



## Repercusiones del índice de masa corporal masculina en los resultados de ICSI

Cancino-Villarreal P, González-Ortega C, Calull-Bagó A, Zúñiga-Sánchez P, Gutiérrez-Gutiérrez AM

### Resumen

**OBJETIVO:** primario, determinar la influencia de la obesidad paterna en la tasa de embarazo, implantación, aborto y de recién nacido en casa en pacientes que reciben tratamientos de fertilización in vitro con ICSI. El objetivo secundario: determinar el efecto del índice de masa corporal del padre en la calidad seminal y embrionaria y en la tasa de fertilización.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** estudio retrospectivo, comparativo y observacional al que se incluyeron ciclos ICSI con transferencia embrionaria. Los ciclos se dividieron en 3 grupos según el IMC paterno: peso normal (18.5-24.99 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25-29.99 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).

**RESULTADOS:** se estudiaron 365 ciclos consecutivos en fresco en los que se encontró un incremento significativo en la tasa de aborto en pacientes con obesidad comparados con el grupo sano (39.0 vs 12.9,  $p = 0.02$ ), y una significativa disminución en la tasa de recién nacido en casa (38.6 vs 23.6;  $p = 0.04$ ), además de menor tasa de embriones de excelente calidad, sin afectar la tasa de fertilización con ICSI.

**CONCLUSIONES:** los resultados demuestran que aun cuando las tasas de embarazo e implantación son elevadas en pacientes con sobrepeso y obesidad con técnicas de alta complejidad o ICSI, el desarrollo embrionario, la tasa de aborto y tasa de recién nacido en casa se ven afectados por el incremento del IMC paterno.

**PALABRAS CLAVE:** calidad embrionaria, ICSI, índice de masa corporal paterno, obesidad, sobrepeso.

Ginecol Obstet Mex. 2017 Aug;85(8):531-540.

## Impact of male body mass index on ICSI outcome.

Cancino-Villarreal P, González-Ortega C, Calull-Bagó A, Zúñiga-Sánchez P, Gutiérrez-Gutiérrez AM

### Abstract

**OBJECTIVE:** The aim of the present study was primarily to determine the influence of paternal obesity on pregnancy, implantation, abortion

Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida, León, Guanajuato, México.

**Recibido:** abril 2016

**Aceptado:** abril 2017

### Correspondencia

Patricia Cancino Villarreal  
pcancino77@outlook.es

### Este artículo debe citarse como

Cancino-Villarreal P, González-Ortega C, Calull-Bagó A, Zúñiga-Sánchez P, Gutiérrez-Gutiérrez AM. Repercusiones del índice de masa corporal masculina en los resultados de ICSI. Ginecol Obstet Mex. 2017 ago;85(8):531-540.

and take home baby rates in patients undergoing in vitro fertilization with ICSI. Secondly, to determine the impact of paternal body mass index (BMI) on semen parameters, fertilization rate and embryo quality.

**MATERIALS AND METHODS:** Retrospective, comparative and observational study. 352 cycles of ICSI with embryo transfer were included. They were divided in three groups based on male BMI: Normal (18.5-24.99 kg/m<sup>2</sup>), overweight (25-29.99 kg/m<sup>2</sup>), and obesity ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).

**RESULTS:** Male obesity was associated with a significant increased miscarriage rate when compared with the normal group (39.0 vs 12.9,  $p = 0.02$ ) and a significantly lower take home baby rate (23.6 vs 38.6,  $p = 0.04$ ). We also found a lower rate of top quality embryos, without affecting fertilization with ICSI.

**CONCLUSION:** Our results demonstrate that even though pregnancy and implantation rates are elevated when ICSI is performed in overweight and obese patients, embryo development, miscarriage and take home baby rates are affected with increased paternal BMI.

**KEYWORDS:** Embryo quality; ICSI; Paternal body mass index; Obesity; Overweight

Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida, León, Guanajuato, México.

#### Correspondence

Patricia Cancino Villarreal  
pcancino77@outlook.es

## ANTECEDENTES

La obesidad es una enfermedad sistémica, crónica y multifactorial, no exclusiva de países económicamente industrializados, que implica a todos los grupos de edad, etnias y clases sociales; la enfermedad ha alcanzado proporciones epidémicas en todo el mundo. En la actualidad, México ocupa el primer lugar en obesidad en el mundo; 73% de la población adulta tienen exceso de peso. La prevalencia tiende a incrementarse durante la edad reproductiva de ambos sexos, el mayor número de casos, por grupo de edad, se encontró entre personas de 25-44 años.<sup>1</sup>

El sobrepeso y la obesidad incrementan significativamente el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles; se asocian en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia y algunos tipos de cáncer.<sup>2</sup> El sistema reproductor también se ve afectado de manera negativa por

la obesidad, por lo menos en 10% de la población.<sup>3-5</sup> Existen discrepancias acerca de este tema debido a que algunos estudios han demostrado un efecto negativo de la obesidad en la concepción espontánea y con técnicas de reproducción asistida mientras que otros reportan resultados reproductivos similares a los que se obtienen en la población sana.<sup>6-8</sup>

Las contribuciones del sobrepeso y la obesidad femenina a la fertilidad se han estudiado ampliamente.<sup>9</sup> Las publicaciones recientes confirman que la obesidad materna se relaciona con cambios en el ovocito que repercuten negativamente el desarrollo embrionario y reducen las tasas de embarazo en las técnicas de fertilización in vitro.<sup>10-12</sup> Aun cuando el éxito del desarrollo embrionario depende de las contribuciones genéticas y epigenéticas del gameto femenino o masculino, la repercusión del factor masculino en la calidad embrionaria y subsecuente desarrollo ha sido poco estudiada. La edad y el



índice de masa corporal del padre (IMC) pueden contribuir de manera importante al desarrollo embrionario.<sup>13</sup>

La obesidad masculina en pacientes en edad reproductiva se ha triplicado en los últimos 30 años, lo que coincide con un incremento de la infertilidad masculina en todo el mundo, reflejado en mayor número de parejas que acuden a la clínicas de infertilidad para recibir tratamientos de reproducción asistida, sobre todo la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI).<sup>14,15</sup>

La infertilidad afecta, aproximadamente, a 15% de las parejas, y 40% es atribuida al factor masculino.<sup>16</sup> En la actualidad se ha demostrado una asociación entre obesidad masculina y subfertilidad, que es independiente del incremento del índice de masa corporal femenina.<sup>8, 17,18</sup> La obesidad es un factor importante que contribuye a la infertilidad masculina.<sup>19</sup> Existe evidencia del efecto negativo de la obesidad en el potencial reproductivo del hombre, que no solo afecta los parámetros seminales, sino también altera la estructura física y molecular de las células germinales en el testículo y en el espermatozoide maduro.<sup>20,21</sup>

En dos metanálisis publicados recientemente se reporta que no encuentran una correlación clara entre el incremento del IMC del hombre y los parámetros seminales,<sup>22,23</sup> y que puede haber otros factores en el paciente obeso que disminuyen la capacidad reproductiva; como el incremento en la fragmentación del ADN espermático y una capacidad reducida de unión ovocito-esperma;<sup>24,25</sup> estas alteraciones no se ven reflejadas en el análisis del semen convencional, pero sí afectan los resultados de las técnicas de reproducción asistida.

Existe información limitada e inconsistente del efecto de la obesidad del padre en los resultados de la fertilización *in vitro*. En un estudio pros-

pectivo efectuado por Colaci y colaboradores, en el que analizaron 114 parejas, no encontraron asociación significativa entre hombres con sobrepeso-obesidad comparados con pacientes de peso normal.<sup>26</sup> Por lo contrario, Bakos y su grupo reportaron una reducción lineal en la tasa de embarazo y en la de nacidos vivos, así como aumento en la tasa de aborto con el incremento del IMC del varón al analizar 305 parejas.<sup>7</sup>

Son necesarios más estudios para clarificar si la obesidad paterna representa un problema para los resultados de éxito en las técnicas de reproducción asistida con ICSI.

El objetivo primario de este estudio fue: determinar la influencia de la obesidad paterna en la tasa de embarazo, implantación, aborto y tasa de recién nacido en casa en pacientes que reciben tratamientos de fertilización *in vitro* con ICSI. El objetivo secundario fue: determinar la repercusión del IMC del padre en la calidad seminal, tasa de fertilización y calidad embrionaria.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, comparativo y observacional efectuado en ciclos consecutivos en fresco en el Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida en León, Guanajuato, entre octubre de 2012 y abril de 2015; con indicación de ICSI por: factor masculino, factor de origen desconocido, falla en la fertilización mediante el método *in vitro* convencional en un ciclo previo, ciclos de PGD y con un número limitado de ovocitos maduros.<sup>27</sup>

Se incluyeron en este estudio las parejas masculinas de las mujeres que recibieron fertilización *in vitro* por ICSI, sin antecedente de vasectomía; en ciclos con gametos homólogos, con información completa de peso y talla. Se excluyeron los hombres con muestras provenientes de biopsia testicular.

### Determinación del índice de masa corporal

Los datos se obtuvieron de un cuestionario que respondieron todos los pacientes antes de la obtención de la muestra seminal; se solicitó información acerca de los antecedentes reproductivos y médicos, estilo de vida y datos que pudieran afectar el estudio. El cuestionario contenía las siguientes preguntas: nacionalidad, edad, peso, estatura, días de abstinencia sexual, ocupación, consumo de tabaco y de alcohol, fiebre en los últimos 15 días, administración de algún medicamento, padecimiento actual de alguna enfermedad, vasectomizado, tratamiento con quimioterapia y antecedentes de varicocele.

El peso y la talla se utilizaron para calcular el IMC con la fórmula:  $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$  ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Los pacientes se dividieron en tres grupos según la clasificación establecida por la Organización Mundial de la Salud (OMS): peso normal (18.5-24.99  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), sobrepeso (25-29.99  $\text{kg}/\text{m}^2$ ) y obesidad ( $\geq 30$   $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

### Estimulación ovárica

La estimulación ovárica se efectuó conforme a lo indicado en el protocolo descrito,<sup>28</sup> con FSH recombinante, el segundo día de la menstruación, dependiendo de las características clínicas de las pacientes y su reserva ovárica. Al quinto día, o al encontrar un folículo mayor de 14 mm mediante ultrasonido, se indicó la administración de antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas (aGnRH); y hGC recombinante cuando dos o más folículos tenían  $\geq 18$  mm de diámetro.

### Aspiración folicular

La aspiración de los ovocitos se efectuó a las 37 h posteriores a la aplicación transvaginal de la hCG guiada por ultrasonido. Luego de identificar los complejos ovocito-corona-cúmulus se

lavarón en *human tubal fluid* (HTF) con hepes complementado con 5% de albúmina sérica humana y, posteriormente, se cultivaron individualmente en microgotas de 20  $\mu\text{L}$  de *global total for fertilization*, que estaban cubiertas con parafina. Se conservaron en un ambiente de 6% de  $\text{CO}_2$ , 37°C y 90% de humedad relativa, al menos dos horas antes de ser decumulados para su microinyección.

### Preparación del semen

El semen se preparó con las técnicas de gradientes de densidad y lavado, dependiendo de la concentración y movilidad de la muestra. En las muestras seminales preparadas por gradientes se utilizaron dos fases: una de alta y otra de baja densidad.

Las muestras de semen con oligozoospermia o astenozoospermia severa se procesaron mediante lavado, consistente en diluir la muestra 1:1 con medio de cultivo y centrifugar, durante 10 minutos, a 60 rpm; por último, se decanta para eliminar el sobrenadante y el *pellet* que se formó en el fondo se resuspende de nuevo.

### Procedimiento de ICSI y cultivo embrionario

La ICSI convencional se llevó a cabo con un microscopio invertido Olympus IX71 equipado con inyectores Eppendorf Celltram Air y Celltram Vario. Se valoró el estado de madurez nuclear y solo los ovocitos en metafase II se microinyectaron. Los espermatozoides se seleccionaron con una magnificación de 400 x con modulación de Hoffman. Con esta magnificación se excluyeron los espermatozoides con alteraciones morfológicas severas y la microinyección se llevó a cabo según nuestra técnica descrita.<sup>29</sup> El tiempo aproximado requerido para efectuar un procedimiento de ICSI fue de 20, máximo 40 minutos por paciente. Para el cultivo de los embriones se utilizó *global total medium*.



La fertilización se confirmó por la existencia de dos pronúcleos y dos cuerpos polares entre 16-18 horas después de la microinyección. Los cigotos con adecuada fertilización se cambiaron a medio fresco cada 24 horas. Los embriones se clasificaron excelentes cuando en el día 2 tuvieron menos de 10% de fragmentación y 4 blastómeras simétricas, y en día 3 menos de 10% de fragmentos y 8 blastómeras simétricas, sin multinucleación. La transferencia embrionaria se efectuó en día 3, y se seleccionaron los embriones de excelente calidad con base en el criterio descrito.

#### Soprote de fase lútea

Como soporte de fase lútea se indicó progesterona intramuscular, que se aplicó 24 horas después de la aspiración folicular, 50 mg diarios durante 8 a 10 semanas, a menos que la fracción beta hGC hubiese sido negativa. La prueba de fracción beta hGC se llevó a cabo a los 14 días posteriores a la transferencia de embriones. El embarazo clínico se definió como la existencia de latido cardíaco fetal por ultrasonido a las 6-7 semanas.

La tasa de implantación se calculó con el número de sacos gestacionales implantados en los embriones transferidos.

Los resultados se expresan en porcentajes. Las diferencias entre las tasas de fertilización, embriones de excelente calidad, embarazo, implantación, aborto y tasa de recién nacido en casa entre los grupos clasificados por el IMC paterno se analizaron en una tabla de contingencia 2x2 mediante prueba de Fisher. Las variables continuas en medias y sus diferencias se analizaron con t Student. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. El análisis se realizó con el paquete estadístico Graphpad Prism versión 6.0.

## RESULTADOS

En el programa de fertilización in vitro de nuestro centro se analizaron 365 ciclos de ICSI en fresco, de los que en 352 se realizó la transferencia embrionaria. En 13 ciclos no se efectuó transferencia embrionaria y los embriones se criopreservaron; 11 ciclos debido a falta de desarrollo endometrial y 2 porque fueron ciclos de ICSI con PGD. Los pacientes varones de las parejas se dividieron en 3 grupos según su IMC: peso normal (18.5-24.99 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25-29.99 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>). Puesto que no hubo pacientes con bajo peso, no se incluyó este grupo en el estudio.

No hubo diferencia entre los grupos con respecto a la edad del padre, y como no hubo diferencias con significación estadística en cuanto a los factores contribuyentes femeninos en el grupo normal, sobrepeso y obesidad; se incluyeron: edad, FSH basal, días de estimulación, dosis de gonadotropinas (Gn), pico de estradiol, número de ovocitos aspirados y ovocitos maduros.

#### Cuadro 1

El IMC promedio de la población estudiada fue de 28.2 kg/m<sup>2</sup>; de los 352 pacientes analizados 19.3% (n= 68) tuvieron peso normal, 50.9% (n=179) sobrepeso y 29.8% (n=105) obesidad. En 80.7% de los ciclos analizados, el varón tuvo sobrepeso u obesidad. No se encontró diferencia significativa entre los grupos en cuanto a la causa de la infertilidad. **Cuadro 2** La mayoría de las parejas con causas múltiples tuvieron un factor masculino junto con un factor tubárico o factor uterino.

En el análisis de datos se encontró mayor porcentaje de pacientes con parámetros seminales normales en el grupo de IMC normal (66.2%) comparado con el grupo de sobrepeso y obe-

**Cuadro 1.** Características descriptivas de los grupos de estudio

| IMC (kg/m <sup>2</sup> )         | Índice de masa corporal del padre |                      |                 | Valor p |
|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|-----------------|---------|
|                                  | Normal 18.5 – 24.99               | Sobrepeso 25 – 29.99 | Obesidad ≥ 30   |         |
| Edad del padre                   | 37.0 ± 6.3                        | 38.2 ± 6.4           | 37.6 ± 5.9      | NS      |
| Edad de la madre                 | 34.4 ± 5.4                        | 35.49 ± 5.5          | 35.24 ± 5.6     | NS      |
| FSH basal                        | 7.2 ± 3.4                         | 6.6 ± 4.2            | 7.8 ± 4.3       | NS      |
| Días de estimulación             | 8 ± 1.5                           | 8.40 ± 1.6           | 8.40 ± 1.9      | NS      |
| Dosis de gonadotropinas          | 1957.2 ± 673.8                    | 2183.3 ± 803.4       | 2112.1 ± 742.9  | NS      |
| Pico de estradiol                | 1654.3 ± 882.4                    | 1792.4 ± 505.6       | 1524.3 ± 826.97 | NS      |
| Cantidad de ovocitos recuperados | 12 ± 7.53                         | 11.8 ± 6.0           | 11.7 ± 7.3      | NS      |
| Número de ovocitos en MII        | 8.7 ± 5.33                        | 8.7 ± 4.5            | 8.87 ± 5.3      | NS      |

**Cuadro 2.** Causas de infertilidad en los grupos de estudio

| Diagnóstico                               | Índice de masa corporal del padre |                                 |                          | Valor p |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------|
|   | Normal<br>18.5 – 24.99 n = 70     | Sobrepeso<br>25 – 29.99 n = 189 | Obesidad<br>≥ 30 n = 106 |         |
| Factor masculino                          | 21.4% (15)                        | 27.5% (52)                      | 26.4% (28)               | NS      |
| Factor inexplicable                       | 14.3% (10)                        | 14.8% (28)                      | 14.2% (15)               | NS      |
| Baja reserva ovárica                      | 10% (7)                           | 9% (17)                         | 8.5% (9)                 | NS      |
| Falla en la fertilización en ciclo previo | 7.1% (5)                          | 5.8% (11)                       | 6.6% (7)                 | NS      |
| Causas múltiples                          | 47.1% (33)                        | 42.9% (81)                      | 44.3% (47)               | NS      |

sidad (40.8% y 36.2%, respectivamente), lo que tuvo significación estadística (**Cuadro 3**). Existe asociación entre la tasa de desarrollo de embriones de excelente calidad en día 3 y el IMC del padre. Se observa una tendencia en la que la calidad embrionaria disminuye conforme se incrementa el IMC del padre; con una tasa significativamente mayor de 54.3% en el grupo de pacientes con IMC normal *versus* el grupo de pacientes con obesidad (47.7%;  $p = 0.03$ ).

Los resultados clínicos obtenidos se muestran en el **Cuadro 3**. En la tasa de embarazo no se encontró diferencia estadísticamente significativa. La tasa de implantación en el grupo de peso normal, sobrepeso y obesidad fue de: 26.8, 26.7 y 23.1%, respectivamente. Hubo disminución en el grupo de obesidad aunque no se encontró di-

ferencia con significación estadística. La tasa de aborto fue significativamente mayor en el grupo de obesidad (39.0%) comparado con el grupo normal (12.9%), así como una reducción en la tasa de recién nacido en casa con el incremento de IMC del padre. El grupo con IMC normal y sobrepeso tuvo una tasa de recién nacido en casa de 38.6% (33 nacidos sanos) y 37.6% (98 nacidos sanos) respectivamente, ambas significativamente mayores que 23.6% en el grupo con obesidad (37 nacidos sanos).

## DISCUSIÓN

En la población estudiada 80.7% de los pacientes varones que recibieron un tratamiento in vitro en nuestro centro tenían sobrepeso u obesidad, con solo 19.3% de los pacientes con peso nor-





mal. Esto es de esperarse con la prevalencia de obesidad en México, aunque esta cifra también indica que quizá el sobrepeso y la obesidad sean más comunes en la población subfértil.

En este estudio retrospectivo no se encontró asociación alguna entre el incremento de IMC del padre con las tasa de embarazo y de implantación; nuestros resultados son consistentes con los de trabajos previos.<sup>26, 30, 31</sup> Si el incremento del IMC del hombre repercute negativamente en el desarrollo embrionario, también en la tasas de aborto y recién nacido en casa.

Varios estudios han demostrado el efecto negativo del aumento del IMC en los resultados clínicos. En un estudio llevado a cabo por Anifandis y su grupo en el que analizaron el efecto de la obesidad masculina y femenina en las tasas de embarazos y nacidos vivos, concluyeron que el sobrepeso y la obesidad masculina tuvieron mayor influencia en la reducción de la tasa de embarazo.<sup>13</sup>

Keltz y sus colegas reportaron una disminución en la tasa de embarazo clínico con el incremento del IMC del padre, con reducción de 79% de probabilidad de lograr el embarazo con fertilización in vitro, lo que revela su posible influencia negativa en la interacción ovocito-espermatozoide.<sup>8</sup> Por el contrario, Kupka y su grupo, en un estudio retrospectivo, analizaron los resultados de 12 años, incluidos 650,452 ciclos de 120 centros. Encontraron la mayor tasa de embarazo en el grupo de pacientes con IMC materno normal con parejas varones obesos en ciclos de FIV e ICSI.<sup>32</sup>

En nuestro estudio encontramos que las tasas de embarazo son muy similares entre todos los grupos; este resultado coincide con los reportados por Kupka y su grupo,<sup>32</sup> aun cuando no hubo diferencia estadísticamente significativa. Por lo que se refiere a la tasa de implantación se observa una disminución en el grupo de obesidad comparada con los demás grupos, sin significación estadística. La tasa de aborto se incrementó en

**Cuadro 3.** Resultados de ciclos de ICSI divididos en 3 grupos según el IMC del padre.

| IMC (kg/m <sup>2</sup> )                                 | Índice de masa corporal del padre |                                |                                  | Valor p   |
|--|-----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---|
|  | Normal 18.5 – 24.99               | Sobrepeso 25 – 29.99           | Obesidad ≥ 30                    |   |
| Ciclos iniciados   | 70                                | 189                            | 106                              |   |
| Ciclos de transferencia embrionaria                      | 68                                | 179                            | 105                              |   |
| Tasa de fertilización                                    | 86.9%<br>(529/609)                | 86.8%<br>(1410/1624)           | 85.9%<br>(808/940)               | NS  |
| Número de embriones transferidos                         | 2.18 ± 0.70                       | 2.34 ± 0.80                    | 2.44 ± 0.69                      | NS  |
| Embriones de excelente calidad en día 3                  | 54.3 % <sup>a</sup><br>(255/470)  | 50.6%<br>(647/1278)            | 47.7% <sup>a</sup><br>(358/751)  | P = 0.0 <sup>3a</sup>                             |
| Porcentaje de muestras con parámetros seminales normales | 66.2% <sup>b, c</sup><br>(45/68)  | 40.8% <sup>b</sup><br>(73/179) | 36.2% <sup>c</sup><br>(38/105)   | P= 0.0006 <sup>b</sup><br>P = 0.0002 <sup>c</sup> |
| Tasa de embarazo clínico                                 | 45.6% (31/68)                     | 46.9% (84/179)                 | 39.0% (41/105)                   | NS  |
| Tasa de implantación                                     | 26.8% (41/153)                    | 26.7% (116/436)                | 23.1% (62/268)                   | NS  |
| Tasa de aborto   | 12.9% <sup>d</sup> (4/31)         | 15.5% <sup>e</sup> (13/84)     | 39.0% <sup>d,e</sup> (16/41)     | P = 0.02 <sup>d</sup><br>P = 0.006 <sup>e</sup>   |
| Tasa de recién nacido en casa por ciclo iniciado         | 38.6% <sup>f</sup><br>(27/70)     | 37.6% <sup>g</sup><br>(71/189) | 23.6% <sup>f,g</sup><br>(25/106) | P=0.04 <sup>f</sup><br>P=0.014 <sup>g</sup>       |

el grupo de obesidad (39.0%), mientras que en el grupo sano fue de 12.9%, con una diferencia con significación estadística, lo que confirma los resultados publicados por otros autores.<sup>7, 33</sup> De igual manera, la tasa de recién nacido en casa disminuyó significativamente por el incremento del IMC del padre ( $p = 0.04$ ). **Cuadro 3**

Al parecer, la asociación de la obesidad masculina con el incremento en las tasas de aborto en pacientes que reciben tratamientos de reproducción asistida puede deberse a la disminución en la calidad embrionaria y fragmentación del ADN espermático.<sup>7-8, 32, 34.</sup>

Al analizar nuestros resultados obtenidos con respecto a la tasa de desarrollo de embriones de excelente calidad, las tasas fueron significativamente menores en el grupo de pacientes con obesidad; lo que coincide con los resultados reportados por Anifandis y colaboradores.<sup>13</sup>

Una posible explicación de porqué se observa menor tasa de embriones de excelente calidad en el grupo de pacientes con obesidad, se debe a que los espermias morfológicamente normales seleccionados para la microinyección intracitoplásmica pueden tener alteraciones en el ADN. Aun cuando el espermatozoide con ADN fragmentado puede fertilizar de manera exitosa, algunos genes importantes pueden dañarse en el momento de la activación del genoma del padre en día 3, lo que origina fallas en el desarrollo embrionario,<sup>35</sup> por eso se encontró que el incremento en la fragmentación del ADN espermático tiene una correlación negativa con embarazos exitosos.<sup>36-41</sup>

Varios estudios han reportado la influencia del IMC del padre en los parámetros seminales establecidos por la quinta edición del manual de la OMS, con resultados inconsistentes. Nuestros resultados reflejan que la obesidad sí tiene repercusión porque el mayor número de

pacientes con muestras seminales normales se encontró en el grupo de peso normal, con una diferencia significativa al compararlo con los grupos de sobrepeso y obesidad (**Cuadro 3**). Varios estudios han demostrado que más allá de afectar los parámetros seminales la obesidad masculina altera la composición molecular del espermatozoide, lo que no solo tiene implicación en la función espermática sino también en el embrión resultante.

Las tasas de gestación de nuestro estudio resultaron elevadas en todos los grupos, lo que coincide con los datos reportados por Thomsen y sus coautores.<sup>42</sup> A todos los ciclos incluidos en nuestro trabajo se les realizó ICSI; las excelentes tasas de embarazo sugieren que esta técnica puede sobrepasar cualquier disfunción espermática que pueda estar vinculada con la obesidad, en cuanto a la alteración del espermatozoide con respecto a la capacidad de unión con el ovocito. El tipo de fertilización, por FIV convencional o ICSI, juega un papel decisivo en los resultados clínicos obtenidos.

Los pacientes con obesidad y con fragmentación del ADN espermático elevado tienen mayor posibilidad de lograr el embarazo con las técnicas de ICSI que con la fertilización in vitro convencional, debido a que en el ICSI los gametos no están sujetos a cultivo prolongado para llevar a cabo la fertilización. Así, el espermatozoide sufre menos daño por las especies reactivas de oxígeno (ROS) que pueden producirse durante este periodo, a diferencia de la fertilización in vitro convencional.<sup>43</sup> Incluso 40% de los hombres infértiles con obesidad tienen concentraciones elevadas de ROS y su contenido antioxidante es significativamente menor que en pacientes fértiles.<sup>44</sup> Durante el proceso de FIV convencional, el ovocito está expuesto a ROS liberados por el espermatozoide. Esto puede dañar la capacidad funcional del ovocito para reparar la fragmentación del





ADN espermático después de la fertilización y antes del clivaje. En contraste a la FIV, en el ICSI los espermatozoides se inyectan a un ambiente óptimo del ooplasma a pocas horas de la eyaculación, lo que permite al ovocito iniciar la reparación del ADN espermático dañado.<sup>45</sup>

Los resultados de nuestro estudio, aunados a los de estudios previos, indican que aun cuando existe una correlación entre el IMC del padre con los parámetros seminales, y su importancia en la evaluación de la infertilidad masculina, el análisis de la fragmentación del ADN espermático debe realizarse de manera rutinaria, sobre todo en pacientes con obesidad, previo a cualquier tratamiento de reproducción asistida; su efecto puede influir en los resultados de ICSI, lo que hemos estandarizado en los últimos años en nuestro centro.

## CONCLUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que aun cuando las tasas de embarazo e implantación son elevadas en pacientes con sobrepeso y obesidad utilizando la técnica de ICSI, la tasa de desarrollo embrionario y tasa de recién nacido en casa se ven afectadas con el incremento del IMC del padre, así como un incremento en la tasa de aborto en pacientes con IMC del padre  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, lo que tiene repercusión negativa en el resultado de éxito de las técnicas de reproducción asistida.

## REFERENCIAS

- Barrera A, Rodríguez A, Molina MA. Escenario actual de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2013;51:292-299.
- Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
- Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, et al. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA* 2004;291:2847-2850.
- Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2906-2912.
- Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA* 1999;282:1523-1529.
- Bellver J. Obesity and poor reproductive outcome: female and male body weight matter. *Fertil Steril* 2013;99:1558-1559.
- Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, et al. Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2011;95:1700-1704.
- Keltz J, Zapantis A, Jindal SK, et al. Overweight men: clinical pregnancy after ART is decreased in IVF but not in ICSI cycles. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:39-544.
- Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, et al. Obesity and reproductive disorders in women. *Hum Reprod Update* 2003;9:359-372.
- Hammoud AO, Wilde N, Gibson M, et al. Male obesity and alteration in sperm parameters. *Fertil Steril* 2008;90:2222-2225.
- Hakonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm A, Olsen J, Bonde JP, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health* 2011;8:24-31.
- Carlsen E, Givercman A, Keiding N, Skakkebak NE. Evidence of decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992;305:609-613.
- Anifandis G, Dafopoulos K, Messini CI, Polyzos N, Messinis IE. The BMI of men and not sperm parameters impact on embryo quality and the IVF outcome. *Andrology* 2013;1:85-89.
- Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect* 2000;108:961-966.
- Begg SJ, Vos T, Barker B, Stanley L, Lopez AD. Burden of disease and injury in Australia in the new millennium: measuring health loss from diseases, injuries and risk factors. *Med J Aust* 2008;188:36-40.
- Guney AI, Javadova D, Kirac D, Uluhan K, Koc G, et al. Detection of Y chromosome microdeletions and ADN mitochondrial mutations in male infertility patients. *Genet Mol Res* 2012;11:1039-1048.
- Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, et al. Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod* 2007; 22:2488-2493.
- Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, et al. Subfertility in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 2007; 22:1634-1637.
- Hajshafiha M, Ghareaghaji R, Salemi S, Sadegh – Asadi N, Sadeghi-Bazargani H. Association of body mass index with some fertility markers among male partners of infertile couples. *Int J Gen Med* 2013; 7:447-451.

20. Hammoud AO, Gibson M, Peterson CM, et al. Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertil Steril* 2008; 90:897-904.
21. Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA et al. Reduced Fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* 2006; 17:520-523.
22. MacDonald AA, Herbison GP, Showell M, Farquhar CM. The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010; 16:293-311.
23. Teerds KJ, de Rooij DG, Keijzer J. Functional relationship between obesity and male reproduction: from humans to animal models. *Hum Reprod Update* 2011;17: 667-683.
24. Kort HI, Massay JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro CB, et al. Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl* 2006; 27:450-452.
25. Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R. Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 2010; 93:2222-2231.
26. Colaci Daniela S, Afeiche M, Gaskins AJ, Wright DL, et al. Men's body mass index in relation to embryo quality and clinical outcomes in couples undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2012; 98:1193-1199.
27. Palermo GD, Neri QV, Rosenwaks Z. To ICSI or not to ICSI. *Semin Reprod Med* 2015;33:92-102.
28. González OC, Cancino VP, Anaya T FJ, Pérez PE, Gutiérrez G AM. Impacto de la eclosión asistida con láser (técnica en cuartos) en pacientes con pobre pronóstico reproductivo. *Ginecol Obstet Mex* 2015; 83:670-679.
29. Gutiérrez AM, González OC, Cancino VP, Tovar CG, Garza MA, Pérez-Peña E. Micromanipulación de gametos. En: Delgado UJ, Fernández del Castillo C. *Ginecología y Reproducción Humana. Temas selectos. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia* 2006;46:381-393.
30. Braga DP, Halpern G, Figueria RC, Setti AS, Iaconelli A, et al. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril* 2012;97:53-59.
31. Petersen GL, Schmidt L, Pinborg A, Kamper-Jorgensen M. The influence of female and male body mass index on live births after assisted reproductive technology treatment: a nationwide register-based cohort study. *Fertil Steril* 2013;99:1654-1662.
32. Kupka MS, Gnath C, Buehler K, Dahncke W, Kruessel JS. Impact of female and male obesity on IVF/ICSI: results of 700, 000 ART – cycles in Germany. *Gynecol. Endocrinol* 2011;27:144-149.
33. Moragianni VA, Jones SML, Ryley DA, The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2012;98:102-108.
34. Hinz S, Rais-Bahrami S, Kempkensteffen C, Weiske WH, Miller K, Magheli A. Effect of obesity on hormone levels, antisperm antibodies, and fertility after vasectomy reversal. *Urology* 2010; 76:851-856.
35. Hwang K, Walters RC, Lipshultz LI. Contemporary concepts in the evaluation and management of male infertility. *Nat Rev Urol* 2011; 8:86-94.
36. Twigg J, Fulton N, Gomez E, Irvine DS, Aitken RJ. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants. *Hum Reprod* 1998; 13:1429-1436.
37. Kumar K, Deka D, Singh A, Mitra DK, Vanitha BR, Dada R. Predictive value of DNA integrity analysis in idiopathic recurrent pregnancy loss following spontaneous conception. *J Assist Reprod Genet* 2012; 9801-9803.
38. Bakos HW, Thompson JG, Feil D, Lane M. Sperm DNA damage is associated with assisted reproductive technology pregnancy. *Int J Androl* 2008; 31:518-526.
39. Gallagher JE, Vine MF, Schramm MM, Lewtas J, George MH, Hulka BS et al. 32P-postlabeling analysis of DNA adducts in human sperm cells from smokers and nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993;2:581-585.
40. Brahem S, Mehdi M, Landolsi H, Mougou S, Elghezal H, Saad A. Semen parameters and sperm DNA fragmentation as causes of recurrent pregnancy loss. *Urology* 2011;78:792-796.
41. Thomson LK, Zieschang JA, Clark AM. Oxidative deoxyribonucleic acid damage in sperm has a negative impact on clinical pregnancy rate in intrauterine insemination but not intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2011;96:843-847.
42. Thomsen L, Humaidan P, Bungum L, Bungum M. The impact of male overweight on semen quality and outcome of assisted reproduction. *Asian Journal of Andrology* 2014; 16:749-754.
43. Aitken RJ, Jones KT, Robertson SA. Reactive oxygen species and sperm function—in sickness and in health. *J Androl* 2012;33:1096-1106.
44. Lewis SE, Boyle PM, McKinney KA, Young IS, Thompson W. Total antioxidant capacity of seminal plasma is different in fertile and infertile men. *Fertil Steril* 1995;64:868-870.
45. Lewis SE. Should sperm DNA fragmentation testing be included in the male infertility work up? *RBM online* 2015;31:134-137.