chilik, M., & Kopelman, M. (2003). Infertility: Causes and definitions. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 54 (4), 227-248. Recuperado de <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v54n4/v54n4a03.pdf>
- Buckley, J., Keil, A., McGrath, L., & Edwards, J. (2015). Evolving methods for inference in the presence of healthy worker survivor bias. *Epidemiology*. 26 (2), 204-212. doi: 10.1097/EDE.0000000000000217
- Bulletti, C., Elisabetta, M., Silvia, C., & Borini, A. (2010). Endometriosis and infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2(27), 441- 447. doi: 10.1007/s10815-010-9436-1
- Campbell, J.M., Lane, M., Owens, J.A., Bakos, H.W. (2015). Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biomedicine Online*, 31(5), 593-604. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.07.012
- Catalano, P. (2010). Obesity, insulin resistance, and pregnancy outcome. *Reproduction*; 140 (3):365-71. doi: 10.1530/REP-10-0088
- Cea D' Ancona, M. A. (2001) Metodología cuantitativa. Estrategias y técnicas de investigación social. Recuperado de: http://www.trabajosocial.unlp.edu.ar/uploads/docs/metodologia_cuantitativa__estrategias_y_tecnicas_de_investigacion_social__cea_d_ancona.pdf
- Chavarro, J., Ehrlich, S., Colaci, D., Wright, D., Toth, T., Petrozza, J.C. & Hauser, R. (2012). Body mass index and short-term weight change in relation to treatment outcomes in women undergoing assisted reproduction. *Fertility and Sterility*. 98(1): 109–116. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.04.012

Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. (2009). A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *European journal of clinical nutrition*, 63(1), 78–86. doi: [10.1038/sj.ejcn.1602904](https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602904)

Chiaffarino, F., Parazzini, F., Vecchia, C., Chatenoud, L., Di Cintio, E., & Marsico S. (1999). Diet and uterine myomas. *Obstet Gynecol.* 94(3): 395-398. doi: 10.1016/s0029-7844(99)00305-1

Cortines, G. & Jimenez, D. (2015.) *El papel del manejo emocional en mujeres con problemas de infertilidad*. Universidad Pontificia de Comillas. Madrid.

Recuperado en

<https://repositorio.comillas.edu/jspui/bitstream/11531/1153/1/TFM000151.pdf>

Craig, J., Jenkins, T., Carrell, D., Hotaling, J. (2017). Obesity, male infertility, and the sperm epigenome. *Fertility & Sterility*, 107(4), 848-859. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.115.

Cui. N., Wang. H., Wang, W., Zhang, J., Xu. W., Jiang, L., Yang. A., & Hao, G. (2016). Impact of Body Mass Index on Outcomes of *In Vitro* Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection Among Polycystic Ovarian Syndrome Patients. (2016) *Cellular Physiology and Biochemistry*. 39 (5), 1723-1734. doi: 10.1159/000447873

Damario, M. (2014). *General Aspects of fertility and Infertility*. Hertfordshire, United Kingdom: Editorial Human Press.

doi:<https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.10.008>

Dandona, P., Dhindsa, S. (2011). Update: hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes and obesity *Journal Clinical Endocrinology & Metabolism*. 96 (9), 2643–2651. doi.org/10.1210/jc.2010-2724

Dechaud, H., Anahory, T., Reyftmann, L., Loup, V., Hamamah, S., Hedon, B. (2006).

Obesity does not adversely affect results in patients who are undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *European Journal Obstetric & Gynecology Reproductive Biology*, 127(1), 88–93. doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.12.009

Del Pino, C., Frías, O., & Palomino, M. (2014). La revisión sistemática cuantitativa en enfermería. *Revista Iberoamericana de enfermería comunitaria*, 7(1), 24-39.

Recuperado de:

<http://enfermeriacomunitaria.org/web/attachments/article/890/RIdeC-v7-n1-enero-junio-2014%20-%20Originales%203%20-%20La%20revisi%C3%B3n%20sistem%C3%A1tica%20cuantitativa%20en%20enfermer%C3%ADa.pdf>

Dodge, L., Missmer, S., Thornton, K., Hacker, M. (2017) Women's alcohol

consumption and cumulative incidence of live birth following in vitro

fertilization. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 34(7), 877-883.

doi: 10.1007/s10815-017-0923-5

Dokras A, Baredziak L, Blaine J, Syrop C, VanVoorhis BJ, Sparks A. (2006). Obstetric

outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women.

Obstetrics & Gynecology, 108(1), 61–69. doi:

10.1097/01.AOG.0000219768.08249.b6

Einarsson S., Bergh C., Friberg B., Pinborg A, Klajnbard A., Karlström P., Kluge L.,

Larsson I., Loft A., Mikkelsen-Englund A., Stenlöf K., Wistrand A., & Thurin-

Kjellberg A. (2017) Weight reduction intervention for obese infertile women

prior to IVF: a randomized controlled trial. *Human Reproduction*, 32 (8), 1621–

1630. DOI: 10.1093/humrep/dex235

- Emperaire, J. (2015). *Ovulation Stimulation with gonadotropins*. Bordeaux, France: Springer. doi: 10.1016/b978-0-12-801238-3.65169-3
- Escudero, L. (2012). Estimulación ovárica en reproducción asistida. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 58 (3), 191-199. Recuperado de: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol58_n3/pdf/a06v58n3.pdf
- Firns, S. Cruzat, V. Keane, K. Joesbury, K. Lee, A & Newsholme, P. (2015). The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 16(13), 133-134. doi: 10.1186/s12958-015-0133-x
- Frayne, J. & Hauck, Y. (2017). Enjoying a healthy pregnancy: GPs' essential role in health promotion. *Australian Family Physician*, 46(1):20-25. Recuperado de <https://www.racgp.org.au/download/Documents/AFP/2017/Jan-Feb/AFP-Jan-Feb-2017-Focus-Frayne.pdf>
- Fuentes, A. Munoz, A. Barnhart, K. Arguello, B. Diaz, M & Pommer, R. (2010). Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertility and Sterility*, 93(1), 89-95. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.073
- Garvey, W., Garber, A., Mechanick, J., Bray, G., Dagogo-Jack, S, E., Karl, N., Pollack, P., Plodkowsket, R.(2014). American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocrine Practice*, 22(7), 977-89. doi.org/10.4158/EP161356.ESGL
- Garcia, G. & Velazquez, R. (2015). *Reproducción humana asistida, Aportación de los cuidados de enfermería*. Facultad de enfermería. Universidad de Valladolid. Recuperado de: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/11921>

- Ginemed. Unidad Hospitalaria de reproducción asistida. (2017). *Ciencia e innovación para ofrecer lo mejor de la medicina en las personas*.
- Goedeke, S., Daniels, K., Thorpe, M., & Du Preez. (2015). Building extended families through embryo donation: the experiences of donors and recipients. *Human Reproduction*, 30(10), 2340-2350. doi: 10.1093/humrep/dev189
- Greenlee, A. Arbuckle, T & Chyou, P. (2003). Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epidemiology* 14(4), 429-36. doi: 10.1097/01.EDE.0000071407.15670.aa
- Grodstein, F. Goldman, B & Cramer D.W. (1994). Infertility in women and moderate alcohol consumption. *American Journal of Public Health*. 84(9), 1021-1022. doi: 10.2105/ajph.84.9.1429
- Guerra M, Peña S, Viveros S. (2010). *Manual de publicaciones de la American Psychological Association*. 6ª ed. México: Editorial Manual Moderno.
- Havelaar, A., Kirk, M., Torgerson, P., Gibb, H., Hald, T., Lake, R. (2015). World Health Organization global estimates and regional comparisons of the burden of foodborne disease in 2010. *PLoS Medicine*. 12(12), e1001923. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001923
- Hernández, R., Fernández-Collado, C. y Baptista, P. (2006). *Metodología de la investigación*. México: McGraw-Hill. Recuperado de: https://www.academia.edu/7920705/Hern%C3%A1ndez_Sampieri_R_Fern%C3%A1ndez_Collado_C_Baptista_Lucio_P_M%C3%A9todo_de_la
- Hernandez, M., & Villulas, M. (2015). *Caso clínico; Papel de la enfermera en la consulta de esterilidad*. (Tesis pregrado) Universidad de Valladolid. Valladolid. Recuperado de: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/13268?show=full>.

- Hila, M., & Biderman, H. (2014). Ovariann tissue cryopreservation and transplantation. Hertforshire, United Kingdom:Editorial Human Press.13(12),1595-1603. doi: 10.1007/s10815-016-0814-1
- Hakim, R. Gray, H & Zacur H. (1999). Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertility & Sterility*,70 (4), 632-637. doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00257-X
- Hoes, A., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A., Cooney, M. et al. (2016).GuíaESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Revista Española de Cardiología*, 69(10), 894-910. doi: 10.1016/j.recesp.2016.09.004
- Hyland, A. Piazza, K. Hovey, K. Ockene, J. Andrews, C. Rivard C. (2015). Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative. *Tobacco Control*, 24(4), 328-335. .doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2013-051458.
- Jenaro, R., Moreno-Rosset,C., Antequera, J., & Flores, R.(2008). La evaluación psicológica en infertilidad: el “dera” una prueba creada en España. *Revista papeles del Psicólogo*. 29 (2), 176-185. Recuperado de <http://www.papelesdelpsicologo.es/pdf/1584.pdf>
- Cazalla, M. & Isla, L. (2019). Estudios de las principales drogas. Atención de enfermería al paciente drogodependiente. Edición 1. Sistema Nacional de Salud. Recuperado de <https://sevilla.formacion.sspa.juntadeandalucia.es/moodle/course/info.php?id=1847>.

Kort, H.I., Massey, J., Elsner, C., Mitchell-Leef, D., Shapiro, D., Witt, M., et al. (2006).

Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *Journal of Andrology*, 27 (3),450-452. doi.org/10.2164/jandrol.05124.

Kouhung, W., & Hornstein, M. (2016). Cause of female infertility. *Uptodate*.

Recuperado de; <https://www.uptodate.com/contents/treatments-for-female-infertility>.

Lamb, D., Lipshultz, L. Male infertility: recent advances and a look toward the future (2000). *Curr Opin Urol*, 10 (4), 359–62. DOI: 10.1097/00042307-200007000-00011

Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. (2015). Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Human Reproduction*, 30 (1), 122-132. doi.org/10.1093/humrep/deu276.

Lequerica, F., & Llana, C. (2013). *Repercusiones psicológicas de las técnicas de reproducción asistida*. (tesis de maestría) Universidad de Oviedo, España.
https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/2000_osteba_publicacion/es_def/adjuntos/2000/e_00_05_reproduccion_humana.pdf

Levens, E., Skarulis, M. (2008). Assessing the role of endometrial alteration among obese patients undergoing assisted reproduction. *Fertility and sterility*, 89(6), 1606–1608. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.03.079

Lewis, S., Kumar, K. (2015). The paternal genome and the health of the assisted reproductive technology child. *Asian Journal of Andrology*, 17(4), 616–622. DOI: [10.4103/1008-682X.153301](https://doi.org/10.4103/1008-682X.153301)

Linné, Y. (2004). Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obesity Reviews*, 5(3), 137–143. doi: [10.1111/j.1467-789X.2004.00147.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2004.00147.x)

- López, J. Moreno, G, & Vital. V. (2014). Donación de ovocitos. *Revista Mexicana de la Medicina de la Reproducción*, 6(2), 145-167. Recuperado de:
file:///C:/Users/TEMP.USUARIO-PC.000/Downloads/art.revision_ovocitos.pdf
- Liu, Y., & Zhang, W. (2017). Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget*, 8(29),
4692846936. doi:[10.18632/oncotarget.14916](https://doi.org/10.18632/oncotarget.14916).
- Lundgren, K., Romundstad, L., Düring, V., Mørkved, S., Kjøtrod, S.
& Moholdt, T. (2016). Exercise prior to assisted fertilization in
overweight and obese women (FertilEX):
study protocol for a randomized
controlled trial. *BioMed Central*. 17 (268). doi: [10.1186/s13063-016-1398-x](https://doi.org/10.1186/s13063-016-1398-x)
- Luke, B. Adverse effects of female obesity and interaction with race on reproductive
potential (2017). *Fertility & Sterility*, 107 (4), 868-877. doi:
[10.1016/j.fertnstert.2017.02.114](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.02.114).
- Luke, B., Brown, M., Stern, J., Missmer, S., Fujimoto, V., Leach, R. (2011). Female
obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and
live birth rates. *Human Reproduction*, 26(1), 245-252.
doi.org/10.1093/humrep/deq306
- Marquard, K. L., Stephens, S. M., Jungheim, E. S., Ratts, V. S., Odem, R. R.,
Lanzendorf, S., & Moley, K. H. (2011). Polycystic ovary syndrome and
maternal obesity affect oocyte size in in vitro fertilization/intracytoplasmic
sperm injection cycles. *Fertility and sterility*, 95(6), 2146–2149.e1. doi:
[10.1016/j.fertnstert.2010.10.026](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.10.026)
- Masmiquel, L. (2018). Obesidad: visión actual de una enfermedad crónica. *Medicina
Balear* 33 (1), 48-58. doi: [10.3306/MEDICINABALEAR.33.01.48](https://doi.org/10.3306/MEDICINABALEAR.33.01.48)

- Matorras, R. & Hernández, J. (2007). *Estudio y tratamiento de la pareja estéril*. Sociedad Española de Fertilidad, Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción y Asociación Española de Andrología y de la Sociedad Española de Contracepción. Madrid: Adalia. Recuperado de <http://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/recomendaciones/completo.pdf>
- Matorras, W. R. (2011). *La infertilidad en España: Situación actual y perspectivas*. Recuperado de: http://www.merck.es/www.merck.es/es/images/Libro%20Blanco_infertiidad_tcm503_90692.pdf?Version
- Maya N., Seth R. Ties B., Sheryl V., & Gretchen A. (2012). National, Regional, and Global Trends in Infertility Prevalence Since 1990: A Systematic Analysis of 277 Health Surveys, 9 (12). e1001356. doi: 10.1371/journal.pmed.1001356
- Meike, A., Mutsaerts, M., Anne, M., Van O., Henk G., Jan M. B., Walter, K., Kuchenbecker, D., Denise, A., Carolien, Koks., Ron van, G., Eugenie M., Kaaijk, J. Gerrit, O., Broekmans, F., Bemelmans, W., Cornelis, L., Verberg, M., van der Veen, F., Klijn, N., Mercelina, P., Kasteren, Y., Annemiek W., Brinkhuis, A., Vogel, N., Mulder, R., Bruin, J., Marko Sikkema, J., Greef, M., Bogt, N., Land, J., Mol, J & Hoek, A. (2018). Randomized Trial of a Lifestyle Program in Obese Infertile Women. *The new england journal of medicine*, 374 (20), 1942-1953 doi: 10.1056/NEJMoa1505297
- Michael, P. Karen, R. Hammond, M, John, I. Nichols, L. Scott, H & Slayden. (2003) Effect of obesity on recombinant follicle-stimulating hormone absorption: subcutaneous versus intramuscular administration. *Fertility and Sterility*, 80, (1) 99-102. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00566-1

- Minguez, L., Chavarro, J. & Gaskins, A. (2018). Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. *Fertility and Sterility*, 110 (4),587-592. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.026
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2016).Muertes atribuibles al consumo de tabaco en España, 2000-2014. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Recuperado de: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/MuertesTabacoEspana2014.pdf>
- Moran, L., Tsagareli, V., Noakes, M & Norman, R. (2016). Altered Preconception Fatty Acid Intake Is Associated with Improved Pregnancy Rates in Overweight and Obese Women Undertaking in Vitro Fertilisation. *Nutrients* 4(8), 1. doi: 10.3390/nu8010010
- Moreno, M. (2012). Definition and classification of obesity. *Revista Médica de Clínica Las Condes (RMCLC)*. 23(2),124-128. doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70288-2
- Moreno, R., Antequera, J., Jerano, R., & Gómez, S. (2009). La psicología de la reproducción: La necesidad del psicólogo en las unidades de reproducción humana. *Revista clínica y salud*, 20(1), 79-90.Recuperado de: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1130-52742009000100007
- National Center for Biotechnology Information.(2016). MeSH (Medical Subject Headings) is the NLM controlled vocabulary thesaurus used for indexing articles for PubMed. Recuperado de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>
- Observatorio Español de las drogas y las adicciones.(2019). Encuesta sobre alcohol y drogas en España (edades),1995-2017. Delegación del Gobierno para el Plan

Nacional sobre Drogas. Recuperado de:

https://pnsd.sanidad.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2019_Informe_EDADES.pdf

Organización panamericana de salud (2005). Neurociencia del consumo y dependencia de sustancia psicoactivas . Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. ISBN 92 4 156235 8. Recuperado de:

https://www.who.int/substance_abuse/publications/neuroscience_spanish.pdf

Organización Mundial de la Salud. (2010). *Glosario de terminología en Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). Versión revisada y preparada por el International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) y la Organización Mundial de la Salud (OMS)*. Recuperado de

http://www.who.int/reproductivehealth/publications/infertility/art_terminology2/es/

Organización Mundial de la Salud. (2011). *Obesidad y sobrepeso*. Recuperado de:

<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>

Organización mundial de la salud (2020). Obesidad y Sobrepeso. Recuperado de:

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>

Ozekinci, M.; Seven, A.; Olgan, S.; Sakinci, M.; Keskin, U.; Akar, M.E.; Ceyhan, S.T.; Ergun, A. (2015). Does obesity have detrimental effects on IVF treatment outcomes? *BMC Women's Health*, 19 (15), 61. doi: 10.1186/s12905-015-0223-0

Padwal, R., Pajewski, N. & Allison, D. (2011). Using the Edmonton obesity staging system to predict mortality in a population-representative cohort of people with overweight and obesity. *Cmaj group*, 183(14), E1059-66. doi:

<https://doi.org/10.1503/cmaj.110387>

- Palomba, S., Falbo, A., Giallauria, F., Russo, T., Rocca, M. Tolino, A., Zullo, F., & Orio F. (2010). Six weeks of structured exercise training and hypocaloric diet increases the probability of ovulation after clomiphene citrate in overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial *Human Reproduction*, 25, (11) 2783–2791. doi: 10.1093/humrep/deq254
- MartosPerea A., López G., Padrón M., Campos, A ., Santamaría, C., Ynga M., Peniche J., Espinosa E & Ballesteros J. (2014). Evaluación, diagnóstico, tratamiento y oportunidades de prevención de la obesidad. *Acta de pediatría de México*, (35), 316-337. Recuperado de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2014/apm144i.pdf>
- Perestelo- Pérez, L. (2013). Standards on how to develop and report systematic reviews in Psychology and Health. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, (13), 49-57. doi.org/10.1016/S1697-2600(13)70007-3.
- Piña , A., Sondón, G., & Moreno, G.(2015). El surgimiento del letrozol como fármaco de elección en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. *Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción*, 7 (4), 141-144. Recuperado de : <https://www.reproduccion.org.mx/articulo/h5strongel-surgimiento-del-letrozol-como-faacutermaco-de-eleccioacuten-en-el-tratamiento-del-siacutendrome-de-ovario-poliquiacutesticostrongh5-h6strongthe-rise-of-letrozole-as-the-drug-of-election-in-the-treatment-of-polycystic-ovary-syndromestrongh6>
- Pisarska, M., Chan, J., Lawrenson, K., Gonzalez, T & Wang, E. (2019) Genetics and Epigenetics of Infertility and Treatments on Outcomes. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 104(6), 1871–1886. doi.org/10.1210/jc.2018-01869

- Polo, A., & Espinos J.J (2015). *Impacto de la obesidad en los ciclos de fecundación in vitro* (Tesis Doctoral). Departamento de Pediatría, Ginecología y Obstetricia. Facultad de Medicina. Universidad Autonoma de Barcelona.
- Polyzos, N., Camus, M., Llacer, J., Pantos, K., & Tournaye, H. (2013). Corifollitropina followed by menotropin for poor ovarian responders' trial (COMPORT): a protocol of a multicentre randomised trial. *BMJ Open*.5(6), 20-30.
doi:10.1136/bmjopen-2013-002938
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine.
(2012).Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertility & Sterility* .
110(4):611-618. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.016
- Provost, M., Acharya, K., Acharya, C., Yeh, J., Steward, R & Eaton, J.(2016).
Pregnancy outcomes decline with increasing bodymass index: analysis of
239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010
Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertility & Sterility*,105
(3), 663–669. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.11.008
- Registro Sociedad Española de Fertilidad. (2013). Técnicas de reproducción asistida (IA y FIV/ICSI). Informe estadístico final. Recuperado en
https://www.registrosef.com/public/docs/sef2013_IAFIV.pdf
- Regueiro, A., y Valero, A. (2011). Infertility female intervention. *Scielo* 4(3), 27-35.
doi: 10.5231/psy.writ.2011.2009
- Rincón, A., Mesa, P., Monsalve, C. & Aristizábal, N. (2013). Enfoque diagnóstico y terapéutico del paciente con obesidad. *Medicina U.P.B*, 32(2), 151-170.
Recuperado de <https://www.redalyc.org/pdf/1590/159032387006.pdf>

- Rossi, B. Berry, K. Hornstein, Cramer, D. Ehrlich, S & Missmer S. (2011) Effect of alcohol consumption on in vitro fertilization. *Obstetrics & Gynecology*, 117(1), 136-142. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31820090e1
- Ruiz, R. & Silio, T. (2013) *Maternidad Subrogada. Revision Bibliografica*. Universidad de Cantabria. Cantabria. Recuperado de:
<https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/2971/RuizMartinezR.pdf?s>
- Servicio Andaluz de Salud. Consejeria de Salud. (2015). *Guia de reproduccion humana asisitida en el sistema sanitacio público de Andalucia*. Junta de Andalucia.
Recuperado de
http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/unidad_de_reproduccion/ficheros/guia_reproduccion_humana_asistida_sspa_2015.pdf
- Sociedad Española de Fertilidad. (2011). *Saber más sobre fertilidad y reproducción asistida*. Recuperado de
<http://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/recomendaciones/completo.pdf>
- Sociedad Española de contracepción. (2013). *Anticoncepción combinada oral, transdérmica y vaginal*. Recuperado de:
http://sec.es/descargas/PS_Anticoncepcion_Hormonal_Combinada_Oral_Transdermica_Vaginal.pdf
- Smulders, B., Sanne, M., Oirschot, V., Farquhar, C., Rombauts, L., & Kremer, J. (2010). Pretratamiento con píldora anticonceptiva oral, progestágeno o estrógeno para los protocolos de estimulación ovárica en mujeres a las que se les realizan técnicas de reproducción asistida. *Biblioteca Cochrane Plus*, 3(1), 02-14. doi: 10.14651858.

- Sparic, P., Mirkovic, L., Malvasi, A., & Tinelli, A. (2016). Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Fertility & Sterility*, 9(4), 424-435. doi: 10.22074/ijfs.2015.4599
- Steinkampf, M., Hammond, K., Nichols, J & Slayden, H. (2003) Effect of obesity on recombinant folliclestimulating hormone absorption:subcutaneous versus intramuscular administration. *Fertility and Sterility* 80 (1), 99-102. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00566-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00566-1)
- Thomsen, L., Humaidan, P., Bungum, L & Bungum, M. (2014). The impact of male overweight on semen quality and outcome of assisted reproduction. *Asian Journal of Andrology*, 16(5), 749–54. doi: 10.4103/1008-682X.125398
- Van Der Linden, M., Buckingham, K., Farquhar, C., Kremer, L., & Metwally, M. (2011). Apoyo de las fase luteinica en los ciclos de reproduccion asisitida. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7 (7), CD009154. doi: 10.1002/14651858.CD009154
- Viera-Molina, M. y Guerra-Martín, M. D. (2018). Análisis de la eficacia de las técnicas de reproducción asistida: una revisión sistemática. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 41 (1): 107-116. doi.org/10.23938/assn.0254
- Walker, W. (2009). Molecular mechanisms of testosterone action in spermatogenesis. *Steroids*, 74(7), 602-607. doi: 10.1016/j.steroids.2008.11.017
- World Health Organization. Obesity and overweight . World Health Organization (2018) Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Yang, W., Yang, R., Lin, M., Yang, Y., Song, X., Zhang, J., Yang, S., Song, Y., Li, J., Pang, T., Deng, F., Zhang, H., Wang, Y., Li, R., & Jiao, J. (2018). Body mass

index and basal androstenedione are independent risk factors for miscarriage in polycystic ovary syndrome. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*, 16(1), 119. doi: 10.1186/s12958-018-0438-7

Zegers-Hochschild, F. Crosby, J. Musri, C. Souza, M. Martinez, G. Silva, A. Mojarra, J. Masoli & D. Posada. (2020). On behalf of the Latin American Network of Assisted Reproduction. *JBRA Assisted Reproduction* ,24 (3),362-378. doi: 10.5935/1518-0557.20200029.

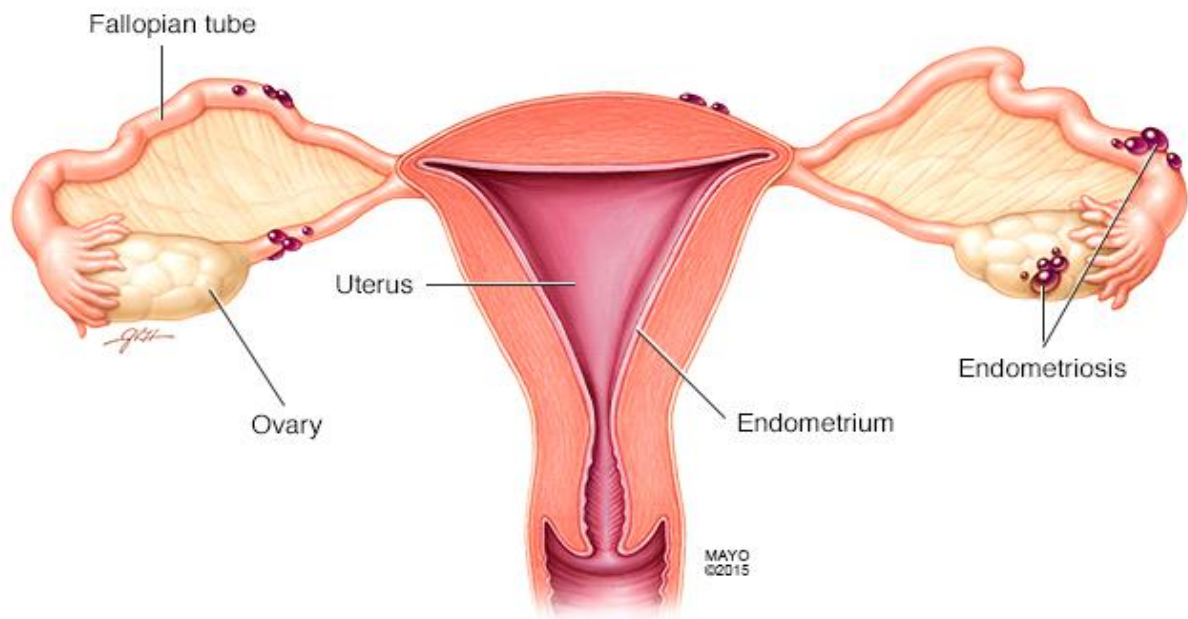
9. ANEXOS

Anexo 1. Histerosalpingografía.



Fuente: ¿Qué es una histerosalpingografía? (2016, Abril 5). Recuperado de <http://mujerdecolores.com/estudio-de-las-trompas/>

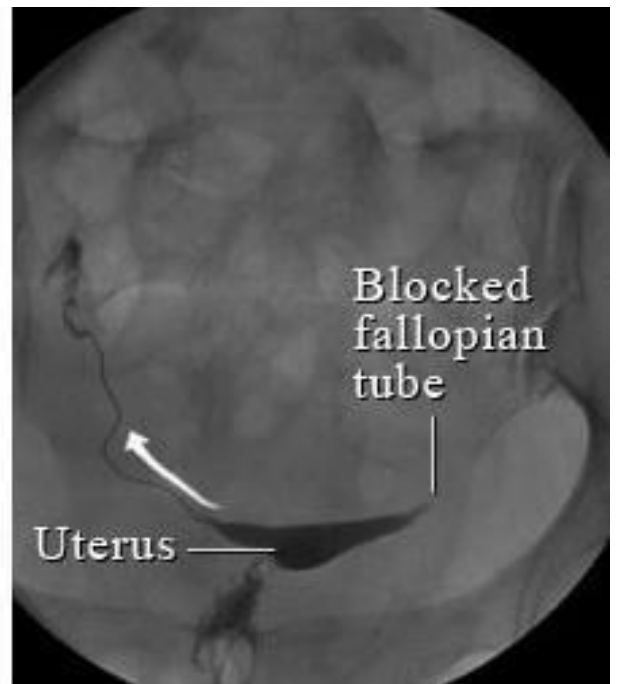
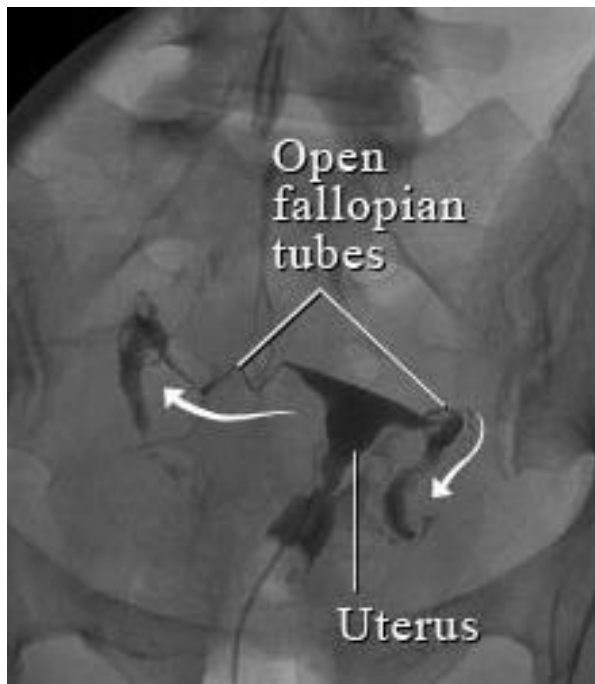
Anexo 2. Endometriosis.



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

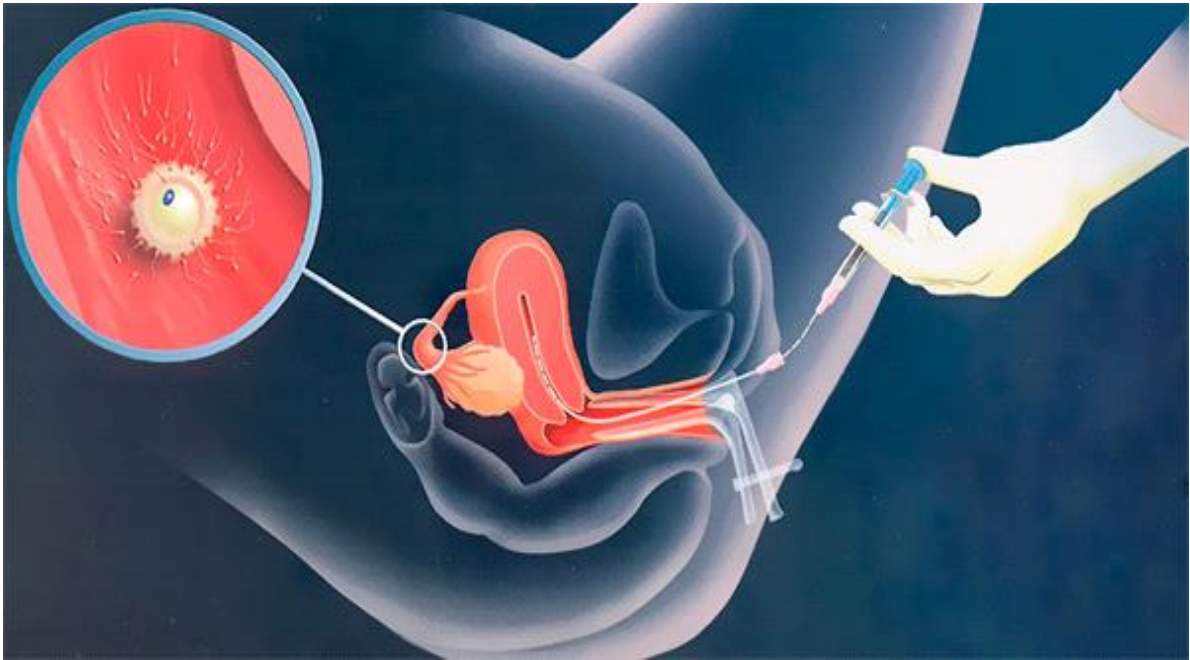
Fuente: Endometriosis: Overview (2016, Agosto 20). Recuperado de <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/endometriosis/home/ovc-20236421>

Anexo 3. Obstrucción tubárica.



Fuente: Enfermedad tubárica e infertilidad (s.f). Recuperado de <http://www.concebir.com/enfermedad-tubarica-e-infertilidad/>

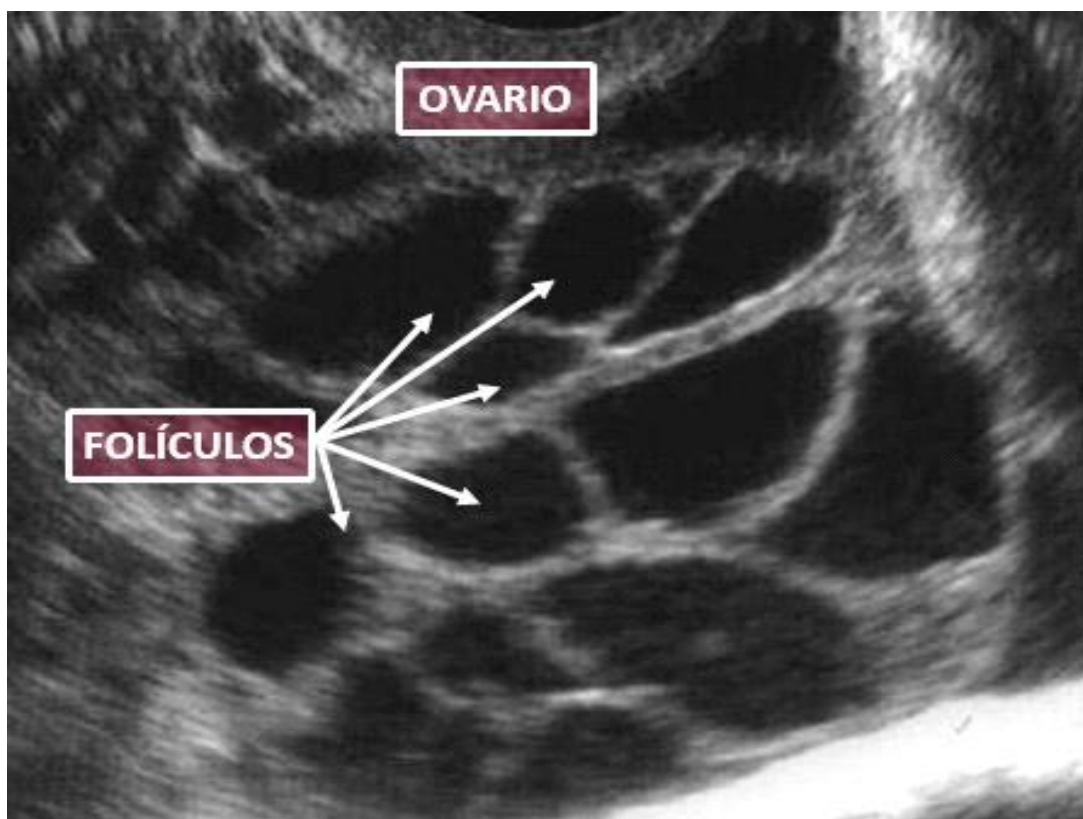
Anexo 4. Inseminación.



Fuente: Inseminación Artificial (s.f). Recuperado de

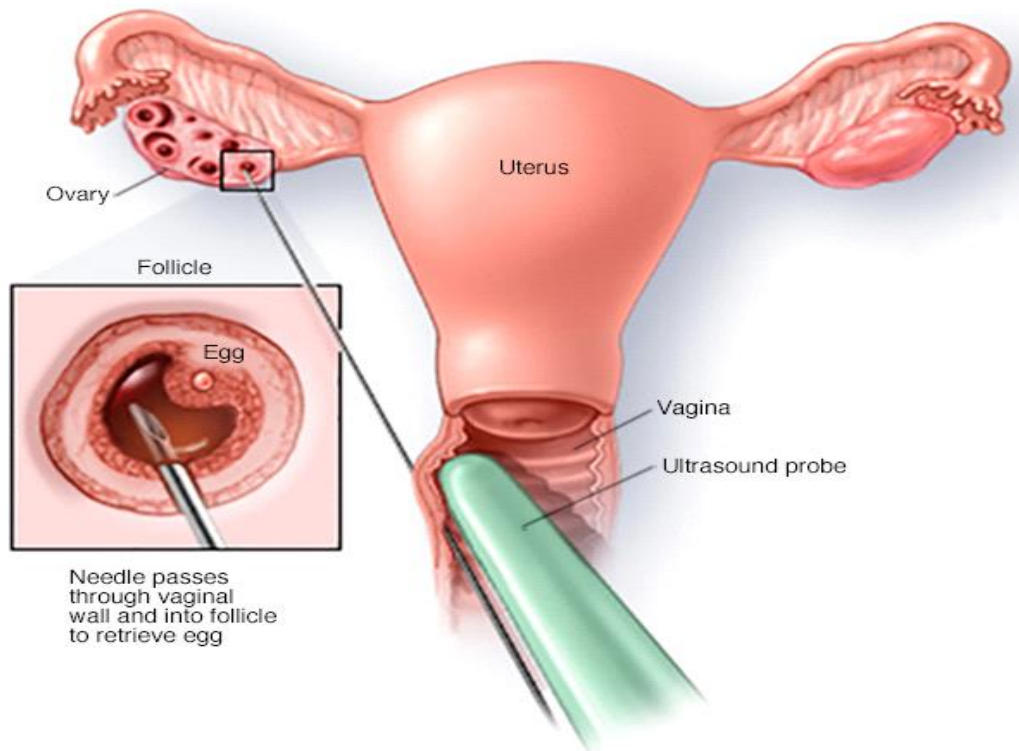
<http://www.invitrogestar.com/index.php?ruta=pagina/web/tratamientos&detalle=inseminacion-artificial>

Anexo 5. Estimulación ovárica controlada.



Fuente: Inducción de la Ovulación (s.f). Recuperado de http://www.fertilab.net/ginecopedia/fertilidad/inducccion_de_la_ovulacion

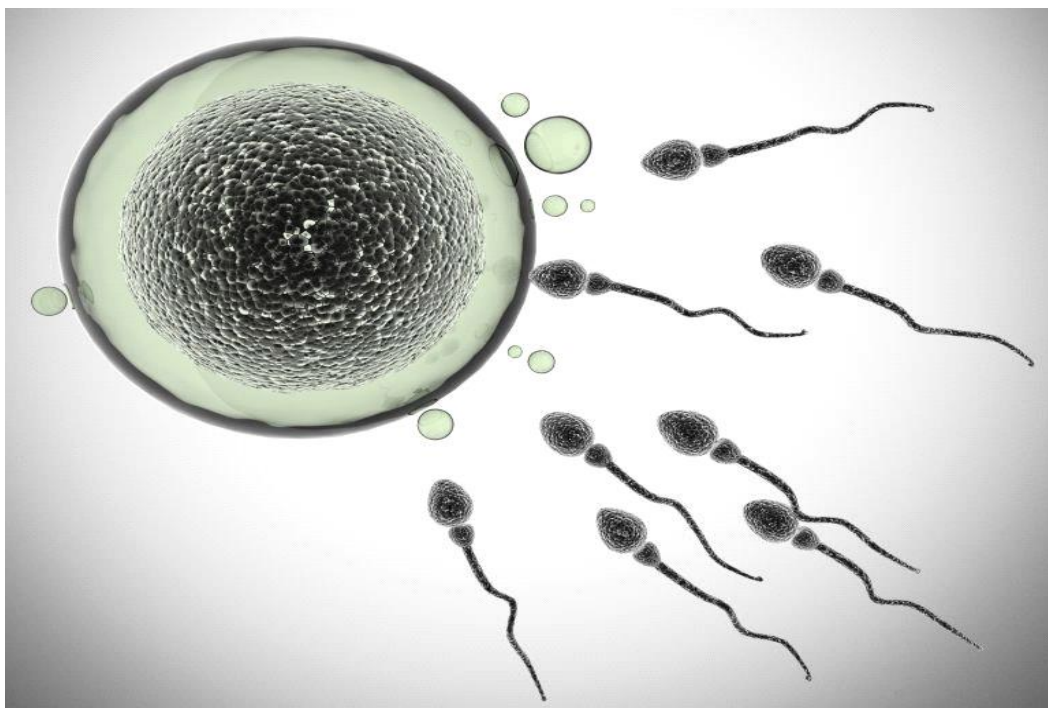
Anexo 6. Aspiración folicular.



© MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH. ALL RIGHTS RESERVED.

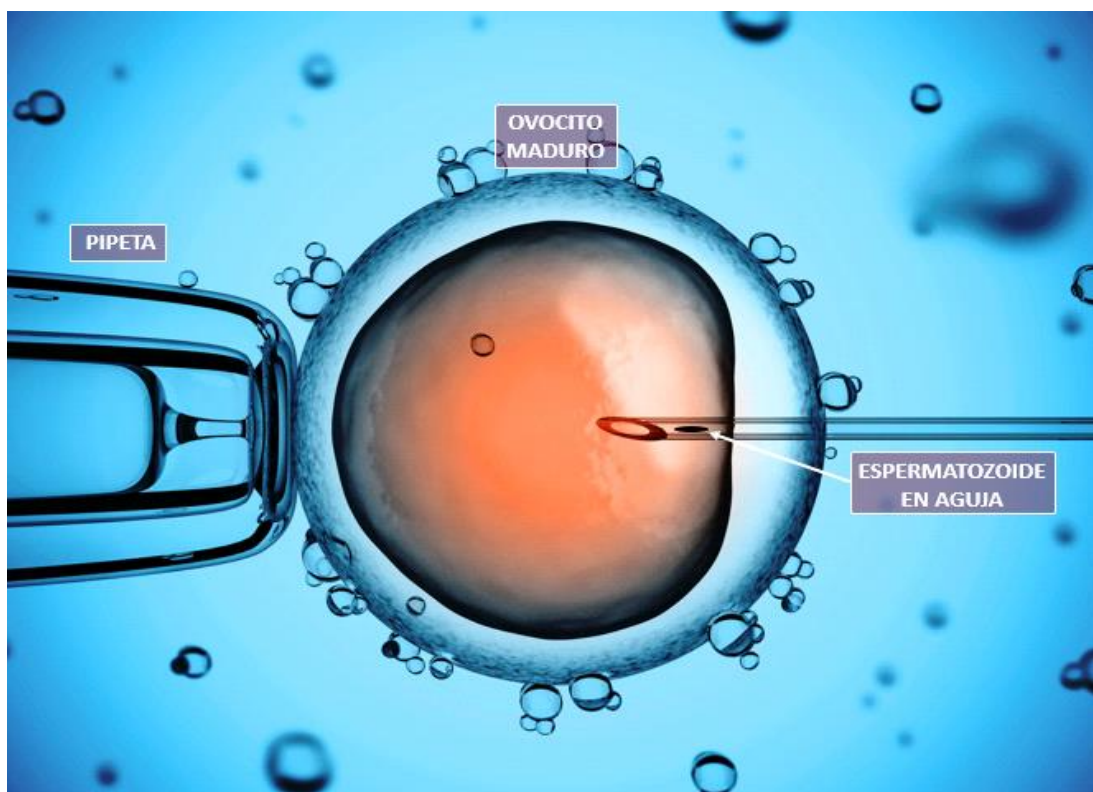
Fuente: In Vitro Fertilization (IVF) (2016, Junio 16). Recuperado de <http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/in-vitro-fertilization/details/what-you-can-expect/rec-20206943>

Anexo 7. Fecundación in Vitro.



Fuente: La ventana – Opinión (2015, Diciembre 24). Recuperado de http://cadenaser.com/programa/2015/12/24/la_ventana/1450973139_492541.html

Anexo 8. Fecundación Inyección Intracitoplasmática de Espermatozoides.



Fuente: Princeton IVF (s.f). Recuperado de <http://www.princetonivf.com/icsi-1/>

Anexo 9. Transferencia Embrionaria.



Fuente: La reproducción asistida marcada por la actualidad (s.f). Recuperado de <http://slideplayer.es/slide/1073912/>

Anexo 10. Aprobación de la realización de la tesis doctoral por parte de la Comisión de investigación y Ética del grupo Ginemed (2018).



**CERTIFICADO DE ACUERDOS DE LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y
ÉTICA DEL GRUPO GINEMED**

Asunto: Aprobación realización tesis María Viera Molina

Pascual Sánchez Martín, en su calidad de Presidente de la Comisión de Investigación y Ética del grupo Ginemed,

CERTIFICA

Qué en sesión mantenida por la Comisión el día 19 de junio de 2018, se contemplo como tema del orden del día, la aprobación a la realización de la Tesis Doctoral por parte de María Viera Molina con datos e información del Grupo Ginemed. Se asigna a Alba Ginés Domenech como tutora del trabajo a realizar.

En Sevilla, 10 de junio de 2019

Clínicas Ginemed, S.L.
C.I.F.: B-41.880.231



Fdo.: Pascual Sánchez Martín

Fuente: Clínicas Ginemed (2018).

Anexo 11. Informe favorable del Portal de Ética de Investigación Biomédica (PEIBA).

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/Dª: Carlos García Pérez como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/Investigador (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de Investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA,
(INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA)

Protocolo, Versión: 1

HIP, Versión:

CI, Versión:

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la Investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Sevilla a 19/02/2021

D/Dª. Carlos García Pérez, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío



Código Seguro De Verificación:	f074ace4e6891d23ddd26d13442b97e1f8787927	Fecha	19/02/2021
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Carlos García Pérez		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaletica/xhtml/ayuda/verificafirmaDocumento.iface/coda/f074ace4e6891d23ddd26d13442b97e1f8787927	Página	1/2



CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 30/06/2020 y recogida en acta 15/2020 la propuesta del/de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA ,
(INFLUENCIA DE LA OBESIDAD EN LAS TÉCNICAS DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA)
Protocolo, Versión: 1
HIP, Versión:
CI, Versión:

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidenta/a

D/Dª. Víctor Sánchez Margalet

Vicepresidenta/a

D/Dª. Dolores Jiménez Hernández

Secretario/a

D/Dª. Carlos García Pérez

Vocales

D/Dª. Enrique Calderón Sandubete

D/Dª. José Gamacho Montero

D/Dª. Gabriel Ramírez Soto

D/Dª. Ana Melcón de Dios-

D/Dª. Cristina Pichardo Guerrero

D/Dª. Javier Vitorica Fernandez

D/Dª. Juan Carlos Gomez Rosado

D/Dª. MARIA EUGENIA ACOSTA MOSQUERA

D/Dª. Luis Lopez Rodríguez

D/Dª. Enrique de Alava Casado

D/Dª. EVA MARIA DELGADO CUESTA

D/Dª. ANGELA CEJUDO LOPEZ

D/Dª. M LORENA LOPEZ CERERO

D/Dª. Amancio Camero Moya

D/Dª. Regina Sandra Benavente Cantalejo

D/Dª. M José Carbonero Cells

D/Dª. Jose Salas Turrents

D/Dª. LUIS GABRIEL LUQUE ROMERO

D/Dª. ANTONIO PÉREZ PÉREZ

D/Dª. María Pilar Guadix Martín

D/Dª. ESPERANZA GALLEGU CALVENTE

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.

Lo que firmo en Sevilla a 19/02/2021



Código Seguro De Verificación:	f074ace4e6891d23ddd26d13442b97a1f87879f7	Fecha	19/02/2021
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Carlos García Pérez		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldetetica/xhtml/ayuda/verificaFirmaDocumento.ifaca/coda/f074ace4e6891d23ddd26d13442b97a1f87879f7	Página	2/2



Fuente: Portal de Ética de Investigación Biomédica (PEIBA).

Anexo 12. Ficha cuestionario sobre las diferentes variables incluidas en el estudio.

IDENTIFICADOR PACIENTE		PESO	
EDAD INICIO TRATAMIENTO		TALLA	
FECHA INICIO CICLO		IMC	

FUMADOR	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	BEBEDOR/A	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
Cigarrillos/día			UBE		
EXFUMADOR	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO			

ANTECEDENTES	ENFERMEDADES ACTUALES
<input type="checkbox"/> Enfermedad Cardiovascular	<input type="checkbox"/> Enfermedad Cardiovascular
<input type="checkbox"/> Enfermedad Dermatológica	<input type="checkbox"/> Enfermedad Dermatológica
<input type="checkbox"/> Enfermedad Digestiva	<input type="checkbox"/> Enfermedad Digestiva
<input type="checkbox"/> Enfermedad Endocrinológica	<input type="checkbox"/> Enfermedad Endocrinológica
<input type="checkbox"/> Enfermedad Genética Hereditaria	<input type="checkbox"/> Enfermedad Genética Hereditaria
<input type="checkbox"/> Enfermedad Ginecológica	<input type="checkbox"/> Enfermedad Ginecológica
Especificar: _____	Especificar: _____
<input type="checkbox"/> Enfermedad Mental	<input type="checkbox"/> Enfermedad Mental
<input type="checkbox"/> Enfermedad Neurológica	<input type="checkbox"/> Enfermedad Neurológica
<input type="checkbox"/> Enfermedad Respiratoria	<input type="checkbox"/> Enfermedad Respiratoria
<input type="checkbox"/> Enfermedad transmisión Sexual	<input type="checkbox"/> Enfermedad transmisión Sexual
<input type="checkbox"/> Enfermedad Genética Hereditaria	<input type="checkbox"/> Enfermedad Genética Hereditaria
<input type="checkbox"/> Nada destacable	<input type="checkbox"/> Nada destacable
<input type="checkbox"/> Neoplasia	<input type="checkbox"/> Neoplasia
<input type="checkbox"/> Otras: _____	<input type="checkbox"/> Otras: _____

ESTERILIDAD PRIMARIA	ESTERILIDAD SECUNDARIA
<input type="checkbox"/> Alteración Seminal	<input type="checkbox"/> Alteración Seminal
<input type="checkbox"/> Anomalías Pélvicas	<input type="checkbox"/> Anomalías Pélvicas
<input type="checkbox"/> Endometriosis	<input type="checkbox"/> Endometriosis
<input type="checkbox"/> Esterilidad de origen desconocido	<input type="checkbox"/> Esterilidad de origen desconocido
<input type="checkbox"/> Familia mono/homoparental	<input type="checkbox"/> Familia mono/homoparental
<input type="checkbox"/> Genético	<input type="checkbox"/> Genético
<input type="checkbox"/> Insuficiencia Ovárica	<input type="checkbox"/> Insuficiencia Ovárica
<input type="checkbox"/> Serodiscordante	<input type="checkbox"/> Serodiscordante
<input type="checkbox"/> Trastornos Ovulatorios	<input type="checkbox"/> Trastornos Ovulatorios
<input type="checkbox"/> Vasectomia	<input type="checkbox"/> Vasectomia
<input type="checkbox"/> Otras: _____	<input type="checkbox"/> Otras: _____

RESULTADO TRAS TRATAMIENTO REPRODUCCION ASISTIDA	
TOTAL FOLICULOS	
OVULOS TOTALES	
OVOCITOS MADUROS	
OVOCITOS FECUNDADOS	
TASA DE FECUNDACION	
TOTAL EMBRIONES	

Fuente: Elaboración propia.