



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

FERTILIDAD EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS CON SÍNDROME DE
OVARIO POLIQUÍSTICO TRAS CIRUGÍA BARIÁTRICA

Tesis Doctoral presentada por

ESTELA BENITO MARTÍNEZ

Director/a:

DR. JOSÉ IGNACIO BOTELLA CARRETERO

DR. HÉCTOR FRANCISCO ESCOBAR MORREALE

Alcalá de Henares, marzo 2022

AGRADECIMIENTOS

Quiero aprovechar este espacio para expresar mi agradecimiento a aquellas personas que me han ayudado en la elaboración de este bonito proyecto.

En primer lugar, gracias al Dr. José Ignacio Botella por brindarme la posibilidad de hacer esta tesis. Por sus ideas, su ayuda con la estadística, sus rápidas correcciones y sus ánimos a seguir adelante. Sin él no habría sido posible.

Gracias también al Dr. Héctor Francisco Escobar por formar parte de este trabajo. Él despertó mi interés en este campo, así como mi curiosidad por la investigación. Agradezco todo lo que me ha enseñado y lo fácil que me ha resultado trabajar en su equipo.

Durante mis cuatro años de residencia he tenido el placer de formarme junto a personas que me han aportado mucho, tanto en lo académico como en lo personal, y han hecho que sea un placer aprender. Gracias a los adjuntos de Endocrinología del hospital Ramón y Cajal, en especial al Dr. Javier Riveiro y al Dr. Jesús Gómez, y a mis compañeras, Sara y mis residentes pequeñas.

Por último, para poder llevar a cabo este trabajo es necesario el apoyo, la empatía y el ánimo de las personas que nos quieren y nos motivan a continuar. A ellos les dedico mi tesis.

Gracias a Juanan, por animarme a seguir adelante y celebrar con tanta alegría y amor cada mérito conseguido. A su lado es más fácil.

Y gracias, como no, a mis padres. Por ellos me interesé en el mundo de la medicina y gracias a ellos he llegado hasta aquí. Siempre serán mi ejemplo en cuanto a lo personal y a lo profesional. A mi aita José Luis por su perseverancia para que siga trabajando y sus ánimos para superarme día a día, y a mi ama Garbiñe por su eterna comprensión y apoyo incondicional.

RESUMEN

FERTILIDAD EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO TRAS CIRUGÍA BARIÁTRICA

Hipótesis: en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) sometidas a cirugía bariátrica está demostrada la resolución del síndrome tras la pérdida ponderal conseguida con la cirugía. Sin embargo, no hay datos suficientes que demuestren una recuperación de la fertilidad tras la intervención.

Objetivo: evaluar la tasa de fertilidad en mujeres con SOP tras cirugía bariátrica comparada con mujeres intervenidas sin SOP y comparar las complicaciones materno-fetales de las gestaciones ocurridas tras cirugía bariátrica, en mujeres con SOP frente a mujeres sin SOP.

Método:

- Diseño: estudio de cohortes, histórica y prospectiva.
- Población: 216 mujeres premenopáusicas sometidas a cirugía bariátrica en el hospital Ramón y Cajal, entre los años 2005 y 2015. Se realizó cribado de SOP previo a la cirugía. El seguimiento tuvo lugar desde el momento posterior a la intervención hasta mediados del año 2019, independientemente de la presencia o no de SOP.
- Técnica de recolección de datos: revisión de historias clínicas y llamadas telefónicas a las pacientes que perdieron el seguimiento.

Conclusiones:

- La tasa gestacional en mujeres con SOP tras la cirugía bariátrica fue alta y significativamente mayor que en mujeres sin SOP.
- La tasa de recién nacidos vivos en mujeres con SOP tras la cirugía bariátrica fue elevada y similar a la de mujeres sin SOP.
- Las complicaciones materno-fetales fueron escasas y similares en mujeres con y sin SOP excepto por un menor peso al nacer de los recién nacidos de mujeres con SOP, pero con una proporción similar de recién nacidos de bajo peso.

PALABRAS CLAVE: síndrome de ovario poliquístico, cirugía bariátrica, fertilidad, gestación, recién nacidos vivos.

CÓDIGO UNESCO: 3205.02

INDICE

INDICE.....	4
ABREVIATURAS.....	6
INTRODUCCIÓN.....	9
1. DEFINICIÓN DE OBESIDAD.....	9
1.2. OBESIDAD COMO PANDEMIA	11
1.2.1. OBESIDAD EN ESPAÑA.....	13
1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD	14
1.3.1. GENÉTICA	14
1.3.2. BALANCE ENERGÉTICO Y CONTROL DEL APETITO.....	16
1.3.3. FACTORES AMBIENTALES.....	18
1.3.4. FACTORES SOCIOCULTURALES	18
1.3.5. OTROS	19
1.3.6. OBESIDAD SECUNDARIA.....	20
1.4. COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD	21
1.4.1. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y TRASTORNOS METABÓLICOS	21
1.4.2. COMORBILIDADES ONCOLÓGICAS.....	23
1.4.3. COMORBILIDADES DIGESTIVAS.....	23
1.4.4. COMORBILIDADES RESPIRATORIAS.....	24
1.4.5. OTRAS COMORBILIDADES	25
1.4.6. DISFUNCIÓN GONADAL E INFERTILIDAD ASOCIADAS A LA OBESIDAD	25
1.5. OBESIDAD Y EMBARAZO	29
1.6. TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD.....	30
1.6.1. MODIFICACIÓN DEL ESTILO DE VIDA	30
1.6.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD	30
1.6.3. CIRUGIA DE LA OBESIDAD	32
1.7. AREAS DE INCERTIDUMBRE.....	42
OBJETIVOS.....	43
MATERIAL Y MÉTODOS	44
1. PACIENTES.....	44
1.1. DEFINICIÓN DE SOP.....	44
1.2 RESULTADOS DE FERTILIDAD Y GESTACIÓN.....	45
1.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA.....	45

2.	PROTOCOLO DE ESTUDIO.....	46
3.	DETERMINACIONES ANALITICAS.....	46
4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	47
5.	CONFORMIDAD CON EL ESTÁNDAR ÉTICO	48
	RESULTADOS	49
1.	FERTILIDAD.....	51
2.	RESULTADOS GESTACIONALES Y NEONATALES EN GESTACIONES A TÉRMINO.....	53
	DISCUSIÓN.....	57
1.	TASAS DE FERTILIDAD.....	58
2.	COMPLICACIONES MATERNO-FETALES.....	62
3.	IMPACTO DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA	66
4.	POSICIONAMIENTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA ENTRE LOS TRATAMIENTOS ACTUALES DE LA INFERTILIDAD EN EL SOP.....	67
5.	LIMITACIONES	70
6.	FORTALEZAS	70
	CONCLUSIONES	72
	BIBLIOGRAFÍA.....	73
	ANEXOS	92
	ANEXO 1: DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL	92
	ANEXO 2: CUESTIONARIO DE GESTACIONES.....	93
	ANEXO 3: PRODUCCIÓN CIENTÍFICA HASTA LA FECHA.....	94

ABREVIATURAS

17-OHP: 17 hidroxiprogesterona

% PEP: porcentaje de pérdida del exceso de peso

AACE: American Association of Clinical Endocrinology

AgRP: proteína relacionada Agouti

ANOVA: análisis de la varianza

ASMB: American Society for Metabolic and Bariatric Surgery

ASRM: Sociedad Americana de Medicina Reproductiva

BGA: banda gástrica ajustable

BMI: *body mass index*

BPG: bypass gástrico

BPGLYR: bypass gástrico laparoscópico en Y de Roux

BPGYR: bypass gástrico en Y de Roux

CC: citrato de clomifeno

CCK: colecistoquinina

CV: coeficiente de variación

DE: desviación estándar

DL: dislipemia

DM: diabetes mellitus

DM2: diabetes mellitus tipo 2

EHGNA: esteatosis hepática grasa no alcohólica

ESHRE: Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología

FIV: fecundación *in vitro*

FC: frecuencia cardíaca

GEDE: Grupo Español de Diabetes y Embarazo

GH: hormona del crecimiento

GIP: polipéptido inhibidor gástrico

GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1

GPR: receptor 24 acoplado a proteínas G

GV: gastrectomía vertical

HHG: hipotálamo-hipofiso-gonadal
HOF: hiperandrogenismo ovárico funcional
HOMA-IR: *Homeostasis Model Assesment of Insulin Resistance*
HR: *Hazard Ratio*
HTA: hipertensión arterial
IC: intervalo de confianza
ICSI: inyección intracitoplasmática de espermatozoides
IL-6: interleucina 6
IMC: índice de masa corporal
LEP: leptina
LEPR: receptor de leptina
MC: melanocortina
MC3R: receptor 3 de melanocortina
MC4R: receptor 4 de melanocortina
MG: masa grasa
MM: masa magra
MOSH: *male obesity-associated secondary hypogonadism*
NICHD: *National Institute of Child Health and Human Development*
NIH: *National Institute of Health*
NPY: neuropéptido Y
OMS: Organización Mundial de la Salud
OR: *Odds ratio*
PC: perímetro de cintura
PEG: pequeño para la edad gestacional
POMC: proopiomelanocortina
PP: pubertad precoz
PSP: porcentaje de peso perdido
PYY₃₋₃₆: péptido YY
RIA: radioinmunoanálisis
RMN: resonancia magnética nuclear
RN: recién nacidos

RR: riesgo relativo

SAHS: síndrome apnea hipopnea del sueño

SEEDO: Sociedad Española de Estudio de la Obesidad

SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales

SNC: sistema nervioso central

SOP: síndrome de ovario poliquístico

SPSS: Statistical Package for Social Sciences

TAC: tomografía axial computarizada

TEP: tromboembolismo pulmonar

TL: testosterona libre

TNF: factor de necrosis tumoral

TOS: The Obesity Society

TT: testosterona total

TVP: trombosis venosa profunda

WMD: *weighted mean difference*

INTRODUCCIÓN

1. DEFINICIÓN DE OBESIDAD

La OMS define la obesidad como “una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud”. Los individuos obesos se diferencian de los no obesos por el exceso de grasa acumulada y por la distribución de ésta. Esta distribución anormal, afecta al riesgo asociado a la obesidad y a todas las comorbilidades que conlleva¹.

La obesidad se define cuando el porcentaje de la masa grasa (MG) supera el 25% en hombres y el 33% en mujeres. Cuando no podemos medir la MG, utilizamos la antropometría². Las medidas antropométricas más utilizadas son el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro de cintura (PC), siendo la primera la forma más habitual de evaluar el grado de obesidad. Este parámetro es el resultado del cálculo que divide el peso corporal en kilogramos entre la altura en metros al cuadrado. En función del IMC, la OMS define sobrepeso como el IMC entre 25 kg/m² y 29,9 kg/m² y la obesidad como IMC \geq 30 kg/m². Ésta puede subdividirse a su vez en grado I (IMC 30-34,9 kg/m²), grado II (IMC 35-39,9 kg/m²), y grado III, mórbida, severa, masiva o extrema (IMC > 40 kg/m²). La SEEDO por su parte, diferencia la obesidad mórbida o grado III (IMC entre 40–49,9 kg/m²) de la extrema o grado IV, con un IMC > 50 kg/m^{2,3}.

IMC (kg/m ²)	CLASIFICACION
< 18,5	Bajo peso
18,5-24,9	Normopeso
25-26,9	Sobrepeso grado I
27 -29,9	Sobrepeso grado II (preobesidad)
30-34,9	Obesidad de tipo I
35-39,9	Obesidad de tipo II
40-49,9	Obesidad de tipo III (mórbida)
> 50	Obesidad de tipo IV (extrema)

Tabla 1. Adaptado de Clasificación del sobrepeso y la obesidad según el IMC (SEEDO 2000).

Sin embargo, el IMC no informa de la distribución de la grasa corporal, no diferencia entre masa magra (MM) y MG, y es un mal indicador en sujetos de baja estatura, edad avanzada, musculados, con retención hidrosalina o gestantes⁴.

La otra herramienta de la que disponemos para evaluar la obesidad es el perímetro de cintura. Esta medida, a diferencia del IMC, mide la distribución de la grasa corporal⁵, está relacionada con factores de riesgo cardiovascular, predice el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y es un predictor independiente de mortalidad^{6,7,8,9}.

Esta distribución de grasa es distinta en hombres y mujeres, y varía a lo largo de la vida. La distribución del tejido adiposo presenta un dimorfismo sexual claro en humanos y es el resultado del balance entre andrógenos y estrógenos. Aunque las diferencias en la distribución de grasa corporal son evidentes desde el nacimiento, con una mayor presencia de masa magra en niños que en niñas, el cambio más evidente se produce durante la pubertad debido a la acción de las hormonas sexuales. Durante la edad fértil, las mujeres tienen mayor porcentaje de grasa y menor de masa magra que los hombres adultos, y una mayor acumulación de grasa a nivel subcutáneo y región glúteo-femoral frente a los hombres, que presentan un mayor depósito de grasa abdominal y visceral. Esta diferencia va disminuyendo con la edad: los hombres comienzan a perder masa muscular a partir de la quinta década de la vida mientras que las mujeres postmenopáusicas, que presentan un descenso similar en masa magra, a menudo ganan un mayor porcentaje de masa grasa que los hombres y aumentan el depósito de grasa visceral¹⁰. La deficiencia de andrógenos y la de estrógenos, respectivamente, juega un papel fundamental en este proceso¹¹. De hecho, la pérdida de la protección estrogénica en las mujeres postmenopáusicas podría contribuir a explicar por qué la prevalencia de diabetes y complicaciones metabólicas, que es mayor en hombres comparado con mujeres durante gran parte de la edad adulta, se iguala en ambos sexos después de la menopausia¹².

La medición del perímetro de cintura debe realizarse con el paciente de pie y tomando como referencias estructuras óseas. La circunferencia de la cintura debe medirse en el punto medio entre la espina ilíaca anterosuperior y el margen costal inferior. Aunque es un parámetro muy variable de unas poblaciones a otras y, por tanto, difícil de estandarizar, en algunos trabajos se ha observado que el riesgo de complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad aumenta en los varones a partir de una circunferencia de la cintura ≥ 94 cm y en las mujeres ≥ 80 cm; este riesgo aumenta marcadamente a partir de valores ≥ 102 cm en los varones y ≥ 88 cm en las mujeres¹³. Los datos referidos a la circunferencia de la cintura de la población española permiten

estimar parámetros de riesgo a partir de 95 cm en varones y 82 cm en mujeres, y riesgo muy elevado a partir de 102 cm en varones y 90 cm en mujeres¹⁴.

El uso de esta herramienta en la clínica es esencial ya que, aunque la obesidad es un factor de riesgo para la diabetes y enfermedad cardiovascular, hay sujetos obesos que nunca desarrollan estas complicaciones. Esto podría estar explicado, en parte, por la asociación del depósito de grasa a nivel abdominal y el riesgo cardiovascular y metabólico, incluso en individuos delgados¹⁵.

Por último, existen otras pruebas para determinar la grasa abdominal como la ecografía¹⁶, la resonancia magnética nuclear (RMN) o la tomografía axial computarizada (TAC), que son más costosas y que se reservarían para casos seleccionados e investigación.

1.2. OBESIDAD COMO PANDEMIA

La obesidad constituye un importante problema de salud, con un aumento de la prevalencia en todo el mundo en los últimos años, convirtiéndose en una pandemia. Evidencias epidemiológicas demuestran que alrededor de 1.100 millones de personas en el mundo tienen un peso que supera el normopeso.

En 2001 la OMS ya hablaba de la obesidad como una epidemia global, situando a esta entidad como la segunda causa de mortalidad evitable después del tabaco.

La prevalencia de obesidad en Estados Unidos se sitúa en torno a un 35%, con más de un 50% de población adulta presentando obesidad abdominal y aproximadamente un 5% presentando obesidad mórbida¹⁷.

Según la OMS, en 2015 la tasa de obesidad se estimaba en el 21,5% en hombres y el 24,5% en mujeres europeos¹⁸, variando en los diferentes países, y alcanzando una cifra global de unos 135 millones de obesos entre la población europea¹⁹.

Fig. 7.2 Age-standardized prevalence of obesity in women aged 18 years and over (BMI ≥ 30 kg/m²), 2014

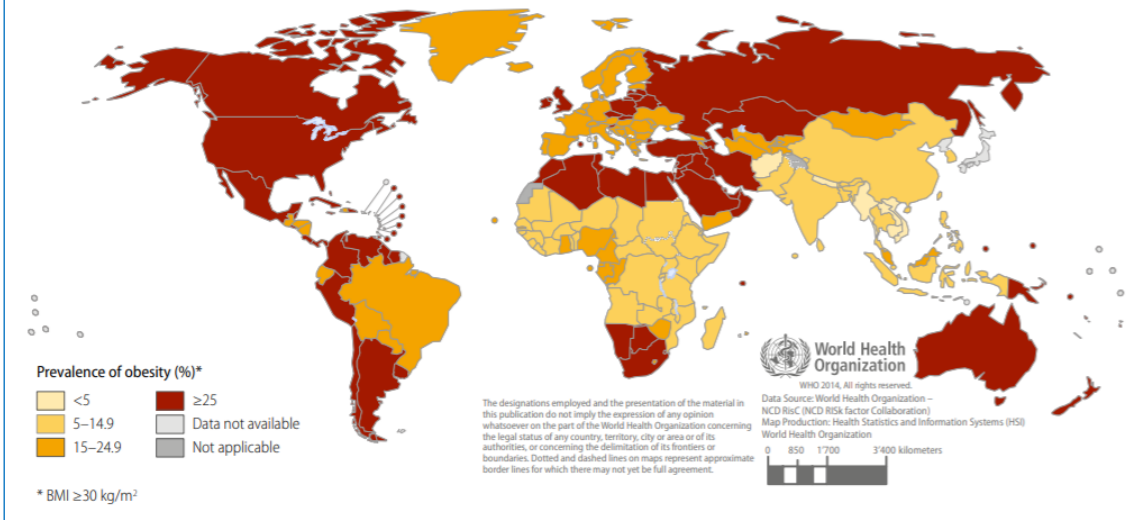


Fig. 7.1 Age-standardized prevalence of obesity in men aged 18 years and over (BMI ≥ 30 kg/m²), 2014

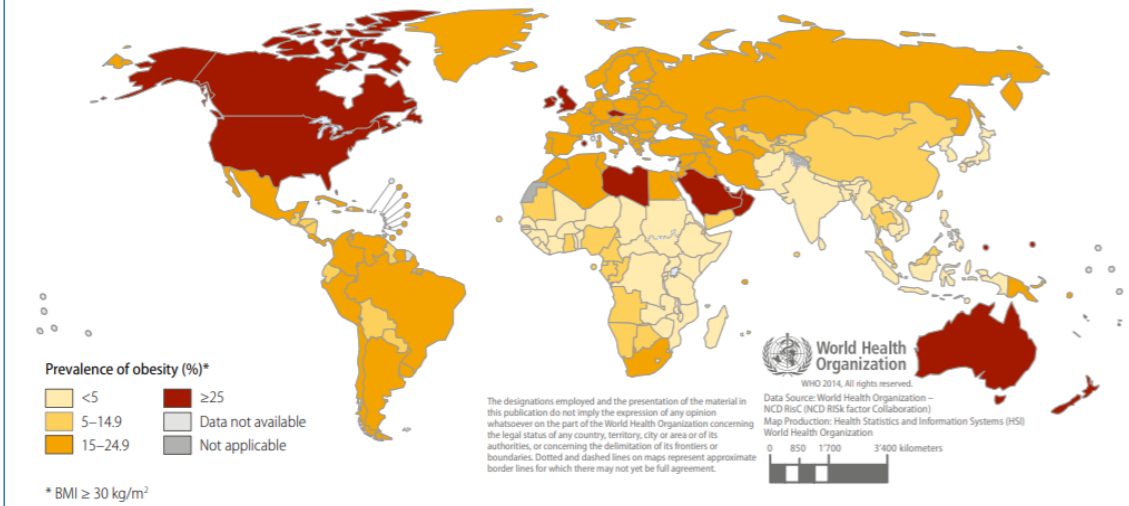


Figura 1. Prevalencia de obesidad en mujeres y hombres ≥ 18 años. WHO, GLOBAL STATUS REPORT on noncommunicable diseases 2014. BMI: body mass index, índice de masa corporal.

1.2.1. OBESIDAD EN ESPAÑA

Según el IMC, la prevalencia de obesidad en España es del 21,6% (22,8% varones y 20,5% en mujeres). El 4,2% de los casos corresponde a obesidad grado II y un 1,2% de obesidad grado III. La prevalencia de obesidad aumenta con la edad, disminuye con el nivel educacional, es mayor en mujeres a partir de los 65 años y parece darse con más frecuencia en las regiones del sur de España. Según el perímetro de cintura, la obesidad abdominal (perímetro de cintura > 102 cm en varones y > 88 cm en mujeres) es del 36%, incrementándose hasta el 62% en personas mayores de 65 años²⁰.

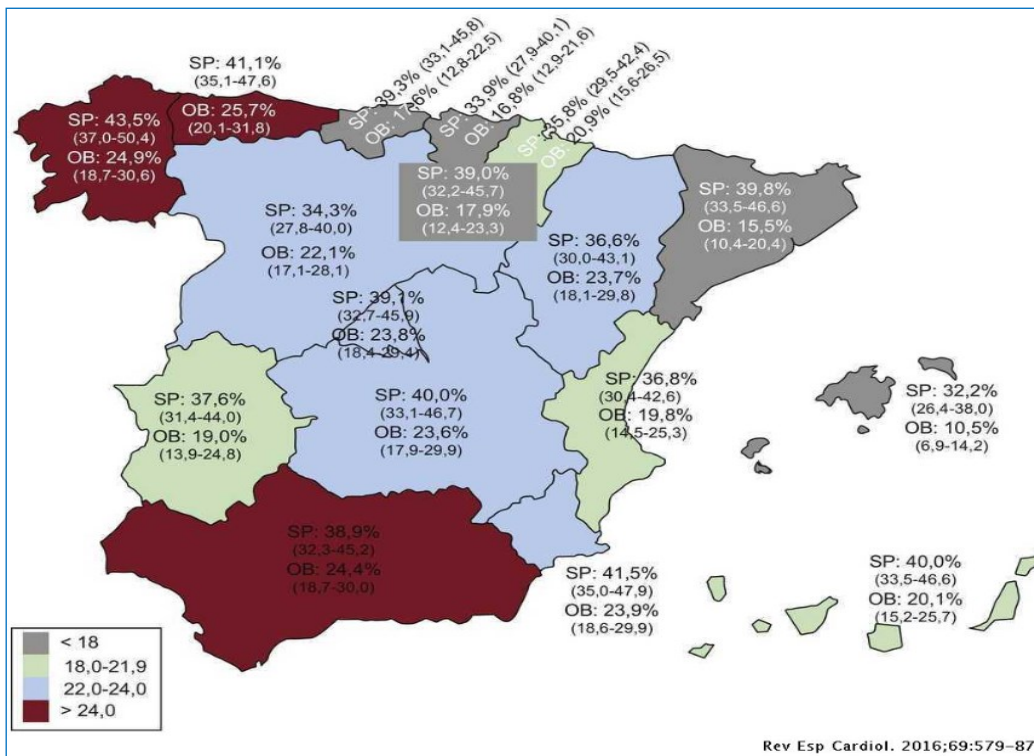


Figura 2. Mapa de la prevalencia de obesidad en población adulta (25-64 años) en España. Tasas ajustadas por edad. Entre paréntesis, intervalo de confianza del 95%. Aranceta-Bartrina et al. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014-2015: estudio ENPE (Estudio Nacional de la Población Española). Rev. Esp. Cardiol. 2016; 69:579-87.

1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

En la obesidad existe un desequilibrio en el balance energético, es decir, hay una diferencia positiva entre la ingesta y el gasto energético. Sin embargo, este desequilibrio no explicaría todos los casos de obesidad y así, hoy en día sabemos que hay otros factores que influyen en esta ecuación. La obesidad es una situación compleja en cuya patogenia intervienen factores genéticos, ambientales y socioculturales.

1.3.1. GENÉTICA

La alteración en el balance energético que lleva a la obesidad es multifactorial y resulta de la interacción entre la carga genética del individuo y diversos factores ambientales.

Entre los genes implicados se encuentran algunos que codifican péptidos orientados a transmitir señales de hambre y saciedad, otros que participan en el crecimiento y diferenciación de los adipocitos y otros relacionados con el control del gasto energético²¹.

En la séptima revisión del mapa genético de la obesidad humana, con datos recogidos hasta octubre del año 2000, se publicaron 47 causas de obesidad monogénica, 24 por alteraciones mendelianas, y 115 loci diferentes y susceptibles de encontrarse implicados en obesidades poligénicas. Por tanto, el mapa de la obesidad indica que, salvo en el cromosoma Y, en todos los demás existen genes implicados en la aparición y desarrollo de la obesidad²².

Los factores genéticos podrían explicar hasta un 40% de la variabilidad en el IMC en humanos²². Así, la correlación del IMC entre gemelos es muy elevada²³ y en los individuos adoptados el IMC se correlaciona más con el de los padres biológicos que con el de los adoptivos²⁴. Del mismo modo, hay algunos factores determinantes del peso corporal como el metabolismo basal, la respuesta térmica a la ingesta y la actividad física espontánea que son, en parte, hereditarias²⁵.

La genética puede actuar en la aparición de la obesidad de dos formas. Por una parte existen genes capaces de generar por si solos obesidad (obesidad de tipo monogénico)^{25,26} y por otra parte, existen genes implicados en la “obesidad común” mediante polimorfismos que modulan la aparición de obesidad, teniendo un efecto limitado sobre el IMC de forma individual, pero que puede ser muy significativo de forma conjunta bajo determinadas circunstancias^{19,27,28,29,30}.

En cuanto a los primeros, se conocen mutaciones en genes implicados en la codificación y síntesis de proteínas implicadas en la regulación del apetito que son responsables de alteraciones patológicas que cursan con el desarrollo de obesidad. Se estima que las enfermedades monogénicas con herencia mendeliana representan en torno al 5% de los casos no sindrómicos de obesidad. Están ligadas al gen de la leptina, del receptor de leptina, de la carboxipeptidasa E, de la proteína orexigénica Agouti, la prohormona convertasa 1 (implicada en el procesamiento de la insulina y la proopiomelanocortina [POMC]), la POMC 6-8 y mutaciones a nivel del gen que codifica para los receptores 3 y 4 de la melanocortina (MC3R y MC4R). Estas formas monogénicas de la enfermedad son poco frecuentes, pero han ayudado a comprender mejor los mecanismos moleculares que regulan el balance energético.

Nombre del gen	Símbolo	Ubicación
<i>Receptor de leptina</i>	LEPR	1p31
<i>Proopiomelanocortina</i>	POMC	2p23.3
<i>Leptina</i>	LEP	7q31.3
<i>Receptor 4 de melanocortina</i>	MC4R	18q22
<i>Receptor 3 de melanocortina</i>	MC3R	20q13.2-q13-3
<i>Receptor 24 acoplado a proteínas G</i>	GPR	22q13.2

Tabla 2. Principales genes involucrados en la obesidad monogénica. González Jiménez E. Genes y obesidad: una relación de causa consecuencia. Endocrinol. Nutr.2011;58:492-6.

Por otro lado, la obesidad es un rasgo característico de unos 24 síndromes de origen genético, siendo los más conocidos los síndromes de Prader-Willi y de Bardet-Moon-Biedl³¹.

El mapa de genes potencialmente implicados en el desarrollo de obesidad en humanos continúa aumentando en la actualidad. En su última revisión hasta octubre de 2005, se comunicó la existencia de más de 600 genes y regiones cromosómicas implicadas en la obesidad³².

No obstante, la obesidad se considera una enfermedad multifactorial con alta heredabilidad, la cual es mayor en los casos más precoces. La genética parece determinar quién será obeso y el ambiente determinará el grado de obesidad^{33,34}.

1.3.2. BALANCE ENERGÉTICO Y CONTROL DEL APETITO

El control de la ingesta y apetito es un complejo proceso neuroendocrino compuesto por señales neuronales y hormonales entre el intestino y áreas del sistema nervioso central (SNC). Estas señales actúan sobre las estructuras hipotalámicas anteriores y otras estructuras del SNC, para ayudar a mantener un peso corporal estable.

Las señales de tipo hormonal derivan del tejido adiposo (leptina) o del tracto digestivo (CCK, ghrelina, PYY₃₋₃₆), mientras que las de tipo neuronal están mediadas por el nervio vago.

En el intestino se originan gran cantidad de péptidos. Estos péptidos secretados en distintas localizaciones del tubo digestivo tienen acciones orexígenas y anorexígenas, modulando la respuesta de saciedad del SNC en respuesta a la cantidad, duración y composición de la ingesta.

Diversos estudios han mostrado que la pérdida de peso asocia una disminución del gasto energético y aumento de las hormonas orexígenas, mientras el aumento de peso produce un aumento del gasto energético y descenso de estas hormonas^{35,36}.

La integración de estas señales se produce principalmente en el hipotálamo y en el núcleo del tracto solitario, en el tronco cerebral. En el hipotálamo dos tipos de neuronas situadas en el núcleo arcuato van a ser fundamentales a la hora de integrar esta información. Por una parte, las neuronas que expresan el neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con el Agouti (AgRP) y, por otra, las que expresan la proopiomelanocortina (POMC). A partir de ellas se desencadenará una respuesta neuronal, que incluye diversos núcleos hipotalámicos y otras áreas cerebrales, con la intervención de distintos neurotransmisores, para permitir, en último término, que la corteza cerebral de una respuesta ejecutiva ante esa información.

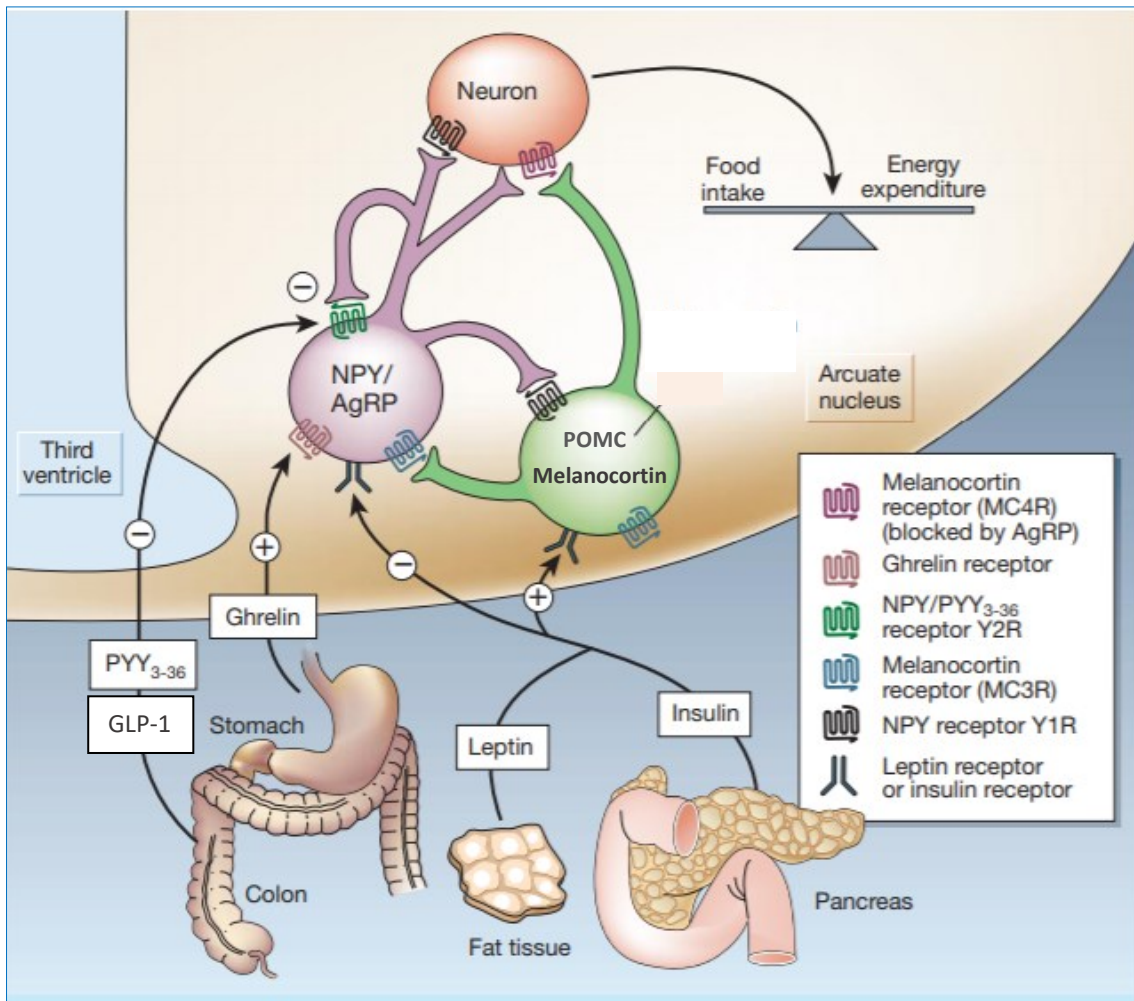


Figura 3. Adaptado de Control hipotalámico del balance energético³⁰

NPY (neuropéptido Y)/AgRP (Proteína Relacionada Agouti): vía orexígena (morado). POMC (proopiomelanocortina)/melanocortina: vía anorexígena (verde). PYY₃₋₃₆: péptido YY. GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1.

El circuito funcionaría de la siguiente manera. En situaciones de balance energético negativo, la reducción de la concentración de leptina llevaría a la activación de las neuronas NPY/AgRP y a la inhibición de las neuronas POMC del núcleo arcuato. La activación de estas neuronas orexígenas daría lugar a una respuesta compleja, incluyendo aspectos hormonales, de conducta y del sistema nervioso simpático que acabarían resultando en un aumento de la ingesta y una disminución del gasto energético. Por contra, en situaciones de balance energético positivo el aumento en la concentración de leptina llevaría a la activación de las neuronas POMC y a la inhibición de las neuronas NPY/AgRP del núcleo arcuato, lo que conduciría a una disminución de la ingesta y un aumento del gasto energético³¹.

En contraste con estos circuitos hormonales y neuronales se encuentra el circuito hedónico. Éste se basa en la percepción de recompensa que se consigue con la ingesta. Está formado por estructuras mesolímbicas dopaminérgicas y modula el comportamiento en función de una predicción de recompensa. Lo forman estructuras como la amígdala, el hipocampo, o el núcleo estriado. Estas estructuras están conectadas con la corteza prefrontal que integra esta información junto con la información externa, como la sensorial (auditiva, visual y orofaríngea), y estima una recompensa hedónica³⁷. Este circuito parece dar una respuesta más intensa en pacientes obesos y es capaz de modular la palatabilidad y la percepción de recompensa en función de los estados de saciedad o ayuno.

1.3.3. FACTORES AMBIENTALES

Los factores ambientales cobran importancia en la patogenia de la obesidad incluso desde el inicio de la vida. En el neonato, la obesidad se ve favorecida por un bajo peso para la edad gestacional³⁸ y en el lactante, el aporte de lactancia artificial también está relacionada con el desarrollo de obesidad³⁹. Otros factores ambientales relacionados con la obesidad son obesidad durante la infancia y/o la adolescencia⁴⁰, la gestación⁴¹ o la menopausia⁴². Por otro lado, el uso de distintos tipos de fármacos se ha relacionado con la aparición de obesidad. Entre ellos se incluyen fármacos con acción sobre el sistema nervioso central, esteroides y anticomiciales⁴³. La deshabituación tabáquica se asocia con un aumento medio de peso de unos 5 kg⁴⁴; sin embargo este aumento ponderal compensa el perjuicio que provoca el propio tabaco.

1.3.4. FACTORES SOCIOCULTURALES

Posiblemente sean los factores socioculturales (estilo de vida, el tipo de dieta, el nivel de actividad física, los modelos de ocio y recreación) los determinantes de la obesidad en la sociedad actual. En los últimos años se han producido muchos cambios en el estilo de vida debido a la modernización, las nuevas tecnologías, situación económica y actividades de ocio pasivo. Tanto el ocio pasivo como el aumento del uso del vehículo en los desplazamientos cortos (en detrimento del desplazamiento a pie) ha dado lugar a un estilo de vida sedentario, con una tendencia obesógena en la población general por un descenso del gasto energético. Unido a ello ha ido un aumento del ingreso calórico por los cambios en los hábitos alimentarios (mayor

accesibilidad a los alimentos, consumo de productos procesados, alimentos de alta densidad calórica y azúcares refinados, consumo insuficiente de frutas y verduras).

1.3.5. OTROS

En los últimos años existen múltiples estudios que han demostrado la influencia de la microbiota intestinal sobre la fisiología, el metabolismo e incluso la inmunidad. Además, varios estudios han reportado las particularidades de la microbiota no sólo en la obesidad sino también en diabetes, síndrome metabólico o el síndrome de ovario poliquístico³⁷. Tanto es así, que hay estudios que sugieren que la microbiota intestinal es un factor importante que afecta a la obtención de energía de la dieta y el almacenamiento de dicha energía⁴⁵. Además, el trasplante fecal de microbiota de ratón obeso a ratón delgado sin microbiota, favorece el aumento de la adiposidad, dando lugar a un fenotipo obeso⁴⁶.

Por último, disruptores endocrinos como bisfenol A, ftalatos, pesticidas e insecticidas, y la cronodisrupción, que puede ser inducida por turnicidad laboral, deprivación de sueño y un cambio de horario de las comidas de diurno a nocturno⁴⁷, se han visto asociadas al desarrollo de obesidad.



Figura 4. Fisiopatología de la obesidad. Factores que influyen. Estela Benito Martínez.

1.3.6. OBESIDAD SECUNDARIA

Este subtipo de obesidad supone tan sólo el 5% de los casos de obesidad. Diversas patologías del sistema nervioso central y endocrinológicas (hipotiroidismo, síndrome de Cushing, hipogonadismo, déficit de hormona del crecimiento, pseudohipoparatiroidismo), así como distintos agentes externos como fármacos (como glucocorticoides, antidepresivos o antipsicóticos) son causantes de este subtipo minoritario de obesidad. Se resumen las causas secundarias de obesidad en la Tabla 3⁴⁸.

CAUSAS SECUNDARIAS DE OBESIDAD
Neurológicas <ul style="list-style-type: none">- Traumatismo SNC- Tumores SNC- Secundario a radiación
Endocrinológicas <ul style="list-style-type: none">- Hipotiroidismo- Síndrome de Cushing- Deficiencia de GH
Farmacológicas <ul style="list-style-type: none">- Antidepresivos tricíclicos- Anticonceptivos orales- Antipsicóticos- Anticonvulsivantes- Glucocorticoides- Sulfonilureas- Glitazonas- Beta-bloqueantes
Psicológicas <ul style="list-style-type: none">- Depresión- Trastornos alimentarios

Tabla 3. Causas secundarias de obesidad. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 100, Issue 2, 1 February 2015, Pages 342–362.

1.4. COMORBILIDADES ASOCIADAS A LA OBESIDAD

Las comorbilidades relacionadas con la obesidad se podrían englobar en seis áreas: (a) problemas cardiovasculares, que incluirían hipertensión arterial (HTA), dislipemia (DL), ictus, cardiopatía isquémica; (b) condiciones asociadas a la resistencia a la insulina, como diabetes mellitus (DM) y síndrome de ovario poliquístico (SOP); (c) algunos tipos de cáncer, principalmente hormonales y del tracto digestivo; (d) trastornos digestivos como colelitiasis o esteatosis hepática; (e) trastornos ventilatorios como síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHS) y (f) otras como patología osteoarticular o depresión.

1.4.1. ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y TRASTORNOS METABÓLICOS

En general, estas comorbilidades se relacionan con la distribución de la grasa corporal, especialmente el depósito de grasa a nivel visceral. Esta localización está relacionada con eventos cardiovasculares en algunos grupos étnicos. La composición corporal varía con la raza y el grupo étnico. Las personas asiáticas son más propensas al depósito de grasa a nivel visceral⁴⁹ que las afroamericanas y las blancas^{50,51,52}. La asociación de la obesidad con estas enfermedades supone un incremento importante de la mortalidad⁵³. Cada 5 kg/m² de incremento en el IMC aumenta significativamente la mortalidad para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (HR 2,16), la enfermedad renal crónica (HR 1,59), la cardiopatía isquémica (HR 1,39), el accidente cerebrovascular (HR 1,39), la enfermedad respiratoria (HR 1,20) y el cáncer (HR 1,10)⁵⁴. De hecho, el aumento de los eventos cardiovasculares mayores, actualmente primera causa de mortalidad⁵⁵, está asociado al aumento de prevalencia de la obesidad^{56,57,58}.

El impacto de la obesidad y sus comorbilidades no es igual en todos los grupos de población y algunos factores, como la edad de aparición de obesidad, modularán su efecto sobre la mortalidad. Se produce un mayor impacto de la obesidad en la mortalidad cuanto menor es la edad de aparición^{59,60,61}. Dependiendo del grado y de la edad en que comienza, la obesidad limita la esperanza de vida de seis a catorce años, lo que supone una reducción del 5 al 7,5% de la expectativa de vida de un individuo.

La HTA, la DL y la DM son los llamados factores de riesgo cardiovascular clásicos. Existen estudios clínicos con gran tamaño muestral y largo periodo de seguimiento, que han demostrado que el impacto de estos 3 factores de forma conjunta supone en torno al 50% de exceso de riesgo

cardiovascular en la población obesa^{62,63}. Además, son responsables del 46% de exceso de riesgo de enfermedad coronaria y del 76% de ictus⁶³.

De estos tres factores, el que más relacionado está con la obesidad es la HTA, siendo responsable de un exceso de riesgo de enfermedad coronaria del 31% y del 65% para el ictus^{56,63}. Es entre un 25-40% más frecuente en las personas obesas que en la población general. Se ha implicado un incremento tanto de la actividad simpática como del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Supera el impacto conjunto de la DM y la DL en la enfermedad coronaria⁶² y aumenta de forma proporcional al incremento de IMC⁵⁶. Un exceso de 10 kg supone un incremento de 3 mmHg en la presión arterial sistólica y de 2,3 mmHg en la diastólica.

La DM y la DL suponen cada una en torno a un 10-15% del aumento de riesgo de enfermedad coronaria siendo menor su impacto en la incidencia de ictus^{56,63}. La obesidad se asocia a un perfil lipídico aterogénico, con elevación de triglicéridos, descenso de lipoproteínas de alta densidad, y elevación de la fracción de lipoproteínas de baja densidad pequeñas y densas. Por otro lado, también es responsable del 44% de la carga de DM tipo 2 (DM2). En los pacientes con DM2 la prevalencia de obesidad es prácticamente el doble que en la población general. En el caso de los españoles, la prevalencia de obesidad en pacientes con DM2 es del 50%, y de obesidad abdominal del 68%¹². Esta acumulación de grasa a nivel abdominal, al igual que la obesidad, también está asociada con el aumento de condiciones prediabéticas como la resistencia insulínica y la tolerancia anormal a la glucosa.

Sin embargo, el aumento de riesgo cardiovascular en la obesidad no se explica completamente por la presencia de estos tres factores de riesgo. En su ausencia, la obesidad se relaciona con un aumento de riesgo de enfermedad coronaria del 39% y de ictus del 14%⁶³. Este mayor riesgo cardiovascular se puede deber a disfunción endotelial, trombofilia, aumento del tono simpático, estrés oxidativo, estado cardiorrespiratorio, e inflamación sistémica, que adquieren mayor importancia cuanto mayor es el grado de obesidad^{64,65}.

La enfermedad coronaria se ve favorecida en el sujeto obeso con exceso de grasa abdominal por una adaptación cardíaca, estructural y funcional, secundaria al estado proinflamatorio y a las alteraciones hemodinámicas y del perfil metabólico. Ello predispone al fallo cardíaco e incluso a la muerte súbita⁶⁴. El corazón está sometido a un mayor esfuerzo al aumentar el consumo de oxígeno, el volumen circulante y al producirse una vasoconstricción generalizada, que es secundaria al consumo de óxido nítrico derivado de la inflamación y aumento de estrés oxidativo.

Por otro lado, la obesidad y el sobrepeso también aumentan la incidencia de ictus isquémicos y hemorrágicos, llegando a duplicarse el riesgo en el caso de la obesidad. Hay estudios incluso que señalan a la obesidad como un factor de riesgo independiente para ictus⁶⁶.

1.4.2. COMORBILIDADES ONCOLÓGICAS

La obesidad es una causa prevenible de cáncer, claramente asociada con el cáncer de colon y recto, mama en mujeres postmenopáusicas, endometrio, riñón, esófago y páncreas. Numerosos estudios han encontrado una asociación favorable entre el sobrepeso y la obesidad y la incidencia de cáncer, particularmente los hormonodependientes y gastrointestinales. El aumento de la incidencia de estos cánceres es mayor en aquellos con exceso de adiposidad a nivel abdominal¹.

1.4.3. COMORBILIDADES DIGESTIVAS

Desde hace más de 40 años se conoce que la obesidad está relacionada con alteraciones hepáticas; sin embargo, ha sido hace poco más de una década cuando se ha reconocido como un factor etiológico de la esteatosis hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y como un factor de riesgo de progresión a cirrosis.

La obesidad no sólo se ha relacionado con las fases iniciales de la EHGNA, sino también con el riesgo de progresar a esteatohepatitis y también a cirrosis y carcinoma hepatocelular. En este sentido, un estudio realizado en Estados Unidos y basado en la *First National Health and Nutrition Examination Survey* comprobó que las hospitalizaciones o las muertes relacionadas con cirrosis hepática eran más frecuentes en las personas obesas (0,81/1000 personas por año) y en las que tenían sobrepeso (0,71/1000 personas por año) que en aquéllas con peso normal (0,45/1000 personas por año), independientemente de la ingesta de alcohol⁶⁷.

Existen grandes estudios epidemiológicos poblacionales que demuestran que la obesidad aumenta 2 o 3 veces el riesgo de tener concentraciones séricas elevadas de enzimas hepáticas, mientras que el riesgo de esteatosis ecográfica aumenta 3 veces en las personas con sobrepeso y hasta 15 veces en presencia de obesidad⁶⁸. Esto se ha confirmado en estudios de cohortes de pacientes con obesidad mórbida en los que se ha observado que hasta el 91% de los pacientes

tenían esteatosis hepática y un 37% presentaba signos histológicos de esteatohepatitis, de los cuales el 20–40% presentaba un estadio avanzado de fibrosis, e incluso cirrosis en alrededor del 2%^{69, 70, 71,72}.

La pérdida de peso en estos pacientes se correlaciona con la mejoría de las alteraciones metabólicas (resistencia a la insulina, concentraciones séricas de adipoquinas), y las lesiones histológicas hepáticas como la esteatosis, la degeneración balonzante y la fibrosis^{73,74}.

Finalmente, en cuanto al pronóstico a largo plazo de la EHGNA, en un estudio realizado en 129 pacientes, con un seguimiento medio de 13,7 años, se ha comprobado que los pacientes con esteatohepatitis presentaban una tasa de mortalidad significativamente más alta que los pacientes con esteatosis simple, siendo las causas de muerte más frecuentes la enfermedad cardiovascular y la enfermedad hepática avanzada⁷⁵.

Por otro lado, en estos pacientes la colelitiasis es un trastorno común, principalmente en mujeres y personas de edad avanzada. La obesidad es un factor de riesgo para la presencia de colelitiasis siendo su prevalencia hasta tres a cuatro veces mayor en obesos comparando con no obesos, presentando un riesgo aún mayor si el depósito de grasa es a nivel abdominal. Se cree que la saturación de la bilis con colesterol y la reducida motilidad de la vesícula en estos pacientes son factores que pueden predisponer a la formación de litiasis¹.

1.4.4. COMORBILIDADES RESPIRATORIAS

Las alteraciones respiratorias relacionadas con la obesidad van desde la simple alteración de la función ventilatoria, sin consecuencias sobre el intercambio gaseoso, hasta la situación más grave, la insuficiencia respiratoria hipercápnica, característica del síndrome de obesidad hipoventilación.

Los pacientes obesos tienen mayor demanda de oxígeno y de ventilación, mayor trabajo respiratorio y ventilatorio, ineficacia de músculos respiratorios y disminución de volumen de reserva espiratoria y funcional. Esto frecuentemente suele dar lugar a la hipoventilación y a un desequilibrio entre ventilación y perfusión, lo que hace de la obesidad una causa clásica de hipoventilación alveolar. El SAHS puede potenciarla o agravarla.

La obesidad es el principal factor de riesgo modificable para el SAHS. Dos tercios de los pacientes con SAHS son obesos. Por otro lado, más de la mitad de la población de obesos mórbidos presentan SAHS. Esta patología repercute en el sistema cardiovascular y asocia HTA, arritmias nocturnas, inflamación sistémica, hipertensión pulmonar y fallo de ventrículo derecho, contribuyendo así al aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular⁶⁴.

Por otra parte, la obesidad también se relaciona con la aparición de trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y otros procesos tromboembólicos, secundario al estado protrombótico que existe en estos pacientes. Se ha asociado a TEP en ambos sexos, siendo la obesidad mórbida un factor independiente de muerte por TEP⁶⁴.

1.4.5. OTRAS COMORBILIDADES

La obesidad también conlleva un riesgo de enfermedades psiquiátricas aumentando un 25% la posibilidad de sufrir trastornos del estado de ánimo y ansiedad y se asocia a artrosis de cadera y rodilla, artrosis generalizada y artrosis en articulaciones que no son de carga como las manos⁷⁶.

1.4.6. DISFUNCIÓN GONADAL E INFERTILIDAD ASOCIADAS A LA OBESIDAD

La relación entre los esteroides sexuales y la disfunción del tejido adiposo es bidireccional, ya que el exceso de peso y la obesidad tienen un impacto en la función reproductiva y gonadal tanto de hombres como de mujeres⁷⁷. La obesidad produce una alteración en la regulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG)⁷⁸. En los varones, se produce un hipogonadismo hipogonadotrofo asociado a la obesidad (MOSH, *Male obesity-associated secondary hypogonadism*) que conlleva una disminución de andrógenos circulantes y una disminución en la calidad del espermatozoides que puede producir infertilidad⁷⁹. Por el contrario, en las mujeres con obesidad se produce un aumento de los andrógenos circulantes con el desarrollo del síndrome de ovario poliquístico (SOP).

El SOP es posiblemente el trastorno endocrino más común en la mujer premenopáusica, con una prevalencia del 6,5% en las mujeres españolas^{80,81}, que se ve aumentada en el caso de mujeres obesas. Un estudio prospectivo de Álvarez-Blasco et al.⁸² encontró una prevalencia de SOP de un 28,3% en mujeres premenopáusicas derivadas para tratamiento médico de sobrepeso

u obesidad. En cuanto a las derivadas para cirugía bariátrica en el mismo centro, hasta un 22-50% de las pacientes presentaban SOP⁸³, cifra casi similar al caso del MOSH en hombres (un 60% presentaban MOSH)⁷⁹. Con respecto a la presencia de sobrepeso u obesidad en mujeres con SOP, las prevalencias fueron de un 10% y 20% respectivamente, en un estudio de este mismo grupo que recogía la prevalencia de SOP en mujeres donantes de sangre de Madrid⁸⁰.

Tanto el SOP como el MOSH se asocian a un perfil metabólico de aumento de riesgo cardiovascular, al estar vinculados a componentes del síndrome metabólico como la obesidad central, la hipertensión arterial, la dislipemia, la hiperglucemia y la esteatosis hepática no alcohólica. Ambos se corrigen con la pérdida ponderal secundaria a la cirugía bariátrica, que es mayor que la obtenida mediante dieta hipocalórica o terapia farmacológica y además se mantiene a lo largo del tiempo¹⁰.

1.4.6.1. FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN LA OBESIDAD

Stein y Leventhal fueron los primeros en describir el SOP. En 1935 definieron una entidad clínica consistente en aumento del tamaño ovárico, obesidad, hirsutismo y anovulación. Gracias a la posibilidad de la medición de las concentraciones hormonales en el laboratorio, se incluyeron en el diagnóstico la secreción inadecuada de gonadotrofinas y la hiperandrogenemia. Con la introducción de la ultrasonografía, además, pudieron identificar en estas mujeres imágenes sugestivas de ovarios poliquísticos. En 1990, en una conferencia de consenso de la National Institute of Health (NIH) de los Estados Unidos, se definió este síndrome como la “presencia de hiperandrogenismo o hiperandrogenemia asociado a disfunción menstrual y la exclusión de otros trastornos que cursen con irregularidades menstruales o exceso de andrógenos”. Sin embargo, esta definición no incluyó la morfología ovárica. Fue en 2003, cuando la Sociedad Europea de Reproducción y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) en una conferencia de consenso, propusieron una nueva definición del síndrome que incorporaría al menos dos de las siguientes características: a) oligo y/o anovulación, b) signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, y c) fenotipo ecográfico de ovarios poliquísticos. Estos criterios también incluían la exclusión de otras formas de hiperandrogenismo. Por último, la *Androgen Excess and PCOS Society* lo define como la presencia de hiperandrogenismo (clínico o bioquímico), disfunción ovárica (oligo-anovulación y/o fenotipo ecográfico de ovarios poliquísticos), y la exclusión de trastornos relacionados⁸⁴.

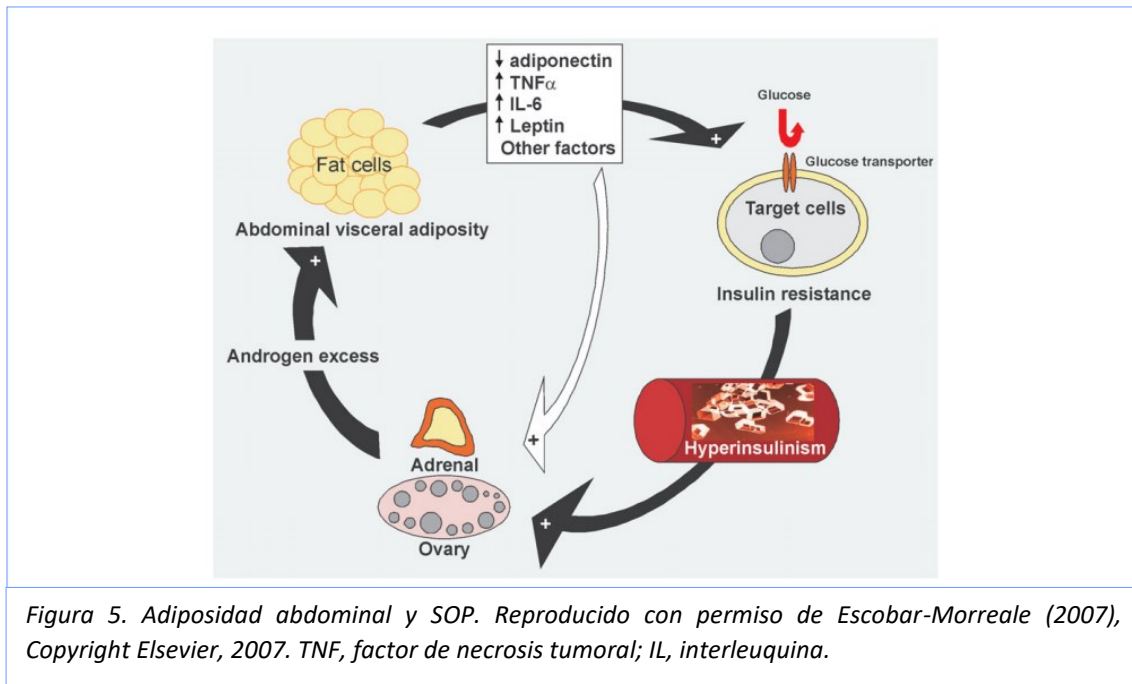
Consenso NICHD-NIH	Consenso ESHRE-ASRM	Androgen Excess and PCOS Society
<p>Debe incluir los siguientes criterios:</p> <p>a) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico</p> <p>b) Oligoanovulación</p> <p>Exclusión de otras causas</p>	<p>Debe incluir 2 de los 3 criterios:</p> <p>a) Oligoanovulación</p> <p>b) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico</p> <p>c) Fenotipo ecográfico de ovarios poliquísticos</p> <p>Exclusión de otras causas</p>	<p>Debe incluir los siguientes criterios:</p> <p>a) Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico</p> <p>b) Disfunción ovárica (oligo-anovulación y/o fenotipo ecográfico de ovarios poliquísticos)</p> <p>Exclusión de otras causas</p>

Tabla 4. Criterios de definición de síndrome de ovario poliquístico según los distintos consensos y sociedades.

En las últimas décadas el SOP ha pasado de ser un mero trastorno estético a un síndrome complejo y metabólico asociado frecuentemente a insulinoresistencia y obesidad con una distribución abdominal de la grasa.

Aunque la etiología del SOP no es del todo conocida, se ha descrito un círculo vicioso que consiste en la presencia de un aumento de la síntesis y secreción androgénica por parte de las células de la teca del ovario que favorece el depósito abdominal de grasa. La grasa visceral a su vez favorece la liberación de andrógenos ováricos y suprarrenales de forma directa por la acción de varios mediadores (como IL-6, TNF alfa o leptina) o indirectamente gracias al efecto de la insulinoresistencia y el hiperinsulinismo (Figura 13)⁸⁵. El aumento de las concentraciones de andrógenos en las mujeres con SOP altera la distribución del tejido adiposo y su función, lo que puede llevar al desarrollo de adiposidad abdominal, obesidad, disfunción metabólica, diabetes o enfermedad cardiovascular.

Los hombres sanos, sin embargo, no desarrollan complicaciones metabólicas, ya que sus elevados niveles de andrógenos aumentan su masa muscular y magra, manteniendo la cantidad de grasa visceral a un nivel comparable al de mujeres sanas, compensando así los efectos metabólicos negativos de la acumulación de grasa a nivel visceral⁸⁶.



No obstante, la obesidad abdominal y la insulinoresistencia no son universales en las pacientes con SOP y, de hecho, hasta la mitad de las mujeres con obesidad mórbida no desarrollan el síndrome incluso en presencia de insulinoresistencia marcada. Para explicar esto, Escobar et al. proponen una hipótesis que define al SOP como el resultado de un defecto primario en la esteroidogénesis que da lugar al exceso androgénico, de grado variable (Figura 14). En algunas pacientes, como por ejemplo en mujeres con normopeso sin evidencia de adiposidad visceral o insulinoresistencia, el defecto es lo suficientemente grave como para dar lugar al síndrome sin la presencia de ningún otro factor. En otras, un defecto leve en la esteroidogénesis solamente se manifestará cuando es amplificado por la obesidad, adiposidad abdominal e insulinoresistencia, y el síndrome sólo aparecerá si todos estos factores están presentes, lo cual explica la reversibilidad del SOP ante una pérdida de peso significativa. Entre ambos extremos, hay un espectro en el grado del defecto en la secreción androgénica, que evidencia la heterogeneidad del síndrome en cuanto a la presencia de obesidad e insulinoresistencia en las distintas pacientes⁸⁵.

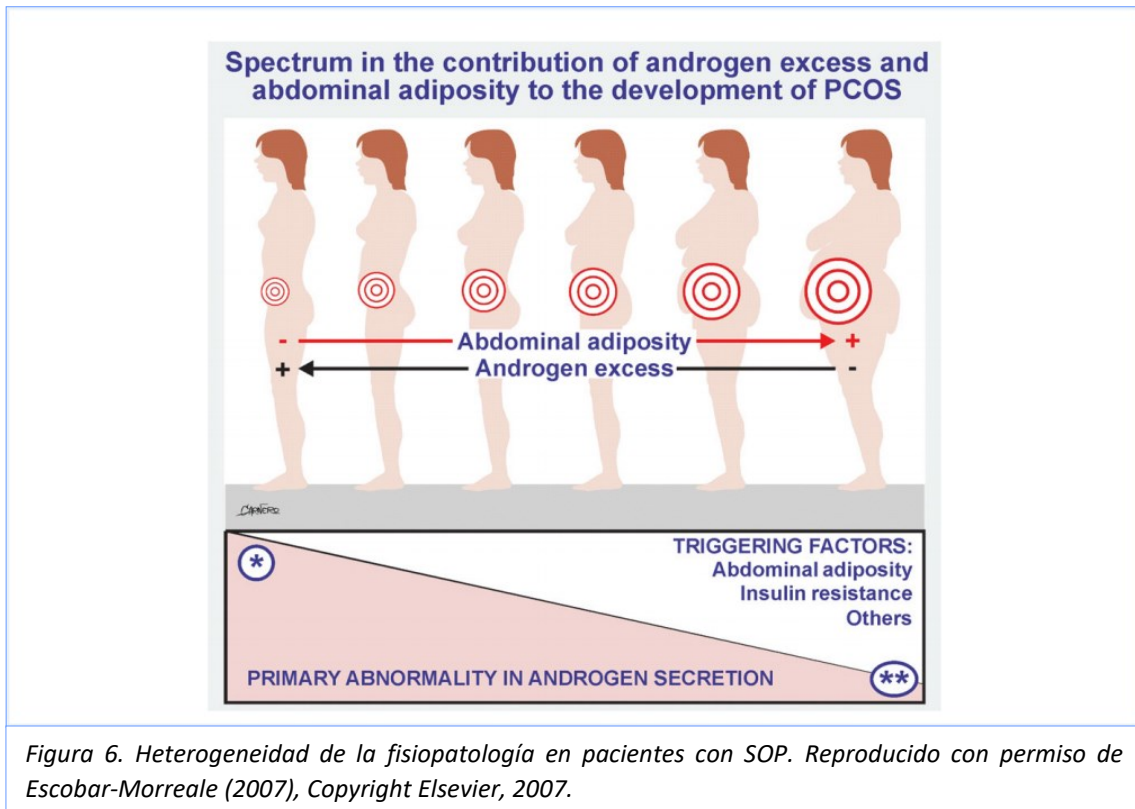


Figura 6. Heterogeneidad de la fisiopatología en pacientes con SOP. Reproducido con permiso de Escobar-Morreale (2007), Copyright Elsevier, 2007.

1.5. OBESIDAD Y EMBARAZO

Entre las mujeres candidatas a cirugía bariátrica, aproximadamente un 80% son mujeres en edad fértil, y un 10% de las mujeres embarazadas tienen obesidad⁸⁷. La obesidad tiene un gran impacto en la fertilidad, tanto de hombres como de mujeres. Además de su asociación con el SOP, la obesidad favorece la presencia de complicaciones gestacionales para la madre (diabetes, preeclampsia, aumento de cesáreas) y para el feto (parto pretérmino, macrosomía, grande para edad gestacional, y defectos congénitos como defectos del tubo neural o anomalías cardíacas)⁸⁸. Además, el periodo de recuperación de la anestesia general o epidural es más largo, aumenta el tiempo del parto, el riesgo de trombosis venosa profunda y el riesgo de tromboembolismo pulmonar⁸⁹.

1.6. TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

1.6.1. MODIFICACIÓN DEL ESTILO DE VIDA

El tratamiento de la obesidad mediante las modificaciones del estilo de vida sólo ha conseguido pérdidas modestas de peso, de unos 5 kg a medio plazo según los resultados obtenidos por grandes estudios de intervención y sus metaanálisis. Con consejo dietético los pacientes obesos pueden alcanzar una pérdida ponderal de hasta 3 a 5 kg⁹⁰. Aunque es posible mantener esta pérdida ponderal en los siguientes años, este tipo de intervenciones alcanza un máximo a los 6 meses de tratamiento, pero su efecto declina posteriormente como demuestran estudios a largo plazo⁹¹.

El apoyo o tratamiento psicológico debe formar parte del tratamiento en aquellos sujetos que presenten trastornos psicológicos o psiquiátricos que puedan interferir con el manejo de la obesidad. En algunos casos como ansiedad, depresión o estrés, estaría indicada la derivación a un especialista¹.

En cuanto al ejercicio físico, se recomienda un mínimo de 30 minutos diarios de ejercicio de intensidad moderada o alta, cinco o más días a la semana y limitar la inactividad física. Hay que combinar ejercicios aeróbicos con anaeróbicos. El primer tipo, implica un consumo de oxígeno y tiene por objetivo conseguir una mayor resistencia física. Se aconseja que la frecuencia cardíaca (FC) durante el ejercicio no sobrepase el 70-75% de la FC máxima (FC máxima= 220-edad). Un ejemplo de ejercicios aeróbicos son caminar, bailar, esquiar, pedalear, etc. El ejercicio anaeróbico por su parte, mejora la potencia y la fuerza, la masa y la resistencia muscular, y con ello la autonomía y la capacidad de realizar actividades de la vida diaria, es por ello que está especialmente indicado en personas mayores^{92,93}.

1.6.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD

La farmacoterapia está indicada cuando el IMC sea mayor a 30 kg/m² o a 27 kg/m² asociado a comorbilidades mayores, siempre y cuando no se haya perdido más del 5% del peso inicial tras un periodo de 3 a 6 meses en un programa estructurado.

Los principales estudios publicados no han demostrado un gran beneficio atendiendo a la cuantía de la pérdida de peso. Además, esta modalidad de tratamiento no está exenta de provocar efectos secundarios, muchas veces graves, que han provocado la retirada de algunos fármacos del mercado, como en el caso de Rimonabant o Sibutramina. El primero fue retirado en 2008 por importantes efectos secundarios psiquiátricos, y el segundo en 2010, tras los resultados del estudio SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) que mostraba un aumento del riesgo de sufrir un infarto o un ictus no fatal en pacientes con patología cardiovascular previa que recibían el fármaco⁹⁴. La pérdida ponderal atribuible a estos fármacos supone entre 3 a 5,5 kg y su interrupción puede llevar a una recuperación rápida del peso perdido. Otro fármaco que continúa vigente en la actualidad es el Orlistat, que actúa inhibiendo la lipasa pancreática, consiguiendo una disminución de la absorción intestinal de la grasa de la dieta (hasta un 30%). Ha demostrado asociado a dieta hipocalórica una pérdida efectiva de hasta 3 a 3,5% de peso corporal al año.

En 2015, la European Medicines Agency aprobó dos nuevos fármacos para el tratamiento de la obesidad, liraglutida 3 mg y la combinación de bupropion (360 mg) con naltrexona (16 o 32 mg). El primero es agonista del receptor de GLP1, de administración diaria y subcutánea. Las pérdidas de peso con liraglutida oscilan entre 5,7 y 8,0%. Según un ensayo clínico doble ciego aleatorizado de 56 semanas de seguimiento, que incluía a 3731 pacientes no diabéticos, con $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ con dislipidemia o hipertensión, sometidos a tratamiento con liraglutida a dosis plenas o un placebo, el 63,2% de los pacientes que recibieron liraglutida perdieron al menos el 5% del peso corporal, y el 33,1% perdió más del 10% del peso corporal⁹⁵. Por otro lado, bupropion/naltrexona se administra por vía oral, consiguiendo pérdidas de peso de entre 5,4 y 8,1%⁹⁶.

Como efectos secundarios destacados, liraglutida puede provocar náuseas o vómitos, y bupropion/naltrexona cefaleas, sequedad de boca, náuseas y mareos. Ambas están contraindicadas en el embarazo.

Está indicada la suspensión de los fármacos en aquellos casos en los que transcurridos 3 meses no se alcance una pérdida de peso mayor 5%. Por otro lado, el fármaco deberá mantenerse si es bien tolerado y la pérdida ponderal supera el 5% del peso inicial, o hasta que el paciente deje de cumplir los criterios para su indicación⁸⁹.

1.6.3. CIRUGIA DE LA OBESIDAD

En los últimos veinte años, el uso de procedimientos quirúrgicos (cirugía bariátrica, de la obesidad o metabólica) para el tratamiento de la obesidad grave o moderada con factores de riesgo cardiovascular, ha aumentado de manera progresiva como consecuencia de una mayor eficacia de la cirugía con respecto a la que ofrece el tratamiento médico, tanto en la pérdida como en el mantenimiento de peso a lo largo de los años⁹⁷. Esta tendencia también ha ocurrido en paralelo a una disminución de la mortalidad y de las complicaciones de las técnicas modernas de la cirugía metabólica que, si bien no están totalmente libres de riesgos nutricionales y otros a largo plazo^{98,99,100,101}, claramente compensan el elevado riesgo asociado de la obesidad grave, o moderada con factores de riesgo cardiovascular.

En 1991, el NIH Consensus Development Conference Panel estableció los criterios de indicación de cirugía bariátrica para pacientes con IMC ≥ 40 kg/m², y pacientes con formas menos graves de obesidad (IMC 35-40 kg/m²) con comorbilidades graves asociadas, con edades entre 18 y 60 años, individualizando adolescentes y pacientes de edad avanzada.

La cirugía bariátrica es el único tratamiento para la obesidad que consigue mantener pérdidas de 20 a 30 kg durante más de 10 años¹⁰², superando con creces los resultados obtenidos por otros métodos^{91,103}. Esta disminución absoluta de peso se traduce en una pérdida del 45 al 70% del exceso de peso. Esa variabilidad está principalmente condicionada por la técnica quirúrgica empleada¹⁰⁴.

El estudio Swedish Obese Subjects (SOSS) incluyó a 2010 pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica, emparejados con 2037 pacientes obesos con tratamiento convencional. En este estudio, tras 2, 10, 15 y 20 años de seguimiento, el grupo de cirugía presentó un cambio en el peso corporal de -23%, -17%, -16 % y -18% respectivamente, mientras que para el grupo de tratamiento convencional fue de 0%, 1%, -1% y -1% respectivamente. La cirugía bariátrica se asoció con una reducción a largo plazo en la mortalidad por todas las causas (objetivo primario) y una reducción de la incidencia de diabetes, infarto de miocardio, ictus, y cáncer¹⁰⁵.

La pérdida de peso quirúrgica resulta de tres mecanismos: restricción (técnicas restrictivas), malabsorción (técnicas malabsortivas) y mecanismo mixto (técnicas mixtas). Las primeras, que tienen como objetivo la reducción de la capacidad gástrica y limitan la ingesta por saciedad precoz, son la gastrectomía vertical (GV) o “sleeve gastrectomy” y la banda gástrica ajustable (BGA).

La gastrectomía vertical no sólo produce una restricción significativa sino también cambios en los niveles de hormonas intestinales, lo que puede explicar su mayor efectividad respecto a otras técnicas restrictivas puras. La banda gástrica ajustable tiene una efectividad moderada, sin embargo, presenta una alta tasa de reintervenciones, por lo que su uso se ha visto reducido. Ambas pueden realizarse por laparotomía o laparoscopia, sin embargo, esta última es más beneficiosa al producir menor dolor, estancias más cortas y menores complicaciones¹⁰⁶.

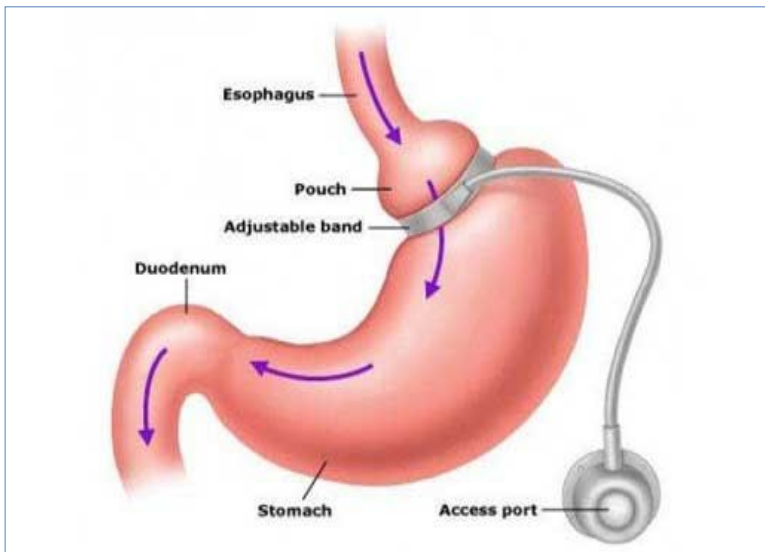
El objetivo de las técnicas malabsortivas es disminuir la absorción de nutrientes acortando la longitud del intestino delgado funcional. Presentan un mayor peligro de desnutrición, con afectación proteica, y mayores déficits vitamínicos y minerales. Actualmente están en desuso a favor principalmente de la gastrectomía vertical y el bypass gástrico laparoscópico. Dentro de este grupo se incluyen la derivación biliopancreática tipo Scopinaro, la derivación biliopancreática de Larrad, el cruce o “switch” duodenal, y el bypass duodeno-ileal en una anastomosis con gastrectomía vertical¹⁰⁷.

Por último, dentro de las técnicas mixtas está incluido el bypass gástrico en Y de Roux (BPGYR). Esta técnica combina los mecanismos restrictivos con los malabsortivos. Se puede realizar vía laparotomía o laparoscópica¹⁰⁷. Consigue una pérdida de entre el 60-90% del exceso de peso, lo que conlleva una disminución de las comorbilidades.

La derivación biliopancreática tipo Scopinaro combina una mayor capacidad de la gastrectomía que el BPGYR, pero su componente malabsortivo es mayor, con la anastomosis gastroyeyunal a 50-75 cm de la válvula ileocecal. El cruce duodenal es similar a la anterior, con gastrectomía vertical, manteniendo la inervación gástrica y la función pilórica íntegra, con las mismas distancias del asa alimentaria y aumentando el asa común¹⁰⁷.

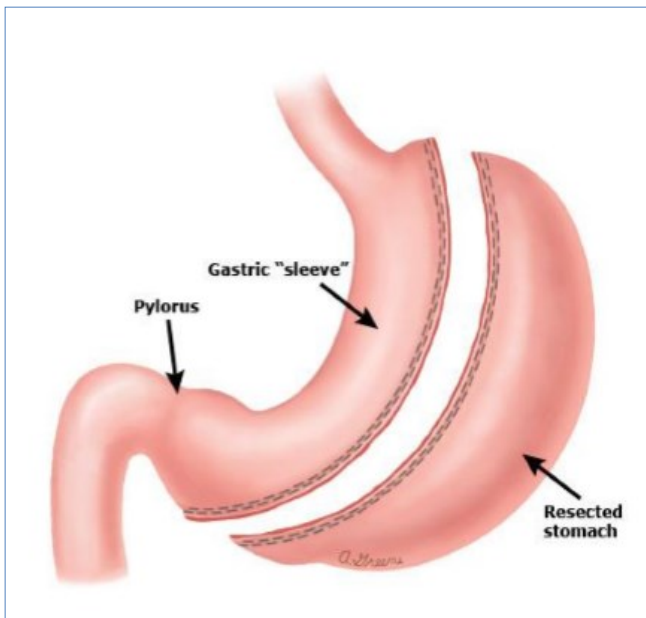
A pesar de que clásicamente se han diferenciado estos tres mecanismos, actualmente se cree que esta clasificación es demasiado simplista. Hay evidencia de que en todas las técnicas se activan mecanismos de señalización neuronales y endocrinos que afectan a patrones de conducta alimentaria, reducción del apetito, saciedad y probablemente actividad física¹⁰⁷.

Figura 7. Banda gástrica ajustable.



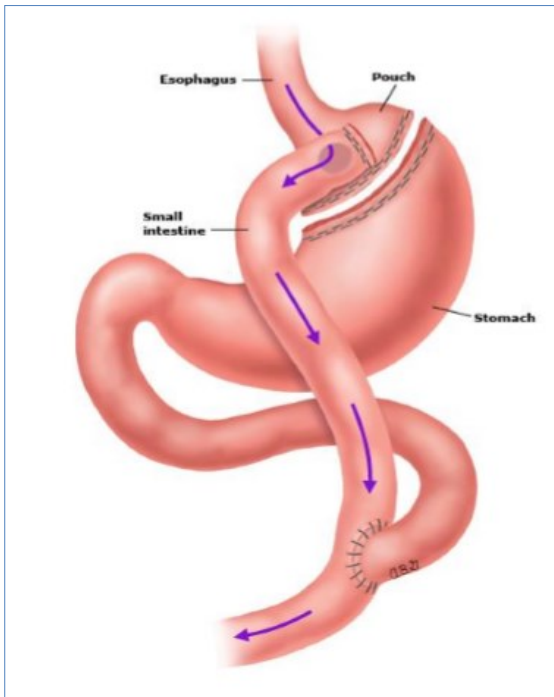
Descripción de la técnica: se coloca un anillo que constriñe completamente el estómago alrededor del fundus, creando un efecto de “reloj de arena”. Así se crea un pequeño reservorio gástrico y un estoma calibrado en un solo paso, evitandola división gástrica y sus posibles complicaciones. No se modifica la absorción natural de los alimentos¹⁰⁷.

Figura 8. Gastrectomía vertical.



Descripción de la técnica: consiste en obtener un estómago confeccionando un reservorio proximal verticalizado, paralelo a pequeña curvatura, pocos centímetros por debajo del cardias, aislado del resto de la cavidad gástrica mediante suturas mecánicas y con un canal de drenaje estrecho que limita el paso de los alimentos mediante la colocación de una banda de polipropileno.

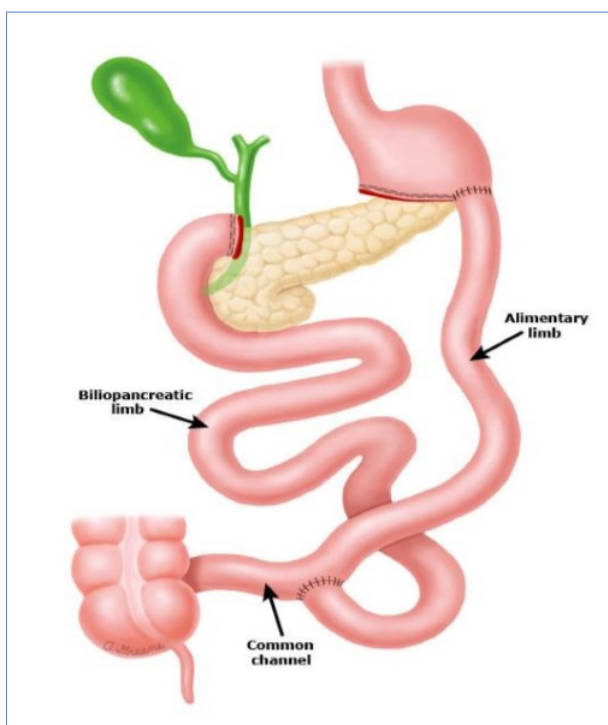
Figura 9. By-pass gástrico.



Descripción de la técnica: comprende en su configuración estándar un pequeño reservorio gástrico separado del resto del estómago, anastomosado al yeyuno mediante un montaje en Y de Roux con brazos de longitudes variables. El reservorio gástrico es pequeño, de 15 a 30 cc de capacidad, tubular y vertical en la mayoría de los casos y a expensas de la curvatura menor. El reservorio puede estar en continuidad con el resto del estómago “excluido”, mediante una o varias aplicaciones de una grapadora lineal, o aislado. La gastroyeyunostomía se realiza manual o mecánicamente, en posición término-lateral,

calibrada a unos 12 mm de diámetro. En la reconstrucción del tránsito gastro-intestinal en Y de Roux, en su versión clásica, el asa “biliopancreática” (desde el ángulo de Treitz hasta el lugar de sección intestinal) y el asa “alimentaria” desfuncionalizada miden de 40 a 60 cm cada una. Según el grado de obesidad, una de ellas se alarga hasta 150 a 200 cm, construyendo el denominado bypass largo. El llamado bypass gástrico distal (con asa común de 50 a 100 cm) añade un componente malabsortivo que lo sitúa a caballo entre las derivaciones biliopancreáticas y el propio BG.

Figura 10. Derivación biliopancreática.



Descripción de la técnica:

1. Resección gástrica: la técnica de Scopinaro realiza la restricción mediante una gastrectomía clásica dejando un reservorio gástrico de unos 200 cc. Añade una colecistectomía ante el riesgo de desarrollar litiasis biliar. En la derivación biliopancreática con cruce duodenal, se construye un reservorio gástrico mediante una gastrectomía longitudinal siguiendo la curvatura menor (gastrectomía en “manga mayor” de 250 cc de volumen) con preservación del píloro y el segmento duodenal en

continuidad.

2. Reconstrucción del tránsito gastrointestinal en Y de Roux. Scopinaro ha descrito dos montajes fundamentales: el denominado “mitad-mitad” (half-half), en el cual secciona el intestino hacia la mitad del mismo (asa alimentaria y biliopancreática de unos 250 cm cada una) dejando aproximadamente el 60% del estómago, y el denominado “ad hoc stomach”, en el que el remanente gástrico es ajustado a las características alimentarias y peso de los pacientes (200-500 cc) así como el canal alimentario, que oscila entre 200 y 300 cm. El canal se sitúa a 50 cm de la válvula ileocecal¹⁰⁷.

Si bien el BPGYR debe ser considerada la técnica de referencia, la GV está en auge por su simplicidad y efectividad.

El BPGYR consigue una pérdida de peso a corto plazo y una tasa de control y/o remisión de las complicaciones metabólicas similares a la GV, sin embargo, faltan datos a largo plazo. El BPGYR se prefiere frente a la GV en pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico o esofagitis grave. Un metaanálisis de estudios observacionales, dos metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y dos metaanálisis en red analizaron los resultados entre BPGYR y GV^{108,109,110,111,112}. No hubo diferencias significativas en cuanto a la pérdida de exceso de peso (WMD -4%, 95% IC -14% a 8%) o la remisión de la diabetes (RR 0,89, 95% IC 0,73 a 1,06). No hubo diferencias en las complicaciones perioperatorias menores (OR 1,43, 95% IC 0,60 a 3,23), ni en las complicaciones a largo plazo menores (OR 0,64, 95% IC 0,28 a 1,47) o las complicaciones mayores (OR 0,64, 95% IC 0,21 a 1,96). La remisión de la dislipemia e hipertensión arterial se consiguió en más pacientes sometidos a GV.

Comparando el BPGYR, la GV y la BGA, el primero produciría la mayor pérdida de peso y resolución de comorbilidades¹¹³. Aunque en muchos estudios la GV parece mostrar unos efectos comparables con una menor tasa de complicaciones, el BPGYR sigue aportando beneficios en cuanto a que consigue una mayor pérdida de peso, una mejoría del perfil lipídico más marcada en comparación con otras técnicas y, de manera muy significativa, una mayor resolución de la diabetes cuya remisión se sitúa en un 93% en el BPGYR frente a un 47% en la GV¹¹⁴. A pesar de ello, las tasas de complicaciones de la GV son menores que las del BPGYR, con una tasa de remisión de DM2 inalcanzable si se compara con otros tratamientos no quirúrgicos¹¹⁵. Son por lo tanto intervenciones similares que, a pesar de sus diferencias técnicas, coinciden en cuanto a sus mecanismos fisiológicos y asocian mejoras metabólicas más allá de las derivadas de la pérdida de peso. Se podría concluir que son las dos mejores técnicas de cirugía bariátrica en cuanto a pérdida de peso, resolución de morbilidades y buen perfil de seguridad y efectos secundarios.

Hoy en día la cirugía bariátrica es segura, con una mortalidad intraoperatoria inferior al 0,5%. Las principales complicaciones relacionadas son derivadas de infecciones, hemorragias y fallos de sutura. Tras la intervención pueden aparecer náuseas, vómitos, dolor abdominal y alteraciones del ritmo intestinal³.

Es preciso un seguimiento multidisciplinar desde el principio que asegure una pérdida ponderal adecuada sin la aparición de trastornos alimenticios ni deficiencias nutricionales graves. La deficiencia más frecuente tras la cirugía es de vitamina B12, seguida del déficit de hierro³. En

pacientes con elevado riesgo quirúrgico o de edad avanzada, puede ser conveniente elegir la GV o bien la BGA, sacrificando parcialmente eficacia a favor de seguridad; y en pacientes jóvenes, con un riesgo quirúrgico inferior, pueden ser adecuadas técnicas de mayor eficacia asumiendo un ligero aumento del riesgo³.

1.6.3.1. MECANISMO DE LA CIRUGÍA DE LA OBESIDAD

Los péptidos intestinales y la activación de diversas regiones cerebrales mantienen un delicado equilibrio que está alterado en las personas obesas ya que los circuitos hedónicos dominan al homeostático a pesar de las señales de saciedad que éste recibe. La cirugía bariátrica permite mejorar simultáneamente el perfil de péptidos intestinales, y de activación cerebral, lo que contribuye a asegurar una pérdida de peso efectiva y mantenida a largo plazo más allá de su efecto en la disminución del aporte calórico conseguido.

La variación en el perfil de los péptidos intestinales, los ácidos biliares y el microbioma se asocia a los beneficios de la cirugía bariátrica sobre el riesgo cardiovascular¹¹⁶. Los cambios en los péptidos intestinales se relacionan con modificaciones en el equilibrio energético e incluyen la elevación de péptidos que aumentan la saciedad, como GLP1, GIP, PYY, oxintomodulina y gastrina, y de aquellos que reducen los factores orexígenos como la grelina¹¹⁷.

El cambio en el microbioma también juega un papel importante en los beneficios metabólicos tras la cirugía bariátrica. Tanto el BPGYR como la GV producen modificaciones similares, que pueden llegar a mantenerse durante una década.

Todos estos mecanismos están íntimamente relacionados y darán lugar a variaciones en la glucosa, el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas y la inflamación, todos ellos mediadores del riesgo cardiovascular.

Técnica	Ventajas	Inconvenientes	Complicaciones	Resultados	Posibles indicaciones
Gastroplastia vertical anillada o bandeada	No alteraciones en la fisiología de la digestión y absorción. Sencilla. Fácil reconversión.	Fácil de sabotear. Mala calidad de vida si hay frecuentes vómitos. Recuperación del peso a largo plazo.	Fístulas del reservorio gastro-gástricas. Estenosis banda/anillo. Inclusión banda.	PSP 50%	IMC 35-45. Jóvenes. Alta capacidad de colaboración.
Banda ajustable	Las de la gastroplastia. Vía laparoscópica. Rápida recuperación.	Los de la gastroplastia. Manipulación del reservorio.	Coste elevado. Dilatación o hernia gástrica. Erosión o inclusión de la banda. Trastornos motores esofágicos. Migración de la banda.	PSP 50%	Igual que gastroplastia.
Bypass gástrico	Buena calidad de vida. Mínimas limitaciones de la ingesta. No malnutrición ni deficiencias severas de vitaminas/minerales. Posibilidad de acceso laparoscópico. Bypass largo o corto en función del IMC.	Exclusión parcial de la cavidad gástrica. Síndrome de <i>dumping</i> no deseable. No útil en picoteadores. Poco útil en super-superobesos.	Fístula. Estenosis anastomosis gastro-yeyunal. Úlcera marginal. En algunos casos, ferropenia y deficiencia de vitamina B ₁₂ .	PSP 60-75%	IMC 40-59. No "picoteadores".
Malabsortivas	No restricción alimentaria. Buena calidad de vida. Escasa reganancia de peso. Posibilidad de vía laparoscópica.	Diarreas-esteatorrea. Síndrome de <i>dumping</i> . Úlcera marginal. Contraindicada en enfermedad hepática.	Malabsorción de vitaminas y minerales. Hiperparatiroidismo secundario. Colelitiasis.	PSP 70-85%	A partir de IMC > 45. Muy útil en super-superobesos (IMC > 60).

Figura11. Ventajas, inconvenientes, resultados e indicaciones de las distintas técnicas de cirugía bariátrica¹⁰¹. PSP: porcentaje de peso perdido.

1.6.3.2. EFECTO DE LA CIRUGIA DE LA OBESIDAD SOBRE LA GESTACIÓN

La mayor pérdida de peso se produce de 12 a 18 meses después de la cirugía, y, posteriormente se llega a una fase de estabilidad. Este periodo, teóricamente entrañaría un riesgo aumentado de malnutrición tanto para la madre como para el feto. Por ello, organizaciones como la *American Association of Clinical Endocrinology (AACE)*, *The Obesity Society (TOS)*, y la *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMB)* recomiendan una espera de entre 12 y 18 meses para concebir tras la intervención quirúrgica⁸⁹. Sin embargo, hay algunos estudios que no han encontrado diferencias en las complicaciones materno-fetales según el tiempo desde la cirugía hasta la concepción^{118,119,120,121}.

En cuanto al efecto del tipo de intervención (restrictiva frente a mixta) en los resultados materno-fetales como el peso del recién nacido, la edad gestacional o la tasa de abortos, no se han visto diferencias. Así lo demuestra un estudio multicéntrico español, que no encuentra diferencias entre ambos tipos de intervenciones en el número de recién nacidos prematuros, de pérdidas fetales o de efecto adverso combinado materno (la presencia de al menos uno de los

siguientes: diabetes gestacional, trastornos hipertensivos del embarazo, parto pretérmino o restricción del crecimiento intrauterino) o perinatal (la presencia de al menos uno de los siguientes: pequeño para la edad gestacional, grande para la edad gestacional, malformaciones fetales, necesidad de incubadora, enfermedad neonatal grave, estrés fetal o mortalidad neonatal)⁸⁹. Sin embargo, este mismo estudio sí muestra una mayor tasa de neonatos pequeños para la edad gestacional en mujeres intervenidas con técnicas malabsortivas. Esto coincide con un metaanálisis, que demuestra que los procedimientos malabsortivos resultan en un aumento de recién nacidos pequeños para la edad gestacional y una reducción de neonatos grandes para la edad gestacional, en comparación con las técnicas restrictivas¹²².

1.6.3.3. EFECTO DE LA CIRUGIA DE LA OBESIDAD SOBRE EL SOP Y LA FERTILIDAD

Los estudios publicados que muestran resultados a largo plazo de la cirugía metabólica incluyen la resolución de muchas complicaciones metabólicas asociadas^{123,124}, así como la de otros trastornos endocrinológicos como el SOP en mujeres o el hipogonadismo secundario en varones¹²⁵.

La obesidad, particularmente en pacientes con SOP, se asocia a un alto riesgo de infertilidad. La modificación del estilo de vida es el manejo inicial más adecuado para pacientes obesas con SOP que buscan gestación¹²⁶; sin embargo, la pérdida de peso conseguida no es comparable a la que ocurre tras la cirugía bariátrica. Combinando una dieta hipocalórica con un aumento en la actividad física se puede perder entre un 5 y 10% del peso inicial. Esta pérdida puede disminuir los signos clínicos y los síntomas del SOP, incluyendo el hiperandrogenismo, la insulinoresistencia, la disfunción menstrual y la oligoanovulación; sin embargo, habitualmente, no suele mantenerse durante largos periodos de tiempo^{127,128}, recuperando el peso perdido o incluso superándolo. Es por esto, que en los últimos años el interés por la cirugía bariátrica en estas pacientes ha aumentado.

A pesar de la demostración en varios estudios de que la cirugía bariátrica es capaz de producir una remisión completa de esta entidad, no hay datos suficientes sobre el papel de la cirugía en el manejo de la infertilidad asociada al SOP^{83,129, 10, 130}.

El síndrome de ovario poliquístico se ha descrito hasta en un 22-50% de mujeres derivadas a cirugía bariátrica^{83,129,10}, y la pérdida de peso que sucedía a la cirugía bariátrica se traducía en una

remisión de las alteraciones hormonales presentes en el síndrome de ovario poliquístico en la mayoría de las pacientes¹⁰. Esto ha sido confirmado con un metaanálisis reciente y otros estudios que indican que la cirugía bariátrica induce una reducción de los niveles de testosterona total (TT) y libre (TL), la normalización de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), y la remisión de los criterios de SOP en una gran proporción de pacientes^{8,10,129}.

La Figura 12 (del metaanálisis de Escobar et al¹⁰) muestra las tasas de resolución del SOP y del hirsutismo y la disfunción ovulatoria después de la cirugía bariátrica en mujeres con obesidad grave.

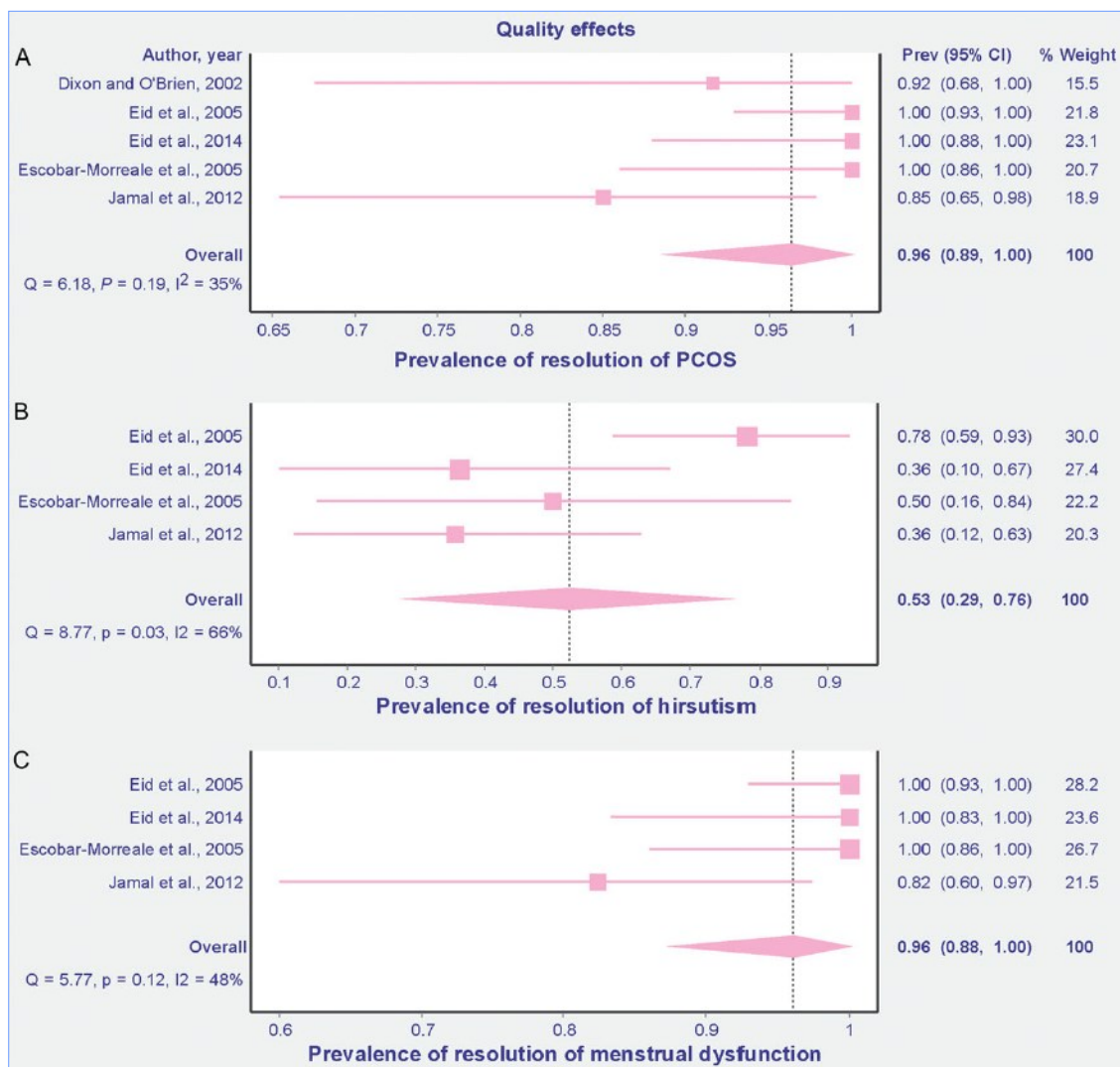


Figura 12. Tasas de resolución del SOP (A), del hirsutismo (B) y de la disfunción ovulatoria (C) después de la cirugía bariátrica en mujeres con obesidad grave. Modificado de Escobar-Morreale et al. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. Update 23, 390–408 (2017).

Sin embargo, actualmente no hay ningún consenso sobre el papel de la cirugía bariátrica en el manejo de la infertilidad asociada al SOP⁹⁰.

Los resultados gestacionales tras cirugía bariátrica en pacientes con SOP ya han sido estudiados en el pasado por Jamal et al¹³¹. Estudiaron a 20 mujeres con SOP seguidas durante una media de 46,7 meses tras cirugía bariátrica tipo RYGBP. Estas mujeres fueron evaluadas mediante entrevistas telefónicas. De las 10 pacientes que no presentaron gestación antes de la cirugía, cuatro ya no tenían deseo gestacional y las seis restantes tuvieron una gestación en los tres años tras la cirugía, cinco sin tratamiento hormonal y una mediante inseminación artificial. Con ello concluyen que la cirugía consigue una excelente mejora de las manifestaciones del SOP y una tasa de concepción tras la intervención en mujeres infértiles con deseo gestacional del 100%¹³¹. Este estudio sin embargo no está exento de limitaciones. Se trata de un estudio retrospectivo, con un pequeño tamaño muestral con sólo 20 pacientes con SOP evaluadas. La totalidad de las entrevistas fueron telefónicas, por lo que algunos parámetros, como la mejora en el hirsutismo, fueron evaluados por las propias pacientes, con los sesgos e inexactitudes que ello conlleva.

1.7. AREAS DE INCERTIDUMBRE

En el momento del inicio de la presente tesis doctoral, únicamente el estudio anteriormente comentado ofrecía datos sobre los efectos de la cirugía bariátrica en la fertilidad en mujeres con obesidad y SOP, a pesar de tener sus limitaciones. Dada la ausencia de evidencia suficiente para demostrar si la cirugía bariátrica es una recomendación segura para aquellas pacientes con SOP y obesidad que buscan fertilidad, se inició la presente tesis doctoral.

En esta tesis nos hemos planteado evaluar las tasas de fertilidad y embarazo en aquellas pacientes obesas con SOP sometidas a cirugía bariátrica, así como la tasa de complicaciones materno-fetales tras la cirugía, comparándolo con mujeres obesas intervenidas sin SOP.

OBJETIVOS

1. Evaluar la tasa de fertilidad en mujeres con SOP tras cirugía bariátrica comparada con mujeres intervenidas sin SOP, lo que constituye el objetivo primario de la tesis.
2. Comparar las complicaciones materno-fetales de las gestaciones ocurridas tras cirugía bariátrica, en mujeres con SOP frente a mujeres sin SOP.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. PACIENTES

Se incluyeron 216 mujeres premenopáusicas sometidas a cirugía bariátrica en nuestro Centro desde 2005 a 2015, identificadas mediante las historias clínicas electrónicas. Debido a que se recomienda evitar el embarazo hasta al menos 1 año tras la intervención quirúrgica, prolongamos el seguimiento hasta mediados de 2019, para asegurarnos de que todas las mujeres con deseo gestacional tenían tiempo suficiente para quedarse embarazadas. En las 63 pacientes que mantuvieron el seguimiento en nuestra clínica, los datos sobre la fertilidad y resultados de los embarazos fueron recogidos directamente en las consultas, mientras que en 123 de 153 pacientes que fueron seguidas en otros centros, se hicieron entrevistas telefónicas o se recogieron los datos de las historias clínicas electrónicas.

1.1. DEFINICIÓN DE SOP

Para el diagnóstico de SOP se incluyó la presencia del fenotipo clásico consistente en oligoovulación, hiperandrogenismo bioquímico o clínico (alopecia, acné o hirsutismo) y la exclusión de hiperprolactinemia (niveles de prolactina menores a 24 $\mu\text{g/l}$), hiperplasia suprarrenal congénita no clásica (17-hidroxiprogesterona < 1,7 ng/ml) y tumores productores de andrógenos⁸⁴. Se consideró que presentaban “diagnóstico incierto” aquellas mujeres con disfunción menstrual leve (oligomenorrea) que no completaron estudio de ovulación y/o andrógenos antes de la intervención, mujeres con hiperandrogenismo bioquímico leve sin disfunción menstrual, y aquellas con oligomenorrea sin hiperandrogenismo clínico ni bioquímico. Las mujeres con menstruaciones regulares y sin hiperandrogenismo clínico ni bioquímico fueron considerados controles. La morfología ovárica no fue explorada de forma rutinaria debido a la limitación impuesta por la obesidad grave en muchas participantes del estudio.

1.2 RESULTADOS DE FERTILIDAD Y GESTACIÓN

El deseo de fertilidad fue recogido en la primera entrevista clínica, al planificar la cirugía bariátrica. Se recomendó evitar el embarazo durante el primer año tras la cirugía bariátrica y el deseo gestacional fue reevaluado durante los dos años siguientes a la intervención, cuando la pérdida de peso es mayor. Las mujeres con deseo gestacional al inicio y tras la cirugía fueron consideradas como aquellas que buscaban gestación activamente.

El objetivo principal fue la tasa de fertilidad, definida como el número total de embarazos dividido entre el número total de mujeres en cada grupo. La tasa de recién nacidos vivos fue definida como el número total de nacimientos viables entre pacientes. La diabetes gestacional fue definida siguiendo los criterios del Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE)¹³², basados en el *Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus*¹³³. Otros resultados incluyeron peso bajo al nacer (< 2,5 kg), macrosomía (> 4,5 kg), parto pretérmino (< 37 semanas de gestación), malformaciones congénitas y anomalías cromosómicas, así como cualquier otra complicación gestacional o neonatal.

1.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA

La técnica quirúrgica se indicó según las guías internacionales de cirugía bariátrica^{134,135}, y según el protocolo de nuestro hospital que asigna a pacientes con IMC > 45 kg/m² a bypass gástrico en Y de Roux. La banda gástrica ajustable fue utilizada como una técnica puramente restrictiva desde 2005 y la gastrectomía vertical se empleó de forma rutinaria desde 2010 en adelante. De las 216 mujeres premenopáusicas, a 96 se les realizó bypass gástrico, a 15 banda gástrica y a 94 gastrectomía vertical. Las 11 pacientes restantes fueron sometidas a cirugía de "revisión" (4 bypass gástricos tras retirada de banda gástrica, 2 gastrectomías verticales tras retirada de banda gástrica y 5 pacientes fueron intervenidas para retirar banda gástrica sin cirugía posterior).

2. PROTOCOLO DE ESTUDIO

Éste ha sido un estudio de cohortes, histórico y prospectivo, de mujeres premenopáusicas intervenidas de cirugía bariátrica en nuestro Centro, con y sin SOP. Se recogieron datos clínicos y analíticos para definir el fenotipado adecuado de las pacientes antes de la cirugía bariátrica. Se estableció un período de estudio de 10 años, desde el 2006 hasta el 2015 (ambos incluidos). Esto es así dado que se recomendó a las pacientes (siguiendo las guías actuales) evitar el embarazo hasta un año después de la intervención quirúrgica, debido al posible impacto negativo nutricional en la gestación secundario a la pérdida de peso que ocurre inmediatamente tras la cirugía. Por lo tanto, los datos de las gestaciones y complicaciones materno-fetales fueron completos en todas las pacientes incluidas hasta el año 2015. Se recogieron datos sobre el deseo gestacional, la tasa de gestaciones y las complicaciones materno-fetales ocurridas, así como otras derivadas del seguimiento nutricional (hipovitaminosis, evolución del peso, etc.). Las pacientes perdidas en el seguimiento fueron contactadas telefónicamente para recabar dicha información. Los datos fueron introducidos en una base de datos disociada mediante código.

3. DETERMINACIONES ANALITICAS

Se realizó un cribado de SOP en todas las mujeres con indicación de cirugía bariátrica. Nueve mujeres ya habían sido diagnosticadas de SOP por un ginecólogo. Se midieron parámetros antropométricos como peso, talla, perímetro de cintura y se calculó el IMC. El perímetro de cintura se midió con una cinta métrica flexible no extensible, milimetrada, con el sujeto en bipedestación y el abdomen descubierto, en el punto medio entre la espina ilíaca anterosuperior y el margen costal inferior. El IMC fue calculado dividiendo el peso (kg) por el cuadrado de la altura (m).

Se recogieron muestras sanguíneas durante la fase folicular del ciclo o en amenorrea para la medición de glucosa, insulina, prolactina, testosterona total, SHBG, 17-hidroxiprogesterona, dehidroepiandrosterona-sulfato y androstendiona. Las muestras sanguíneas se centrifugaron y el suero fue separado y congelado a -20°C.

Las concentraciones de testosterona total se midieron a través de un radioinmunoensayo directo (Spectria Testosterone RIA, Orion Diagnostica Oy, Espoo, Finlandia). Este radioinmunoensayo tiene límites de detección analíticos y funcionales inferiores a 0,1 nmol/l y

0,3 nmol/l, respectivamente, un coeficiente de variación (CV) intra-ensayo inferior a 9% para concentraciones superiores a 1,3 nmol/l, y un CV inter-ensayo de 11,6% en 3,3 nmol/l, e inferior a 10% para concentraciones superiores a 4,9 nmol/l¹³⁶. Las concentraciones de SHBG, androstendiona y DHEAS fueron medidas utilizando inmunoquimioluminiscencia (Immulite 2000, Siemens Healthcare S.L., Reino Unido) con una media de CV intra-ensayo de 2,5%, 8,8% y 4,9%, respectivamente. La insulina y estradiol fueron medidos por inmunoquimioluminiscencia (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Gwynedd, Reino Unido), con un CV < 10%.

La concentración de testosterona libre fue calculada a partir de la testosterona total y la SHBG, asumiendo una concentración de albúmina de 4,3 g/dl y tomando un valor de 1×10^9 litros/mol para la asociación constante de SHBG para testosterona total y un valor de $3,6 \times 10^4$ litros/mol para la de albúmina para testosterona total¹³⁷.

La glucosa fue determinada por el método de hexoquinasa/glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (Architect c16000, Abbott Diagnostics, Lake Forest, Illinois, EE. UU.), con un CV intra-ensayo de 2% y un CV inter-ensayo de 0,84 %. En las mujeres sin diabetes el HOMA-IR fue calculado a partir de las concentraciones de glucosa e insulina¹³⁸.

Todas las pacientes fueron evaluadas en nuestra clínica en los primeros dos años tras la cirugía, momento en el cual la pérdida de peso suele ser la máxima alcanzada.

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizamos GRANMO 7.11 (https://www.imim.cat/ofertadeserveis/es_granmo.html) para el análisis del tamaño muestral. Asumimos tasas de embarazo post-cirugía de un 22% para SOP y un 3% para controles, como se había descrito previamente¹³⁹, y una prevalencia de SOP del 36% en mujeres sometidas a cirugía bariátrica¹⁰. Un tamaño muestral mínimo de 103 personas fue calculado para estimaciones de dos colas, con un valor α de 0,05 y β de 0,20 utilizando estimaciones de dos colas, fijando el valor α en 0.05 y β en 0.20.

Los resultados se expresan como media \pm DE. Aplicamos la prueba de Kolmogorov–Smirnov a las variables continuas, aplicando transformación logarítmica en aquellos casos que resultó necesario para asegurar el ajuste a la distribución normal de las variables. Para comparar las tendencias centrales de los diferentes grupos se utilizó ANOVA de una vía seguido de pruebas *posthoc* de Dunnet o Tuckey, o t de Student independiente según correspondía. Para variables no continuas, se usó la prueba χ^2 y la de de Fisher's según fue necesario. La comparación de las

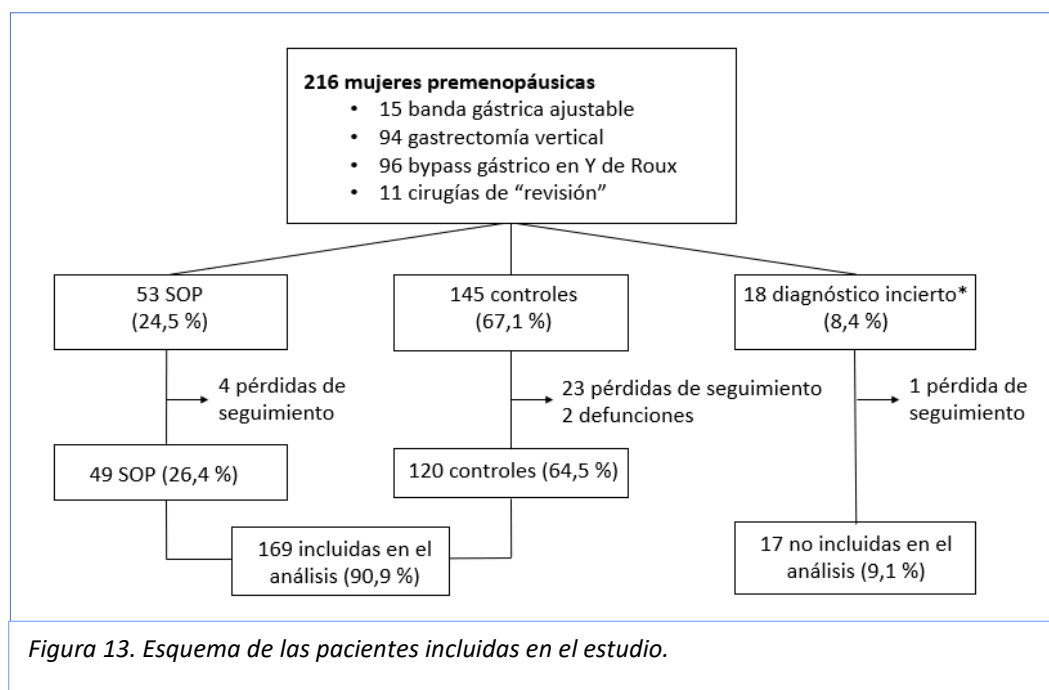
variables continuas antes y después de la cirugía bariátrica se realizó utilizando modelos generales lineales (GLM) para medidas repetidas. Para el análisis se utilizó el programa SPSS 18 (SPSS Inc, Chicago, Illinois). $p < 0.05$ se consideró como estadísticamente significativa.

5. CONFORMIDAD CON EL ESTÁNDAR ÉTICO

El consentimiento informado fue por escrito en todas aquellas pacientes que continuaban el seguimiento en nuestra clínica y verbal en las pacientes contactadas vía telefónica. El Comité Ético de nuestro Hospital aprobó la realización del estudio (protocolo nº 333/14, ver anexo 1).

RESULTADOS

Como se puede observar en la Figura 13, de las 216 mujeres premenopáusicas incluidas en el estudio la mayoría fueron intervenidas mediante bypass gástrico en Y de Roux o gastrectomía vertical (96 y 94 mujeres respectivamente). En 15 pacientes se colocó una banda gástrica ajustable y 11 fueron sometidas a cirugía de “revisión”. Previo a la intervención, 53 (24,5%) de las 216 mujeres premenopáusicas intervenidas tenían SOP y 145 (67,1%) fueron consideradas controles. Las 18 (8,4%) mujeres restantes no pudieron ser asignadas a ninguno de estos grupos de estudio debido a que presentaban oligomenorrea leve sin evaluación posterior de ovulación y/o niveles de andrógenos en sangre (n=8), hiperandrogenemia leve sin disfunción menstrual (n=5) y oligomenorrea sin hiperandrogenismo (n=5). De todas las pacientes, 17 de las 53 mujeres con SOP y 42 de las 145 mujeres control fueron seguidas en nuestro Centro. El resto fueron contactadas vía telefónica para la recogida de datos, excepto cuatro mujeres con SOP y 23 controles que no pudieron ser localizadas. Dos controles fallecieron tras la cirugía durante el periodo de seguimiento. Por lo tanto, disponemos de datos completos de 49 mujeres con SOP y de 120 mujeres control.



Las características clínicas y bioquímicas de estas mujeres, antes y después, de la cirugía se recogen en la siguiente tabla:

	SOP (n= 49)		Controles (n= 120)	
	Pre-cirugía	Post-cirugía	Pre-cirugía	Post-cirugía
<i>Edad (años)</i>	32,1±5,3	33,7±5,6	32,4±5,7	34,1±5,8
<i>Peso (kg)</i>	117±15	74±11*	120±22	78±14*
<i>IMC (kg/m²)</i>	44,6±4,7	28,5±4,1*	45,5±9,4	29,3±5,3*
<i>TT (nmol/l)</i>	2,4±1,0 [†]	1,5±0,6*	1,5±0,5	1,4±0,6
<i>SHBG (nmol/l)</i>	49±63	89±84*	53±44	130±115
<i>TL (pmol/l)</i>	48±26 [†]	23±12*	19±14	12±8
<i>Glucosa en ayunas (mmol/l)</i>	5,2±0,7	4,6±0,4*	5,5±1,3	4,8±0,6*
<i>Insulina en ayunas (pmol/l)</i>	118±83	56±42*	118±76	42±28*
<i>HOMA-IR</i>	4,1±4,1	1,6±1,2*	4,6±4,0	1,3±0,8*

*Tabla 5. Hallazgos clínicos y analíticos antes y después de la cirugía bariátrica. Abreviaturas: IMC, índice de masa corporal; TL, testosterona libre; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulinresistance; SHBG, sex hormone binding globulin; TT, testosterona total. Se muestra las medias ± DE. *p<0,05 comparando antes y después de cirugía (durante los primeros dos años, cuando la pérdida ponderal fue mayor). †p<0,05 para la comparación con controles.*

La media de edad de las mujeres con SOP antes de la cirugía fue de 32,1 ± 5,3 años, mientras que la de las mujeres control fue de 32,4 ± 5,7 años. El peso pre y post-intervención, el IMC, la glucosa basal, insulinemia y HOMA-IR también fueron similares en ambos grupos. Previsiblemente, las mujeres con SOP tuvieron inicialmente niveles más elevados de TT y TL, que descendieron tras la cirugía, siendo similares entonces a los de las mujeres control.

1. FERTILIDAD

Diecisiete (34,7%) mujeres con SOP consiguieron al menos una gestación durante el seguimiento, mientras que lo mismo ocurrió en 23 (15,9%) controles ($\chi^2= 4,643$, $p= 0,031$). Esto incluyó a 32 mujeres que tuvieron un embarazo, siete con dos embarazos y una paciente que presentó cuatro gestaciones.

En el grupo de pacientes con SOP hubo 20 gestaciones en comparación con las 30 gestaciones del grupo control, para tasas de embarazo de 40,8% y 25,0% respectivamente ($\chi^2= 4,178$, $p= 0,041$). Hubo un embarazo no deseado en una paciente con SOP, pero ninguno en el grupo control.

Al restringir el análisis a las 21 mujeres con SOP y las 28 controles que buscaban gestación, como se define previamente, las tasas de gestación fueron de 95,2% y 76,9% respectivamente ($\chi^2= 2,777$, $p= 0,096$) (Figura 18).

El tipo de cirugía bariátrica no tuvo impacto en la tasa de gestación (27 vs. 23 gestaciones en mujeres sometidas a técnicas restrictivas y malabsortivas, respectivamente).

Dos mujeres con SOP y tres controles se sometieron a técnicas de reproducción asistida, consiguiendo embarazo en una paciente con SOP y en dos controles. Las otras dos mujeres, llegadas a este punto, declinaron su deseo genésico.

La tasa de recién nacidos vivos fue de 34,7% en SOP y 22,5% en controles ($\chi^2= 2,687$, $p= 0,101$). Al limitar el análisis a las mujeres con deseo genésico, la tasa de recién nacidos (RN) vivos fue de 81,0% en SOP y 69,2% en controles ($\chi^2 = 0,699$, $p= 0,403$).

Tres embarazos del grupo SOP (15%) y otros tres del control (10%) terminaron en aborto ($\chi^2= 0,284$, $p= 0,594$). A excepción de un aborto provocado por diagnóstico de síndrome de Down en el feto de una paciente control, el resto fueron espontáneos. Una mujer en el grupo control tuvo cuatro embarazos espontáneos de los cuales uno terminó en aborto y otro en gestación múltiple, evidenciando un feto no viable. Dos de las mujeres con SOP dejaron de buscar embarazo tras los abortos.

El tiempo hasta lograr embarazo desde la cirugía fue de 34 ± 28 meses en el grupo SOP y de 32 ± 25 meses en el grupo control.

TASA DE GESTACIÓN

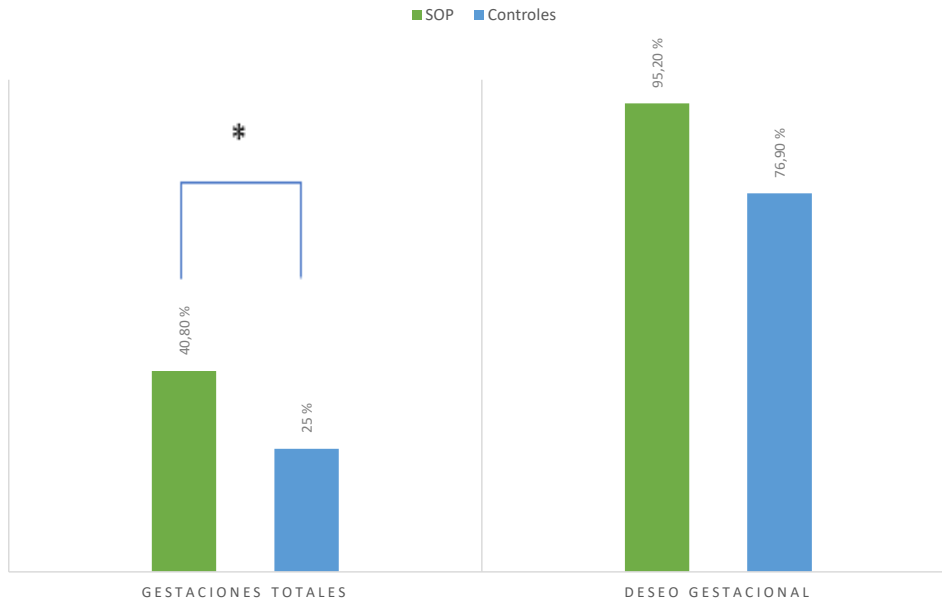


Figura 14. A la izquierda, tasa de gestación en mujeres que completaron el seguimiento. A la derecha, tasa de gestación restringiendo el análisis a aquellas mujeres con deseo gestacional. En verde, mujeres con SOP, en azul, mujeres control. Los datos se muestran en porcentaje con respecto al total de gestaciones para cada grupo. * $p < 0.05$ para la comparación entre SOP y controles.

TASA RN VIVOS

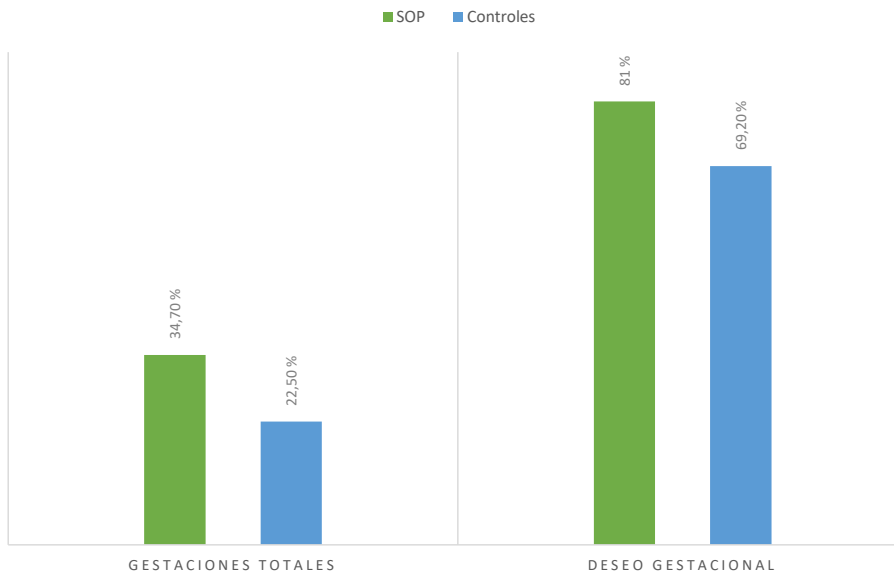


Figura 15. A la izquierda, tasa de recién nacidos vivos en mujeres que completaron el seguimiento. A la derecha, tasa de recién nacidos vivos restringiendo el análisis a aquellas mujeres con deseo gestacional. En verde, mujeres con SOP, en azul, mujeres control. Los datos se muestran en porcentaje con respecto al total de gestaciones para cada grupo.

2. RESULTADOS GESTACIONALES Y NEONATALES EN GESTACIONES A TÉRMINO

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las complicaciones maternas y neonatales entre el grupo de mujeres con SOP y el de mujeres control.

Con respecto al parto, tres mujeres (17,6%) en el grupo SOP y siete (25,9%) en el grupo control precisaron cesárea. Se realizó inducción del parto en dos controles (7,4%) y parto instrumental en dos mujeres con SOP (12%) y dos mujeres control (12%). La puntuación en el test de Apgar (media $9,5 \pm 0,8$ vs. $9,9 \pm 0,5$ para SOP y controles respectivamente) y la longitud del recién nacido (media en cm $48,6 \pm 4,0$ vs. $49,8 \pm 3,1$ para SOP y controles, respectivamente) fueron similares en ambos grupos.

Hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la media de peso del recién nacido, que fue menor en mujeres con SOP (media en gramos 2.763 ± 618) en comparación con los recién nacidos de mujeres control (3.155 ± 586). Sin embargo, el número de recién nacidos con bajo peso fue similar en ambos grupos, siendo tres en el grupo SOP (17,6%) frente a uno en grupo control (3,7%).

Tampoco se hallaron diferencias entre ambos grupos en tiempo hasta conseguir la primera gestación desde la cirugía, las semanas de gestación en nacidos vivos y el número de partos pretérmino. Dos mujeres en el grupo SOP y cinco controles presentaron su primera gestación durante el año posterior a la cirugía ($\chi^2 = 0,356$, $p = 0,551$).

Las complicaciones maternas y neonatales en las 44 gestaciones se muestran a continuación en las tablas 6 A y 6 B:

	SOP (n=17)	Controles (n=27)
Complicaciones maternas	3 (17,6%)	6 (22,2%)
<i>Preeclampsia</i>	2 (12%)	1 (3,7%)
<i>Diabetes gestacional</i>	1 (5,9%)	2 (12%)
<i>Deficiencia grave de hierro^a</i>	0 (0%)	1 (3,7%)
<i>Cirugía de tumor ovárico^b</i>	0 (0%)	1 (3,7%)
<i>Placenta previa</i>	0 (0%)	1 (3,7%)

	SOP (n=17)	Controles (n=27)
Complicaciones fetales y neonatales	4 (23,5%)	4 (14,8%)
<i>Anomalías cromosómicas^c</i>	0 (0%)	1 (3,7%)
<i>Malformaciones congénitas^d</i>	1 (5,9%)	0 (0%)
<i>Ictericia neonatal</i>	1 (5,9%)	1 (3,7%)
<i>Hipoglucemia neonatal</i>	0 (0%)	1 (3,7%)
<i>Hipotonía neonatal</i>	1 (5,9%)	0 (0%)
<i>Necesidad de cuidados intensivos^e</i>	1 (5,9%)	1 (3,7%)

Tablas 6 A, B. Resultados gestacionales en nacidos vivos en SOP y controles tras cirugía bariátrica.

Tabla 6 A: complicaciones maternas. Tabla 6 B: complicaciones fetales y neonatales. Mostrado como número (n) y (porcentajes, %) o como media \pm DE. * $P < 0.05$ para la comparación entre SOP y controles.

^aNecesidad de tratamiento con hierro intravenoso. ^bCirugía realizada en el tercer trimestre sin complicaciones materno-fetales. ^cSíndrome de Down con aborto en el primer trimestre. ^dAtresia esofágica. ^eCuidados intensivos por muy bajo peso al nacer.

	SOP (n= 17)	Controles (n= 27)
<i>Complicaciones maternas</i>	3 (17,6%)	6 (22,2%)
<i>Complicaciones fetales/neonatales</i>	4 (23,5%)	4 (14,8%)
<i>Gestaciones primer año IQ</i>	2 (12%)	5 (19%)
<i>Tiempo desde la cirugía (meses)</i>	34±28	32±25
<i>Semanas de gestación</i>	38,1 ± 3,2	39,2 ± 2,7
<i>Partos pretérmino (n (%))</i>	3 (17,6%)	1 (3,7%)
<i>Peso al nacer (g)</i>	2.763 ± 618*	3.155 ± 586
<i>Bajo peso al nacer (n (%))</i>	3 (17,6%)	1 (3,7%)

Tabla 7. Características generales SOP frente a controles.

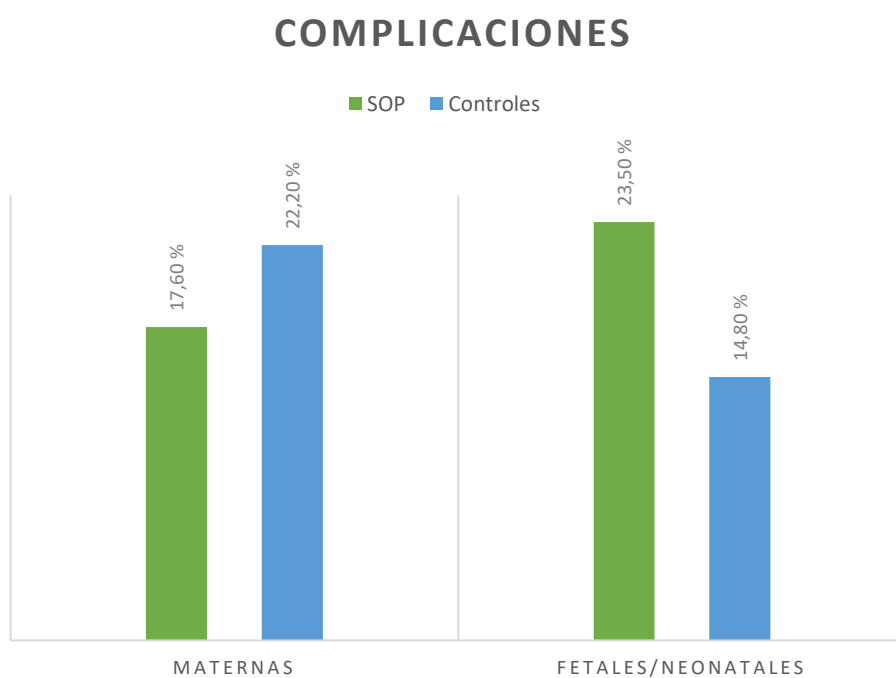


Figura 16. Complicaciones durante la gestación. A la izquierda, complicaciones maternas en mujeres con SOP (verde) y en mujeres control (azul). A la derecha, complicaciones fetales/neonatales de niños de madre con SOP (verde) y madres control (azul). Indicado en porcentaje (%).

Las complicaciones maternas fueron similares en los embarazos que tuvieron lugar en el primer año tras la intervención frente a aquellos que se dieron posteriormente (0% vs. 21,6% respectivamente, $\chi^2= 1,850$, $p= 0,318$).

Al comparar el impacto del tipo de técnica (cirugía restrictiva: BGA o GV, $n= 22$ vs. BPGYR, $n= 22$) en el resultado de las 44 gestaciones a término, las complicaciones totales maternas no difirieron (seis en técnicas restrictivas y tres en BPGYR, $\chi^2= 1,089$, $p= 0,297$). El peso medio al nacer fue similar (2.970 ± 675 gramos en técnicas restrictivas y 3.037 ± 578 en BPGYR, $t= 0,352$, $p= 0,726$), al igual que el número de recién nacidos con bajo peso (cuatro en cirugía restrictiva y cero en BPGYR, $\chi^2= 4,210$, test de Fisher $p= 0,108$). Las complicaciones neonatales también fueron similares en ambos grupos (cuatro en técnicas restrictivas y cuatro en BPGYR respectivamente).

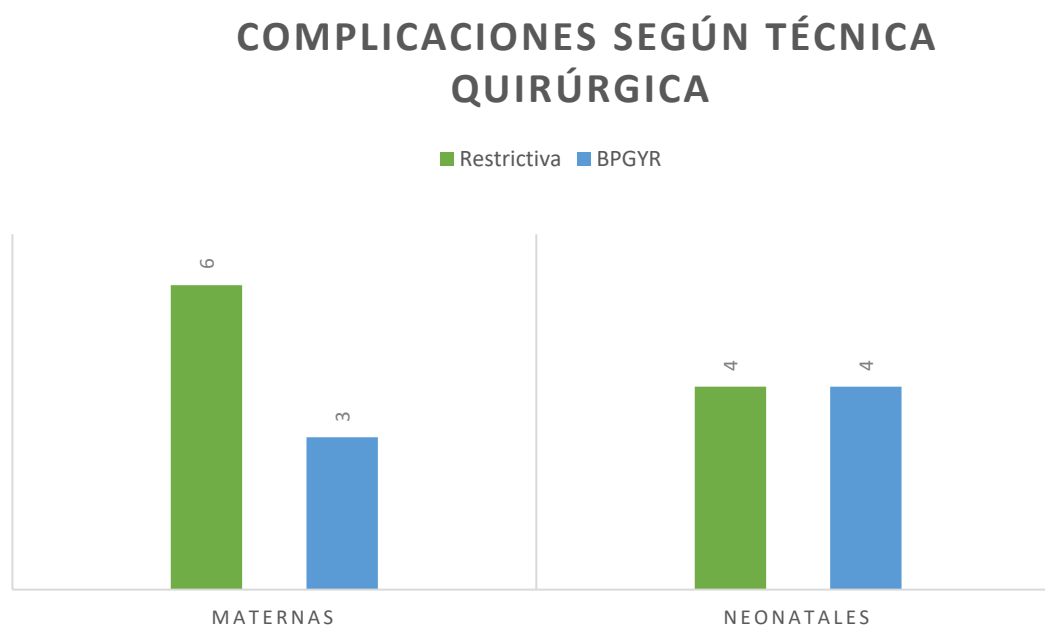


Figura 17. Complicaciones según técnica quirúrgica. A la izquierda, complicaciones maternas en mujeres sometidas a técnicas restrictivas (verde) y BPGYR (azul). A la derecha, complicaciones fetales/neonatales de niños de mujeres sometidas a técnicas restrictivas (verde) y de madres sometidas a BPGYR (azul).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra una alta tasa de fertilidad y de gestación en mujeres con SOP tras cirugía bariátrica, particularmente en aquellas con deseo gestacional, al igual que ocurre en mujeres sin hiperandrogenismo, consideradas controles. El número de complicaciones maternas y fetales fue pequeño en ambos grupos de mujeres y únicamente el peso al nacer fue ligeramente menor en recién nacidos de madres con SOP, sin que la proporción de recién nacidos con bajo peso al nacer fuese mayor en este grupo frente al grupo control.

Se ha descrito ampliamente la relación entre el SOP y la obesidad, con una prevalencia de hasta el 50% del síndrome en las mujeres candidatas a cirugía bariátrica^{83,129}. La pérdida de peso conseguida con la cirugía bariátrica disminuye el hiperandrogenismo, la insulinoresistencia, la disfunción menstrual y la oligoanovulación, llevando a la remisión del síndrome en la mayoría de los casos¹⁰.

La restauración de los ciclos menstruales y de la ovulación en mujeres con SOP tras cirugía bariátrica ya fue descrita por Escobar et al. en 2005⁸³, en un estudio que evaluaba 12 mujeres sometidas a cirugía bariátrica quienes tras la pérdida ponderal secundaria a la cirugía, no cumplían ya los criterios diagnósticos de SOP. Posteriormente, otros metaanálisis confirmaron estos datos, con una resolución del SOP en 96% de las mujeres intervenidas de cirugía bariátrica¹⁰ y un descenso de la incidencia tras 12 meses de la intervención del 45,6% al 6,8%¹²⁹.

El metaanálisis de Escobar et al¹⁰, tenía como objetivo describir la prevalencia de disfunción gonadal asociada a la obesidad entre mujeres y hombres con obesidad grave y evaluar la respuesta a la cirugía bariátrica en términos de resolución o mejoría de dicha disfunción y cambios en las concentraciones de hormonas sexuales circulantes. Con un análisis final de 29 estudios, concluyeron que la prevalencia de la disfunción gonadal asociada a la obesidad en pacientes sometidos a cirugía bariátrica es altamente prevalente (36% de SOP en mujeres y 64% de hipogonadismo en hombres) y que tras la cirugía existe una alta tasa de resolución del SOP en mujeres (96%).

También detectaron cambios en las concentraciones de SHBG en mujeres con SOP, con un aumento tras la cirugía, y un descenso de la concentración de testosterona total. Esto coincide con lo observado en nuestro estudio, en el que las mujeres con SOP tuvieron inicialmente niveles más elevados de TT y TL, que descendieron tras la cirugía, siendo similares a los de las pacientes control.

Skubleny et al¹²⁹, hicieron un metaanálisis incluyendo 13 estudios con un total de 2130 mujeres con el objetivo de investigar la eficacia de la cirugía bariátrica en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico y sus secuelas clínicas (irregularidad menstrual, hirsutismo e infertilidad). En este trabajo, la incidencia preoperatoria de SOP era de 45,6% con un descenso significativo a 7,1% al final del estudio. También hubo un descenso de la incidencia de irregularidad menstrual e hirsutismo tras la cirugía. Además, en este estudio mencionan los cambios en la incidencia de la infertilidad en estas mujeres, siendo 18,2% previo a la cirugía y 4,3% tras ella. Sin embargo, cabe destacar que no se contemplaron las causas de infertilidad u otros factores como el papel de la pareja.

Con los metaanálisis presentados y la bibliografía existente sobre la resolución del SOP tras la cirugía bariátrica, queda claro que esta intervención es capaz de producir una remisión completa de esta entidad, sin embargo, existen pocos datos sobre la fertilidad y el resultado de embarazos en estas mujeres después de la cirugía.

1. TASAS DE FERTILIDAD

A pesar de que la restauración de la ovulación en mujeres con SOP es común tras la pérdida de peso inducida por la cirugía bariátrica, actualmente no hay suficiente evidencia disponible que indique la resolución de la infertilidad asociada al síndrome, siendo por tanto difícil dar consejo médico a estas pacientes. Algunos estudios que no fueron específicamente diseñados para resultados de fertilidad sugieren que las tasas de concepción mejoraron tras cirugía bariátrica y la pérdida de peso^{140,141}. El trabajo de Butterworth et al¹⁴¹ incluye seis estudios que demostraron que la tasa de concepción tras cirugía bariátrica pasó del 33% al 100%; sin embargo, se trata de estudios retrospectivos y con una muestra pequeña de mujeres con infertilidad (Tabla 8).

Uno de los estudios incluidos es el de Jamal et al¹³¹. Este trabajo incluye un total de 566 mujeres con obesidad mórbida sometidas a bypass gástrico en Y de Roux entre el año 2000 y 2009. Un total de 31 pacientes (5,5%) presentaban historia de SOP. De esas 31 mujeres, seis eran postmenopáusicas y en cinco se perdió el seguimiento, por lo que se excluyeron. Se realizaron entrevistas telefónicas con las 20 pacientes restantes. El estudio describe preoperatoriamente una prevalencia de infertilidad en mujeres con síndrome de ovario poliquístico del 50%, disfunción menstrual en el 85% e hirsutismo en el 70%. Tras la pérdida de peso inducida por la

cirugía, el 82% de las mujeres presentó ciclos regulares, en 29% se resolvió el hirsutismo y en 77,8% hubo remisión de DM2. De las 20 mujeres con SOP incluidas sometidas a cirugía bariátrica, el 100% de las mujeres con deseo gestacional (seis mujeres) consiguió gestación en los tres años siguientes a la cirugía, cinco de ellas sin tratamiento hormonal. En ninguna gestación se registraron complicaciones durante el embarazo y en el postparto. Este es el único estudio de los mencionados en el que se registraron complicaciones durante la gestación o en el postparto. Sin embargo, no está exento de limitaciones. Es retrospectivo y de pequeño tamaño muestral. La totalidad de las entrevistas fueron telefónicas, por lo que algunos parámetros, como la mejora del hirsutismo, fueron evaluados por las propias pacientes, con los sesgos que ello conlleva. Otros estudios retrospectivos pequeños incluidos en el metaanálisis de Butterworth et al¹⁴¹, van en la misma línea.

El trabajo de Eid et al¹⁴², estudia 24 mujeres con síndrome de ovario poliquístico tras cirugía bariátrica (bypass gástrico laparoscópico en Y de Roux), y reporta que cinco mujeres que eran previamente infértiles tuvieron gestación tras la cirugía sin el uso de citrato de clomifeno (CC), sin embargo no mencionan el intervalo de tiempo tras la cirugía. La cirugía también llevó a la resolución de la irregularidad menstrual y la resolución del hirsutismo en el 52% de las pacientes.

Doblado et al¹⁴³ quisieron demostrar la eficacia y seguridad de la fertilización in vitro en mujeres que habían sido sometidas a cirugía bariátrica. Presentaron una muestra de cinco mujeres con infertilidad intervenidas de cirugía bariátrica entre uno y cinco años antes de la fertilización. Dos de ellas presentaban SOP y cuatro consiguieron gestación viable. Concluyen que, a pesar de existir pocos datos sobre la fertilización in vitro en mujeres sometidas a cirugía bariátrica, su experiencia sugiere que se trata de un procedimiento seguro y eficaz.

En el estudio retrospectivo de Dilday et al¹⁴⁰, comparan 119 mujeres con SOP con 119 controles sometidas a cirugía bariátrica mediante gastrectomía vertical. El 22% de las pacientes con SOP presentaron gestación 12 meses tras la cirugía, de las cuales el 69% eran previamente nulíparas. Concluyen, por tanto, que la gastrectomía vertical es efectiva en mujeres con SOP y obesidad y podría aumentar la tasa de fertilidad.

Esta alta tasa de fertilidad en mujeres con SOP conseguida tras la cirugía bariátrica coincide con lo descrito en nuestro trabajo. Demostramos una alta tasa de fertilidad en mujeres con SOP tras la cirugía, especialmente en aquellas con deseo gestacional, similar a los resultados obtenidos en mujeres control. El 40,8% de las mujeres con SOP presentaron gestación durante el seguimiento, con una tasa de RN vivos de 34,7%, frente al 25,0% de las mujeres control (tasa de RN vivos 22,5%). Al restringir el análisis a las mujeres que tenían deseo gestacional, las tasas de

gestación y de RN vivos fueron muy elevadas, sin diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres con SOP y las mujeres control (tasa de gestación de 95,2% en SOP y 76,9% en controles y tasa de RN vivos de 81% en SOP y 69,2% en controles).

Tras lo anteriormente expuesto, aunque la mayoría de los estudios demuestran una resolución o mejoría del SOP tras la cirugía, el número de trabajos que objetivan una mejoría de la fertilidad es pequeño y en su gran mayoría se trata de análisis retrospectivos con muestra pequeña de pacientes. Además, los metaanálisis incluyen estudios muy heterogéneos sin que exista un criterio universal para definir la fertilidad y además las técnicas quirúrgicas son diferentes (unos incluyen mujeres sometidas a gastrectomía vertical y otros a bypass gástrico), sin poder identificar si éstas tienen efectos sobre la fertilidad.

AUTORES	N	INTERVENCIÓN	OBJETIVO	RESULTADOS FERTILIDAD
<i>Stroh et al.</i> ¹⁴⁴ 2008	3	Banda gástrica laparoscópica	% PEP, glucemia, tasa de gestación	Una paciente (33%) consiguió gestación tras la cirugía
<i>Talebpour et al.</i> ¹⁴⁵ (*) 2011	69	Plicatura gástrica o BPGYR	Regularidad menstrual y tasa de gestación	De las 14 mujeres con infertilidad, 10 (71%) lograron gestación un año tras la cirugía
<i>George y Azeez</i> ¹⁴⁶ (*) 2013	157	Gastrectomía vertical laparoscópica	Hirsutismo, incontinencia urinaria de estrés, disfunción menstrual, infertilidad	Cuatro pacientes (36%) concibieron sin tratamiento de fertilidad
<i>Jamal et al.</i> ¹³¹ (*) 2012	20	BPGYR	Tasa de gestación pre y postcirugía, pérdida ponderal, hirsutismo, disfunción menstrual, comorbilidades asociadas a la obesidad	100% de tasa de gestación tras la cirugía en mujeres con SOP con infertilidad y deseo gestacional
<i>Eid et al.</i> ¹⁴² (*) 2005	24	BPGYR laparoscópico	Media de %PEP, hirsutismo, regularidad menstrual, tasa de gestación tras cirugía, comorbilidades asociadas a la obesidad	Cinco mujeres con deseo gestacional previamente infértiles consiguieron gestación tras cirugía sin uso de CC
<i>Doblado et al.</i> ¹⁴³ (*) 2010	2	BPGYR y banda gástrica	Tasa de gestación	Tras FIV/ICSI, ambas mujeres lograron gestación
<i>Dilday et al.</i> ¹⁴⁰ 2019	119	Gastrectomía vertical	IMC y %PEP basal y a los 3, 6 y 12 meses, tasa de gestación postcirugía	Gestación a los 12 meses de la cirugía en el 22%, de las cuales 69% eran previamente nulíparas

Tabla 8. Comparación de estudios sobre cirugía bariátrica y fertilidad en SOP. N: número de sujetos. () incluido en el metaanálisis de Butterworth et al.¹⁴⁰. %PEP: porcentaje de pérdida del exceso de peso, IMC: índice de masa corporal. FIV: fertilización in vitro. ICSI: inyección intracitoplasmática de espermatozoides.*

2. COMPLICACIONES MATERNO-FETALES

A pesar de que los estudios anteriormente mencionados demuestran la mejora de la fertilidad tras cirugía bariátrica, ninguno aporta información sobre las complicaciones maternas y fetales en estas gestaciones.

La obesidad, además de por su asociación con el SOP y la anovulación, tiene impacto en la fertilidad al contribuir con complicaciones como la diabetes gestacional, preeclampsia, enfermedades infecciosas o parto por cesárea⁸⁸.

El neonato de una madre con obesidad también presenta un mayor riesgo de complicaciones como macrosomía o grande para la edad gestacional, parto pretérmino, malformaciones fetales como defectos del tubo neural, anomalías cardíacas y un aumento de la mortalidad perinatal^{88,147}.

Por otro lado, existe una amplia evidencia en cuanto a los efectos de la cirugía de la obesidad sobre la gestación. El metaanálisis de Young et al⁸⁸ incluye 13 estudios que comparan las complicaciones maternas y fetales durante la gestación y el parto en mujeres que han sido sometidas a cirugía bariátrica frente a mujeres obesas no intervenidas. En mujeres sometidas a cirugía se produce un descenso de la incidencia de cesáreas, parto asistido, grande para edad gestacional y macrosomía al comparar con mujeres con obesidad no intervenidas. Sin embargo, en este metaanálisis, sí existió un aumento en la incidencia de preeclampsia, pequeño para edad gestacional y crecimiento intrauterino retardado en aquellas gestaciones tras cirugía bariátrica. La incidencia entre parto pretérmino y diabetes gestacional fue similar en ambos grupos.

Algunos de estos hallazgos contrastan con otro estudio de origen sueco¹⁴⁸, con datos de un registro de nacimientos a nivel estatal, que compara los resultados materno-fetales durante la gestación en mujeres que fueron previamente intervenidas de cirugía bariátrica frente a los resultados en mujeres obesas no intervenidas (consideradas controles). Con una muestra de 627.693 gestaciones que tuvieron lugar entre 2006 y 2011, de las cuales 670 se dieron en mujeres que fueron sometidas a cirugía de la obesidad, el estudio concluye que, frente a mujeres control, la cirugía se asocia con riesgo reducido de diabetes gestacional, macrosomía y parto pretérmino. Sin embargo, las mujeres intervenidas presentaron mayor riesgo de recién nacido pequeño para la edad gestacional y una mayor tasa de muerte neonatal frente a mujeres control.

A pesar de su amplia muestra, este estudio no está exento de limitaciones. El 98% de los procedimientos quirúrgicos fueron mediante la técnica de bypass gástrico, por lo que se

desconoce si estos resultados pudieran aplicarse a otras técnicas quirúrgicas como la gastrectomía vertical. En este trabajo existen diferencias entre la prevalencia de diabetes gestacional en ambos grupos mientras que el metaanálisis anterior no encuentra diferencias. En este caso los autores reconocen que las mujeres con antecedente de cirugía bariátrica llevan un seguimiento más estrecho frente a las mujeres no intervenidas de cara a la detección de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono. De tal forma que, si las mujeres con diabetes no diagnosticada estuvieran sobrerrepresentadas en el grupo control, podría llevar a un sesgo hacia un menor riesgo de diabetes gestacional en el grupo de cirugía en comparación con el grupo control.

Otro metaanálisis¹²⁰, que incluye 17 estudios, compara también ambos grupos de mujeres embarazadas sometidas previamente a cirugía bariátrica frente a mujeres obesas no intervenidas. De esos 17 trabajos, ocho describen un peso menor y un menor riesgo de macrosomía tras cirugía, pero en seis de ellos no describen diferencias. Cinco estudios indican un riesgo mayor de recién nacidos pequeños para la edad gestacional. El riesgo de preeclampsia y diabetes gestacional fue menor en las mujeres intervenidas frente a controles.

BENEFICIOSOS	PERJUDICIALES
Reducción cesárea ⁸⁸	Aumento PEG ^{120,148}
Reducción parto pretérmino ¹⁴⁸	Aumento CIR ⁸⁸
Reducción parto asistido ⁸⁸	Aumento mortalidad RN ¹⁴⁸
Reducción macrosomía ^{88,120,148}	Aumento preeclampsia ⁸⁸
Reducción diabetes gestacional ^{120,148}	
Reducción preeclampsia ¹²⁰	

Tabla 9. Efectos publicados de la cirugía bariátrica en la gestación y en el recién nacido frente a mujeres obesas no sometidas a cirugía bariátrica. PEG: pequeño para la edad gestacional, CIR: crecimiento intrauterino retardado, RN: recién nacido.

Además del riesgo que supone la obesidad durante la gestación, el SOP también se ha relacionado con resultados adversos. Existe un mayor riesgo de complicaciones durante la gestación y periodo neonatal como son el aumento de la diabetes gestacional, eclampsia o preeclampsia, cesáreas, o parto pretérmino¹⁴⁹. Los neonatos de mujeres con SOP presentan habitualmente un menor peso al nacer, lo que coincide con los resultados obtenidos en nuestro trabajo, una puntuación de Apgar menor y mayor tasa de ingreso en unidades neonatales¹⁴⁹.

En nuestro caso, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre las complicaciones materno-fetales en madres con síndrome de ovario poliquístico frente a mujeres control ni hubo diferencias entre el número de partos pretérmino en ambos grupos. Tres pacientes en el grupo de SOP y siete controles precisaron cesárea, dos controles y dos mujeres con SOP necesitaron instrumentalización durante el parto y la puntuación de Apgar fue similar en ambos grupos. A pesar de que el número de recién nacidos con bajo peso al nacer fue similar en ambos grupos, en el grupo de SOP el peso de los neonatos fue menor. No existieron diferencias en cuanto a las complicaciones neonatales entre ambos grupos.

Aunque la proporción de RN con bajo peso al nacer fue similar en ambos grupos y por tanto la significación clínica de este hallazgo puede no ser importante, se ha demostrado que las mujeres con SOP presentan una mayor incidencia de RN PEG.

El trabajo llevado a cabo por Homburg en 2006¹⁵⁰ incluye, dentro de las complicaciones gestacionales asociadas al síndrome de ovario poliquístico, la pérdida temprana del embarazo, la diabetes gestacional, los trastornos hipertensivos del embarazo, y recién nacidos PEG.

Existe cierta controversia sobre si las mujeres diagnosticadas a lo largo de la vida de SOP fueron más susceptibles de haber tenido un bajo peso para la edad gestacional y si un bebé con bajo peso para la edad gestacional tiene más probabilidad de desarrollar síntomas de SOP en el futuro. Algunos estudios encuentran relación entre estas dos entidades¹⁵¹, mientras que otros no han hallado asociación¹⁵².

Ibañez et al¹⁵¹, estudiaron un total de 185 niñas entre 5 y 18 años sin endocrinopatía, con pubertad precoz (PP) y adrenarquia precoz con o sin hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF). La media del peso al nacer fue mayor en niñas control que en aquellas con PP. Entre las niñas con PP tras la menarquía, el peso al nacer de las niñas sin HOF fue mayor que el de las que lo presentaban. Además, la mediana de insulinemia se correlacionó negativamente con el peso al nacer, independientemente de la presencia de PP. Concluyen, finalmente, que estos hallazgos

corroboran la hipótesis de que la frecuente coexistencia de PP, HOF e hiperinsulinemia en niñas podría resultar de un origen común (siendo el bajo peso al nacer un marcador), más que de una relación directa con agentes externos a lo largo de la vida.

Laitinen et al¹⁵², quisieron estudiar la relación entre el tamaño corporal desde el nacimiento hasta la edad adulta y los síntomas de SOP. Incluyeron a 2007 mujeres (26% que reportaban síntomas de SOP), sin hallar asociación entre el peso al nacer, edad gestacional, ser pequeño para edad gestacional o retraso del crecimiento intrauterino con síntomas de SOP a la edad de 31 años.

Hay menos dudas en cuanto al peso de los descendientes de madres con SOP, ya que la prevalencia de RN PEG parece estar aumentada en hijos de madres con SOP.

Una comparativa entre el peso al nacer de 47 niños nacidos de gestaciones únicas en mujeres con SOP y 180 niños de mujeres control sin SOP demostró una incidencia significativamente mayor de PEG en hijos de mujeres con SOP (12,8%) frente a controles (2,8%), con una prevalencia similar de grande para la edad gestacional en ambos grupos¹⁵³. Una posible explicación del aumento de RN PEG en estas mujeres podría ser que el crecimiento fetal mediado por la insulina se ve alterado al existir una situación de insulinoresistencia¹⁵⁴.

Por otro lado, el hiperandrogenismo se ha relacionado con una tasa más alta de complicaciones maternas pero no con resultados adversos en el recién nacido¹⁵⁵. En nuestro trabajo, las mujeres con SOP normalizaron las concentraciones de andrógenos tras la cirugía, siendo poco probable que el hiperandrogenismo sea el factor responsable de un peso más bajo del RN.

Contrariamente a lo anteriormente expuesto, un estudio reciente de 2019 que incluye 2768 mujeres diagnosticadas de SOP entre 18 y 45 años, cuyo objetivo era estudiar qué características preconceptionales guardaban relación con las complicaciones materno-fetales, demuestra que el hecho de ser pequeño para la edad gestacional solamente guardaba relación con características no específicas del SOP.

Por tanto, teniendo en cuenta la disparidad de los resultados de los diferentes trabajos disponibles, se necesitan aún más estudios para demostrar la existencia o el origen de la asociación entre el peso al nacer y el síndrome de ovario poliquístico.

3. IMPACTO DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA

Los resultados de esta tesis doctoral no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre mujeres obesas con SOP y controles en cuanto al tiempo transcurrido entre la cirugía y la primera gestación, las semanas de gestación en caso de recién nacidos vivos, el número de recién nacidos a término, y el total de complicaciones maternas ni neonatales. En lo que respecta al impacto del tipo de técnica quirúrgica sobre la gestación, no existieron diferencias entre técnicas restrictivas y malabsortivas. Las complicaciones maternas fueron similares, al igual que la media de peso al nacer, el número de recién nacidos de bajo peso y las complicaciones neonatales.

Esto coincide con lo observado en un estudio multicéntrico realizado en 10 hospitales españoles, que incluía 168 gestaciones en 112 mujeres sometidas a cirugía bariátrica. En él, no se demostraron diferencias entre ambos tipos de intervenciones en el número de recién nacidos prematuros, de pérdidas fetales o de efecto adverso combinado materno (la presencia de al menos uno de los siguientes: diabetes gestacional, trastornos hipertensivos del embarazo, parto pretérmino o restricción del crecimiento intrauterino) o perinatal (la presencia de al menos uno de los siguientes: pequeño para la edad gestacional, grande para la edad gestacional, malformaciones fetales, necesidad de incubadora, enfermedad neonatal grave, estrés fetal o mortalidad neonatal)⁸⁹. Sin embargo, este mismo estudio sí mostró una mayor tasa de neonatos pequeños para la edad gestacional en mujeres intervenidas con técnicas malabsortivas. En este sentido, otro metaanálisis también demuestra que los procedimientos malabsortivos resultan en un aumento de recién nacidos pequeños para la edad gestacional y una reducción en neonatos grandes para la edad gestacional, en comparación con las técnicas restrictivas¹²².

El periodo de mayor pérdida ponderal tras la cirugía bariátrica se produce tras 12 a 18 meses de la intervención y posteriormente se llega a una fase de estabilidad. Este periodo, teóricamente, entrañaría un riesgo aumentado de malnutrición tanto para la madre como para el feto. Por ello, organizaciones como la AACE, la TOS, y la ASMB recomiendan una espera de 12 a 18 meses para concebir tras la intervención quirúrgica.

En nuestro estudio, sin embargo, no se observó un mayor número de complicaciones en aquellas mujeres que presentaron una gestación en un periodo menor a 18 meses tras la cirugía frente a las que esperaron 18 meses o más. Las complicaciones materno-fetales fueron similares en ambos grupos.

Nuestros hallazgos coinciden con otros estudios que demuestran que las mujeres que presentan un embarazo durante el periodo de mayor pérdida de peso tienen resultados perinatales similares a aquellas con embarazos más tardíos^{87,119,156,157}.

Un estudio retrospectivo observacional publicado recientemente, no observó diferencias significativas entre las mujeres con gestación antes y después de los 18 meses post-cirugía (con técnica de gastrectomía vertical por vía laparoscópica) en cuanto al peso del recién nacido, la puntuación de Apgar y la mortalidad neonatal⁸⁷. Otro estudio mostró resultados similares en 18 mujeres sometidas a bypass gástrico laparoscópico, con un peso similar del recién nacido entre el grupo de concepción temprana (menos de 12 meses tras la intervención) y tardía¹⁵⁷. Sin embargo, el estudio multicéntrico español sí demostró un aumento de la tasa de pérdida fetal en mujeres que presentaron una gestación en el primer año tras la cirugía bariátrica⁸⁹.

4. POSICIONAMIENTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA ENTRE LOS TRATAMIENTOS ACTUALES DE LA INFERTILIDAD EN EL SOP

En nuestro estudio, demostramos una alta tasa de fertilidad tras la cirugía bariátrica. El 34,7% de las mujeres con SOP consiguieron al menos una gestación durante el seguimiento. Si se restringe el análisis a las 21 mujeres con deseo gestacional, la tasa de gestación asciende hasta el 95,2%, con una tasa de RN vivos de 34,7% para el total de mujeres con SOP y de 81% para aquellas con deseo gestacional.

Estos excelentes resultados apoyan las recomendaciones de algunos estudios sobre la consideración de la cirugía bariátrica como un posible tratamiento para el manejo de la infertilidad en mujeres obesas con SOP^{10,158}.

Si bien es cierto que no se puede establecer una comparación directa de nuestros resultados con los de otros tratamientos de fertilidad en mujeres con SOP ya que las pacientes fueron remitidas a nuestro Centro por obesidad, y no por infertilidad, existen metaanálisis y revisiones sistemáticas disponibles que reportan tasas de recién nacidos vivos mucho menores con otros tratamientos de fertilidad en mujeres con SOP. Hu et al¹⁵⁹, tras analizar once ensayos clínicos aleatorizados que incluían 2255 pacientes, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la tasa de gestación múltiple o aborto entre el tratamiento con letrozol y CC, sin embargo, reportaron superioridad para letrozol en cuanto a la tasa de RN vivos (29%, frente a 18,8% con CC).

En el metaanálisis de Yu et al¹⁶⁰, concluyen que tanto el letrozol como el *drilling* o perforación ovárica son igualmente efectivos en alcanzar la tasa de recién nacidos vivos en mujeres con SOP resistentes al citrato de clomifeno, sin diferencias en la tasa de ovulación, de embarazo ni de aborto entre ambos grupos, siendo la tasa de RN vivos con letrozol de 30,5% y con *drilling* ovárico de 23,9%.

En cuanto a las técnicas de reproducción asistida, la evidencia es escasa y no existen metaanálisis que comparen las distintas técnicas¹⁶¹. En un estudio retrospectivo casos-control¹⁶² describen una mayor tasa de RN vivos (44,3%) con fertilización in vitro frente a maduración in vitro (16,5%) pero con una menor tasa de síndrome de estimulación ovárica con esta última técnica, considerándola por tanto más segura.

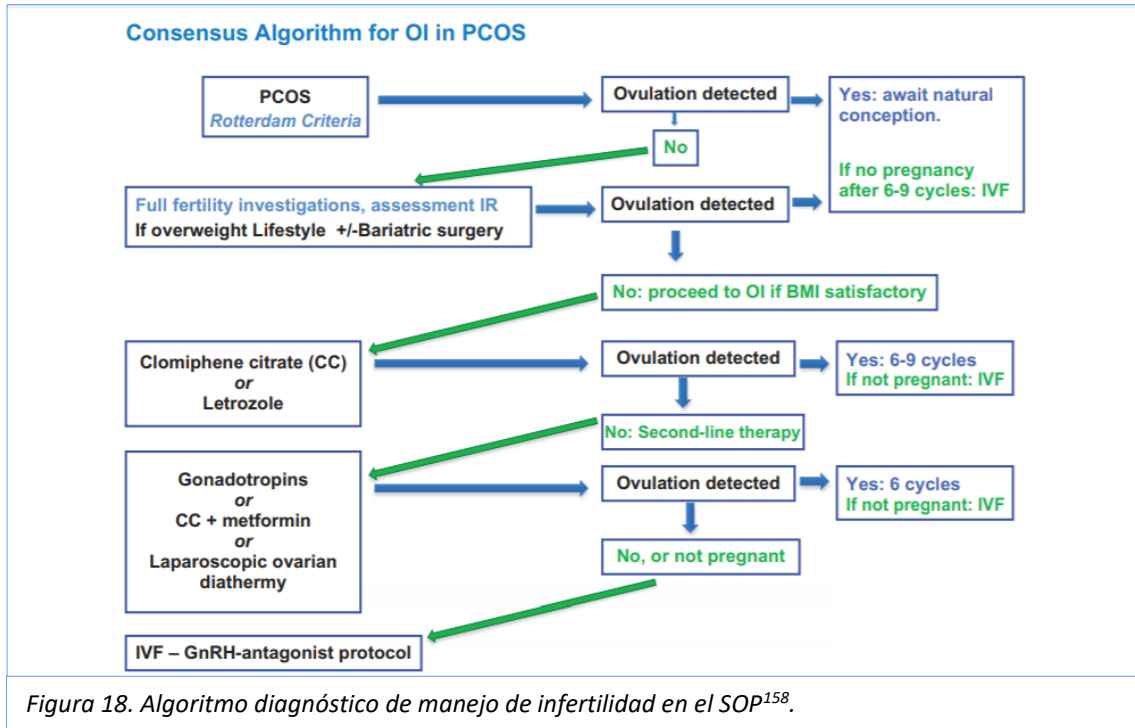
Existe una amplia evidencia sobre el uso de terapias como CC, letrozol o incluso metformina en el tratamiento de la infertilidad en mujeres con SOP con anovulación, con tasas de recién nacidos vivos reportadas muy inferiores a las obtenidas en nuestro trabajo; sin embargo, actualmente, no hay datos suficientes como para recomendar el uso de la cirugía bariátrica en mujeres con SOP, infertilidad y obesidad grave.

En un documento reciente de la Guía Internacional para la Evaluación y el Manejo del Síndrome de Ovario Poliquístico¹⁵⁸, se recomienda letrozol como primera línea farmacológica en el tratamiento de la infertilidad, valorando el uso de clomifeno y metformina solas o en combinación. En mujeres con SOP e infertilidad anovulatoria recomiendan las gonadotropinas como segunda línea de tratamiento. La tercera línea la ocuparían las terapias de reproducción asistida. Esta guía considera la cirugía bariátrica como “terapia experimental” con una ratio riesgo-beneficio incierto como para aconsejarla como una terapia para la fertilidad.

Otro documento de consenso sobre el Manejo de la Infertilidad Anovulatoria en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico¹⁶³, recomienda considerar la cirugía bariátrica para mejorar los resultados de fertilidad en mujeres con SOP con anovulación, con IMC ≥ 35 kg/m², y que continúan siendo infértiles a pesar de cambios en el estilo de vida durante un mínimo de 6 meses, que incluyen restricción calórica y ejercicio físico.

Como primera línea considera igualmente letrozol y CC en aquellas mujeres con infertilidad sin ovulación que no presenten otros factores de riesgo para la infertilidad. Si existiera resistencia a CC, recomiendan combinarlo con metformina en aquellas mujeres que presentan anovulación e infertilidad y no tienen otros factores de infertilidad. Al mismo nivel recomiendan tanto las gonadotropinas como la cirugía ovárica laparoscópica si existiese resistencia a los tratamientos anteriormente mencionados. En el caso de que la paciente tuviese que ser intervenida mediante

laparoscopia por otra indicación, la cirugía laparoscópica podría ser utilizada como primera línea. Finalmente, relegan a la tercera línea, las terapias de fertilización in vitro.



Por último, un metaanálisis más reciente¹⁶⁴, del año 2019, que incluye 20 ensayos clínicos aleatorizados, recomienda letrozol como primera línea de tratamiento al presentar una tasa de RN vivos mayor frente a CC. CC junto con metformina podría aumentar la tasa de embarazo y reducir el tiempo hasta la gestación en comparación con CC en monoterapia, pero no existe suficiente evidencia en cuanto a la tasa de RN vivos.

En resumen, las tasas de RN vivos reportadas en la literatura para letrozol varían del 29% al 30,5%, para citrato de clomifeno son del 18,8%, para *drilling* ovárico del 23,9% y para FIV del 44,31%, todas inferiores a la tasa obtenida en nuestro trabajo con una tasa de RN vivos en mujeres con deseo gestacional de 81% tras cirugía bariátrica. A pesar de que las pacientes fueron derivadas a nuestras consultas por obesidad y no por infertilidad, la cirugía bariátrica demuestra tener un gran éxito para el tratamiento de fertilidad en estas mujeres con SOP y obesidad grave.

La cirugía bariátrica tradicionalmente ha estado reservada a pacientes con un IMC ≥ 40 kg/m² o IMC ≥ 35 kg/m² con una o más comorbilidades que fueran a mejorar tras la cirugía bariátrica, cuando los métodos previos como dieta y ejercicio o terapia médica hayan fracasado.

Aunque, como se ha mencionado previamente, múltiples estudios demuestran mejora o resolución de los síntomas y signos del SOP tras la cirugía, el número de estudios en relación con la fertilidad y las complicaciones materno-fetales es escaso, presentan un tamaño muestral pequeño y son retrospectivos. Esto dificulta el recomendar esta terapia a mujeres con infertilidad y síndrome de ovario poliquístico.

Sin embargo, en base a los resultados de esta tesis, que demuestra una baja tasa de complicaciones materno-fetales y una alta tasa de fertilidad tras cirugía, se ayudaría a generar la indicación de cirugía bariátrica para las pacientes con SOP e IMC ≥ 35 kg/m², presentando además el mayor tamaño muestral hasta la fecha.

5. LIMITACIONES

Nuestro estudio, sin embargo, no está exento de limitaciones. Nuestro Centro es centro de referencia para mujeres con SOP, por lo que podría darse un sesgo de inclusión hacia aquellas pacientes con SOP más sintomáticas, incluyendo aquellas que buscaban fertilidad (43% de mujeres con SOP frente a 32% mujeres control). Se clasificó mediante el fenotipo clásico de SOP sin realizar de forma rutinaria ecografía ovárica. No se aleatorizó a las mujeres a las distintas técnicas quirúrgicas, por lo que no se puede excluir la posibilidad de que la elección del tipo de cirugía haya podido influenciar en los resultados materno-fetales. No se incluyó un grupo control de mujeres con obesidad no sometidas a cirugía. Y, por último, no excluimos causas de infertilidad en las parejas de las mujeres estudiadas.

6. FORTALEZAS

En cualquier caso, en nuestra opinión estas limitaciones podrían haber sido compensadas por las fortalezas del estudio. Nuestro estudio presenta una potencia estadística adecuada; todas las mujeres premenopáusicas que fueron sometidas a cirugía bariátrica en nuestro Centro fueron identificadas; la evaluación preoperatoria que se realizó garantiza el correcto fenotipado de las pacientes; se recogieron datos de fertilidad y resultados gestacionales en una gran

proporción de pacientes, incluyendo aquellas que perdieron el seguimiento; reportamos no solo la tasa de fertilidad y gestación sino también los resultados materno-fetales; y la proporción de mujeres con SOP guarda relación con estimaciones previas de la prevalencia del SOP en mujeres obesas.

De todo lo anteriormente expuesto, podemos concluir que hemos obtenido resultados favorables en un amplio número de pacientes, que apoyan el uso de cirugía bariátrica en mujeres con obesidad y SOP con deseo gestacional, respaldado por una alta eficacia y seguridad de la intervención.

Sin embargo, son necesarios más estudios para esclarecer si la cirugía bariátrica puede ser recomendada de forma sistemática y con una seguridad suficiente en aquellas mujeres con SOP y obesidad que buscan gestación.

CONCLUSIONES

1. La tasa gestacional en mujeres con SOP tras la cirugía bariátrica fue alta y significativamente mayor que en mujeres sin SOP.
2. La tasa de recién nacidos vivos en mujeres con SOP tras la cirugía bariátrica fue elevada y similar a la de mujeres sin SOP.
3. En aquellas mujeres con deseo gestacional, las tasas gestacionales y de recién nacidos vivos fueron aún mayores y similares entre las mujeres con y sin SOP tras la cirugía bariátrica.
4. Las complicaciones materno-fetales fueron escasas y similares en mujeres con y sin SOP excepto por un menor peso al nacer de los recién nacidos de mujeres con SOP, pero con una proporción similar de recién nacidos de bajo peso.
5. Los resultados gestacionales no difirieron según el tiempo desde la cirugía hasta la gestación ni según el tipo de técnica quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

1. 9789240694439_eng.pdf.
2. Jensen, M. D. *et al.* 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. 76 (2018).
3. Lecube, A. *et al.* Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. *Endocrinol. Diabetes Nutr.* **64**, 15–22 (2017).
4. Carmienke, S. *et al.* General and abdominal obesity parameters and their combination in relation to mortality: a systematic review and meta-regression analysis. *Eur. J. Clin. Nutr.* **67**, 573–585 (2013).
5. Snijder, M., van Dam, R., Visser, M. & Seidell, J. What aspects of bodyfat are particularly hazardous and how do we measure them? *Int. J. Epidemiol.* **35**, 83–92 (2006).
6. Berg, A. H. & Scherer, P. E. Adipose Tissue, Inflammation, and Cardiovascular Disease. *Circ. Res.* **96**, 939–949 (2005).
7. Despres, J.-P. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* **322**, 716–720 (2001).
8. Pischon, T. *et al.* General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. *N. Engl. J. Med.* **359**, 2105–2120 (2008).
9. Czernichow, S., Kengne, A.-P., Stamatakis, E., Hamer, M. & Batty, G. D. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk? Evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies:

- Adiposity&mortality. *Obes. Rev.* no-no (2011) doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00879.x.
10. Escobar-Morreale, H. F., Santacruz, E., Luque-Ramírez, M. & Botella Carretero, J. I. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* **23**, 390–408 (2017).
 11. Wells, J. C. K. Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **21**, 415–430 (2007).
 12. Soriguer, F. *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* **55**, 88–93 (2012).
 13. Bookshelf_NBK2003.pdf.
 14. Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. **115**, 11 (2000).
 15. Després, J.-P. & Lemieux, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* **444**, 881–887 (2006).
 16. Borrueal, S. *et al.* Global Adiposity and Thickness of Intra-peritoneal and Mesenteric Adipose Tissue Depots Are Increased in Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 1254–1263 (2013).
 17. Flegal, K. M., Carroll, M. D., Kishimoto, B. K. & Ogden, C. L. Prevalence of Obesity and Trends in the Distribution of Body Mass Index Among US Adults, 1999-2010. *JAMA* **307**, 491 (2012).
 18. World Health Organization. *World health statistics 2015*. (World health organization, 2015).

19. Robinson, M. R. *et al.* Population genetic differentiation of height and body mass index across Europe. *Nat. Genet.***47**, 1357–1362 (2015).
20. Gutiérrez-Fisac, J. L. *et al.* Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: the ENRICA study: Prevalence of obesity in Spain. *Obes. Rev.***13**, 388–392 (2012).
21. Farooqi, I. S. Genetic, molecular and physiological insights into human obesity: GENETICS OF OBESITY. *Eur. J. Clin. Invest.***41**, 451–455 (2011).
22. Bouchard, C. & Pérusse, L. Genetics of Obesity. 18.
23. Stunkard, A. J., Harris, J. R., Pedersen, N. L. & McClearn, G. E. The Body-Mass Index of Twins Who Have Been Reared Apart. *N. Engl. J. Med.***322**, 1483–1487 (1990).
24. Stunkard, A. J. *et al.* An Adoption Study of Human Obesity. *N. Engl. J. Med.***314**, 193–198 (1986).
25. Pérusse, L. *et al.* The Human Obesity Gene Map: The 2004 Update. *Obes. Res.***13**, 381–490 (2005).
26. Wardle, J., Carnell, S., Haworth, C. M. & Plomin, R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. *Am. J. Clin. Nutr.***87**, 398–404 (2008).
27. The LifeLines Cohort Study *et al.* Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature***518**, 197–206 (2015).
28. Thorleifsson, G. *et al.* Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat. Genet.***41**, 18–24 (2009).
29. the GIANT Consortium. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat. Genet.***41**, 25–34 (2009).

30. Bell, C. G. The Epigenomic Analysis of Human Obesity: Epigenomic Analysis of Human Obesity. *Obesity***25**, 1471–1481 (2017).
31. Arrizabalaga, J. J. *et al.* Guia de práctica clínica para el manejo del sobrepeso y la obesidad en personas adultas. 42.
32. Silventoinen, K. & Kaprio, J. Genetics of Tracking of Body Mass Index from Birth to Late Middle Age: Evidence from Twin and Family Studies. *Obes. Facts***2**, 196–202 (2009).
33. Price, R. A. & Gottesman, I. I. Bodyfat in identical twins reared apart: Roles for genes and environment. *Behav. Genet.***21**, 1–7 (1991).
34. Schousboe, K. *et al.* Twin study of genetic and environmental influences on adult body size, shape, and composition. *Int. J. Obes.***28**, 39–48 (2004).
35. Leibel, R. L. Changes in Energy Expenditure Resulting from Altered Body Weight. *N. Engl. J. Med.***332**, 8 (1995).
36. Sumithran, P., Delbridge, E. & Kriketos, A. Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss. *N. Engl. J. Med.* 8 (2011).
37. Insenser, M. *et al.* Gut Microbiota and the Polycystic Ovary Syndrome: Influence of Sex, Sex Hormones, and Obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.***103**, 2552–2562 (2018).
38. Plagemann, A., Harder, T., Franke, K. & Kohlhoff, R. Long-Term Impact of Neonatal Breast-Feeding on Body Weight and Glucose Tolerance in Children of Diabetic Mothers. *Diabetes Care***25**, 16–22 (2002).
39. von Kries, R. *et al.* Breastfeeding and obesity: cross-sectional study. *BMJ***319**, 147–150 (1999).
40. Mossberg, H.-O. 40-YEAR FOLLOW-UP OF OVERWEIGHT CHILDREN. *The Lancet***334**, 491–493 (1989).

41. Smith, D. E. Longitudinal Changes in Adiposity Associated With Pregnancy: The CARDIA Study. *JAMA***271**, 1747 (1994).
42. Reubinoff, B. E. *et al.* Effects of low-dose estrogen oral contraceptives on weight, body composition, and fat distribution in young women. *Fertil. Steril.***63**, 516–521 (1995).
43. Fernstrom, M. H. Drugs That Cause Weight Gain. *Obes. Res.***3**, 435S–439S (1995).
44. Flegal, K. M., Troiano, R. P., Pamuk, E. R., Kuczmarski, R. J. & Campbell, S. M. The Influence of Smoking Cessation on the Prevalence of Overweight in the United States. *N. Engl. J. Med.***333**, 1165–1170 (1995).
45. Backhed, F. *et al.* The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc. Natl. Acad. Sci.***101**, 15718–15723 (2004).
46. Turnbaugh, P. J. *et al.* An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature***444**, 1027–1031 (2006).
47. Garaulet, M., Ordovás, J. M. & Madrid, J. A. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int. J. Obes.***34**, 1667–1683 (2010).
48. Apovian, C. M. *et al.* Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.***100**, 342–362 (2015).
49. Park, Y.-W., Allison, D. B., Heymsfield, S. B. & Gallagher, D. Larger Amounts of Visceral Adipose Tissue in Asian Americans. *Obes. Res.***9**, 381–387 (2001).
50. Albu, J. B., Murphy, L., Frager, D. H., Johnson, J. A. & Pi-Sunyer, F. X. Visceral Fat and Race-Dependent Health Risks in Obese Nondiabetic Premenopausal Women. *Diabetes***46**, 456–462 (1997).

51. Hill, J. O. *et al.* Racial differences in amounts of visceral adipose tissue in young adults: the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **69**, 381–387 (1999).
52. Bacha, F., Saad, R., Gungor, N., Janosky, J. & Arslanian, S. A. Obesity, Regional Fat Distribution, and Syndrome X in Obese Black Versus White Adolescents: Race Differential in Diabetogenic and Atherogenic Risk Factors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **88**, 2534–2540 (2003).
53. McTigue, K. M. *et al.* Screening and Interventions for Obesity in Adults: Summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* **139**, 933 (2003).
54. Martín-Ramiro, J. J., Álvarez-Martín, E. & Gil-Prieto, R. Mortalidad atribuible al exceso de peso en España. *Med. Clínica* **142**, 526–530 (2014).
55. Lozano, R. *et al.* Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* **380**, 2095–2128 (2012).
56. Must, A. The Disease Burden Associated With Overweight and Obesity. *JAMA* **282**, 1523 (1999).
57. Anand, S. S. & Yusuf, S. Stemming the global tsunami of cardiovascular disease. *The Lancet* **377**, 529–532 (2011).
58. Finucane, M. M. *et al.* National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examinations surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *The Lancet* **377**, 557–567 (2011).

59. Adams, K. F. & Mouw, T. Overweight, Obesity, and Mortality in a Large Prospective Cohort of Persons 50 to 71 Years Old. *N Engl J Med* **16** (2006).
60. Chen, Y. *et al.* Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. *BMJ* **347**, f5446–f5446 (2013).
61. Chang, S.-H., Pollack, L. M. & Colditz, G. A. Life Years Lost Associated with Obesity-Related Diseases for U.S. Non-Smoking Adults. *PLoS ONE* **8**, e66550 (2013).
62. Van Gaal, L. F. & Maggioni, A. P. Overweight, obesity, and outcomes: fat mass and beyond. *The Lancet* **383**, 935–936 (2014).
63. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants. *The Lancet* **383**, 970–983 (2014).
64. Poirier, P. *et al.* Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss: An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease From the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* **113**, 898–918 (2006).
65. Van Gaal, L. F., Mertens, I. L. & De Block, C. E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* **444**, 875–880 (2006).
66. Kurth, T. *et al.* Body Mass Index and the Risk of Stroke in Men. *Arch. Intern. Med.* **162**, 2557 (2002).
67. Ioannou, G. N., Weiss, N. S., Kowdley, K. V. & Dominitz, J. A. Is Obesity a Risk Factor for Cirrhosis-Related Death or Hospitalization? A Population-Based Cohort Study. **125**, 7 (2003).

68. Marchesini, G., Moscatiello, S., Di Domizio, S. & Forlani, G. Obesity-Associated Liver Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **93**, s74–s80 (2008).
69. Marceau, P., Biron, S. & Kral, J. G. Liver Pathology and the Metabolic Syndrome X in Severe Obesity. **84**, 5 (1999).
70. Garcia-Monzón, C. *et al.* Characterization of pathogenic and prognostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J. Hepatol.* **33**, 716–724 (2000).
71. Dixon, J. B., Bhathal, P. S. & O'Brien, P. E. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Liver Fibrosis in the Severely Obese. *Gastroenterology* **121**, 91–100 (2001).
72. Machado, M., Marques-Vidal, P. & Cortez-Pinto, H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J. Hepatol.* **45**, 600–606 (2006).
73. Moschen, A. R. *et al.* Effects of weight loss induced by bariatric surgery on hepatic adipocytokine expression. *J. Hepatol.* **51**, 765–777 (2009).
74. Patel, A. A., Torres, D. M. & Harrison, S. A. Effect of Weight Loss on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: *J. Clin. Gastroenterol.* **43**, 970–974 (2009).
75. Ekstedt, M. *et al.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* **44**, 865–873 (2006).
76. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad de 2016. <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-pdf-S1575092216301097>.
77. Pasquali, R., Vicennati, V., Gambineri, A. & Pagotto, U. Sex-dependent role of glucocorticoids and androgens in the pathophysiology of human obesity. *Int. J. Obes.* **32**, 1764–1779 (2008).

78. Lainez, N. M. & Coss, D. Obesity, Neuroinflammation, and Reproductive Function. *Endocrinology***160**, 2719–2736 (2019).
79. Calderón, B. *et al.* Effects of Bariatric Surgery on Male Obesity-Associated Secondary Hypogonadism: Comparison of Laparoscopic Gastric Bypass with Restrictive Procedures. *Obes. Surg.***24**, 1686–1692 (2014).
80. Asunción, M. *et al.* A Prospective Study of the Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Caucasian Women from Spain ¹. *J. Clin. Endocrinol. Metab.***85**, 2434–2438 (2000).
81. Escobar-Morreale, H. F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat. Rev. Endocrinol.***14**, 270–284 (2018).
82. Álvarez-Blasco, F., Botella-Carretero, J. I., San Millán, J. L. & Escobar-Morreale, H. F. Prevalence and Characteristics of the Polycystic Ovary Syndrome in Overweight and Obese Women. *Arch. Intern. Med.***166**, 2081 (2006).
83. Escobar-Morreale, H. F., Botella-Carretero, J. I., Álvarez-Blasco, F., Sancho, J. & San Millán, J. L. The Polycystic Ovary Syndrome Associated with Morbid Obesity May Resolve after Weight Loss Induced by Bariatric Surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.***90**, 6364–6369 (2005).
84. Azziz, R. *et al.* The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete taskforce report. *Fertil. Steril.***91**, 456–488 (2009).
85. Escobar-Morreale, H. F. & Millán, J. L. S. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.***18**, 266–272 (2007).
86. Escobar-Morreale, H. F., Alvarez-Blasco, F., Botella-Carretero, J. I. & Luque-Ramirez, M. The striking similarities in the metabolic associations of

- female androgen excess and male androgen deficiency. *Hum. Reprod.* **29**, 2083–2091 (2014).
87. Basbug, A., EllibeşKaya, A., Dogan, S., Pehlivan, M. & Goynumer, G. Does pregnancy interval after laparoscopic sleeve gastrectomy affect maternal and perinatal outcomes? *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* **32**, 3764–3770 (2019).
88. Young, B., Drew, S., Ibikunle, C. & Sanni, A. Maternal and fetal delivery outcomes in pregnancies following bariatric surgery: a meta-analysis of the literature. *Mini-Invasive Surg.* **2**, 16 (2018).
89. González, I. *et al.* Maternal and Perinatal Outcomes After Bariatric Surgery: a Spanish Multicenter Study. *Obes. Surg.* **25**, 436–442 (2015).
90. Yumuk, V. *et al.* European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes. Facts* **8**, 402–424 (2015).
91. Franz, M. J. *et al.* Weight-Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Weight-Loss Clinical Trials with a Minimum 1-Year Follow-Up. *J. Am. Diet. Assoc.* **107**, 1755–1767 (2007).
92. Stegenga, H., Haines, A., Jones, K., Wilding, J., & On behalf of the Guideline Development Group. Identification, assessment, and management of overweight and obesity: summary of updated NICE guidance. *BMJ* **349**, g6608–g6608 (2014).
93. Sigal, R. J. *et al.* Effects of Aerobic Training, Resistance Training, or Both on Percentage Body Fat and Cardiometabolic Risk Markers in Obese Adolescents: The Healthy Eating Aerobic and Resistance Training in Youth Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* **168**, 1006 (2014).

94. James, W. P. T., Gaal, L. F. V. & Sharma, A. M. Effect of Sibutramine on Cardiovascular Outcomes in Overweight and Obese Subjects. *N Engl J Med* **373**, 11–22 (2015).
95. Pi-Sunyer, X. *et al.* A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N. Engl. J. Med.* **373**, 11–22 (2015).
96. Greenway, F. L. *et al.* Effect of naltrexone plus bupropion on weightloss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* **376**, 595–605 (2010).
97. Buchwald, H. & Oien, D. M. Metabolic/Bariatric Surgery Worldwide 2011. *Obes. Surg.* **23**, 427–436 (2013).
98. Balsa, J. A. *et al.* Copper and Zinc Serum Levels after Derivative Bariatric Surgery: Differences Between Roux-en-Y Gastric Bypass and Biliopancreatic Diversion. *Obes. Surg.* **21**, 744–750 (2011).
99. Balsa, J. A. *et al.* Chronic Increase of Bone Turnover Markers After Biliopancreatic Diversion is Related to Secondary Hyperparathyroidism and Weight Loss. Relation with Bone Mineral Density. *Obes. Surg.* **20**, 468–473 (2010).
100. Chapin, B. L. Secondary Hyperparathyroidism Following Biliopancreatic Diversion. *Arch. Surg.* **131**, 1048 (1996).
101. Coates, P. S., Fernstrom, J. D., Fernstrom, M. H., Schauer, P. R. & Greenspan, S. L. Gastric Bypass Surgery for Morbid Obesity Leads to an Increase in Bone Turnover and a Decrease in Bone Mass. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 1061–1065 (2004).
102. Maggard, M. A. *et al.* Meta-Analysis: Surgical Treatment of Obesity. *Ann. Intern. Med.* **142**, 547 (2005).

103. Gray, L. J. *et al.* A systematic review and mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of obesity: Pharmacological interventions for obesity. *Obes. Rev.* **13**, 483–498 (2012).
104. Buchwald, H. *et al.* Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* **292**, 1724 (2004).
105. Sjöström, L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J. Intern. Med.* **273**, 219–234 (2013).
106. (PDF) MANUAL DE ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN Manual de endocrinología y nutrición Enfoque global de la diabetes | jaime chique pari - Academia.edu.
https://www.academia.edu/39677307/M_A_N_U_A_L_D_E_E_N_D_O_C_R_I_N_O_L_O_G_%C3%8D_A_Y_N_U_T_R_I_C_I_%C3%93_N_Manual_de_endocrinolog%C3%ADa_y_nutrici%C3%B3n_Enfoque_global_de_la_diabetes.
107. Rubio, M. A. *et al.* Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. 27.
108. Kang, J. H. & Le, Q. A. Effectiveness of bariatric surgical procedures: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* **96**, e8632 (2017).
109. Kodama, S. *et al.* Network meta-analysis of the relative efficacy of bariatric surgeries for diabetes remission: Network meta-analysis of bariatric surgeries. *Obes. Rev.* **19**, 1621–1629 (2018).
110. Li, J., Lai, D. & Wu, D. Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Versus Laparoscopic Sleeve Gastrectomy to Treat Morbid Obesity-Related Comorbidities: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes. Surg.* **26**, 429–442 (2016).

111. Osland, E. *et al.* Postoperative Early Major and Minor Complications in Laparoscopic Vertical Sleeve Gastrectomy (LVSG) Versus Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass (LRYGB) Procedures: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Obes. Surg.* **26**, 2273–2284 (2016).
112. Osland, E., Yunus, R. M., Khan, S., Memon, B. & Memon, M. A. Late Postoperative Complications in Laparoscopic Sleeve Gastrectomy (LVSG) Versus Laparoscopic Roux-en-y Gastric Bypass (LRYGB): Meta-analysis and Systematic Review. *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* **26**, 193–201 (2016).
113. Padwal, R. *et al.* Bariatric surgery: a systematic review and network meta-analysis of randomized trials: Network meta-analysis of bariatric surgery. *Obes. Rev.* **12**, 602–621 (2011).
114. Lee, W.-J. Gastric Bypass vs Sleeve Gastrectomy for Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. *Arch. Surg.* **146**, 143 (2011).
115. Franco, J. V. A., Ruiz, P. A., Palermo, M. & Gagner, M. A Review of Studies Comparing Three Laparoscopic Procedures in Bariatric Surgery: Sleeve Gastrectomy, Roux-en-Y Gastric Bypass and Adjustable Gastric Banding. *Obes. Surg.* **21**, 1458–1468 (2011).
116. Grams, J. & Garvey, W. T. Weight Loss and the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes Using Lifestyle Therapy, Pharmacotherapy, and Bariatric Surgery: Mechanisms of Action. *Curr. Obes. Rep.* **4**, 287–302 (2015).
117. Meek, C. L., Lewis, H. B., Reimann, F., Gribble, F. M. & Park, A. J. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. *Peptides* **77**, 28–37 (2016).

118. Stentebjerg, L. L., Andersen, L. L. T., Renault, K., Støving, R. K. & Jensen, D. M. Pregnancy and perinatal outcomes according to surgery to conception interval and gestational weight gain in women with previous gastric bypass. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.***30**, 1182–1188 (2017).
119. Wax, J. R. *et al.* Pregnancy Following Gastric Bypass for Morbid Obesity: Effect of Surgery-to-Conception Interval on Maternal and Neonatal Outcomes. *Obes. Surg.***18**, 1517–1521 (2008).
120. Kjær, M. M. & Nilas, L. Pregnancy after bariatric surgery – a review of benefits and risks. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.***92**, 264–271 (2013).
121. Yau, P. O. *et al.* Pregnancy after bariatric surgery: the effect of time-to-conception on pregnancy outcomes. *Surg. Obes. Relat. Dis.***13**, 1899–1905 (2017).
122. Kwong, W., Tomlinson, G. & Feig, D. S. Maternal and neonatal outcomes after bariatric surgery; a systematic review and meta-analysis: do the benefits outweigh the risks? *Am. J. Obstet. Gynecol.***218**, 573–580 (2018).
123. Mechanick, J. I. *et al.* Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Obesity Medicine. *Obesity***21**, S1–S27 (2013).
124. Yip, S., Plank, L. D. & Murphy, R. Gastric Bypass and Sleeve Gastrectomy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Outcomes. *Obes. Surg.***23**, 1994–2003 (2013).
125. J.I. Botella-Carretero *et al.* Circulating free testosterone in obese men after bariatric surgery increases in parallel with insulin sensitivity. *J. Endocrinol. Invest.***36**, (2013).

126. Artini, P. G. *et al.* PCOS and pregnancy: a review of available therapies to improve the outcome of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.***13**, 87–98 (2018).
127. Yanovski, S. Z. & Yanovski, J. A. Obesity. *N. Engl. J. Med.***346**, 591–602 (2002).
128. Norman, R. J., Davies, M. J., Lord, J. & Moran, L. J. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.***13**, 251–257 (2002).
129. Skubleny, D. *et al.* The Impact of Bariatric Surgery on Polycystic Ovary Syndrome: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes. Surg.***26**, 169–176 (2016).
130. Kjær, M. M., Madsbad, S., Hougaard, D. M., Cohen, A. S. & Nilas, L. The impact of gastric bypass surgery on sex hormones and menstrual cycles in premenopausal women. *Gynecol. Endocrinol.***33**, 160–163 (2017).
131. Jamal, M. *et al.* Roux-en-Y gastric bypass ameliorates polycystic ovary syndrome and dramatically improves conception rates: a 9-year analysis. *Surg. Obes. Relat. Dis.***8**, 440–444 (2012).
132. Delgado, D. *et al.* Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE): Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Asociación Española de Pediatría (Sección de Neonatología) Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo. (2006).
133. Metzger, B. E. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes***40 Suppl 2**, 197–201 (1991).
134. Fried, M. *et al.* Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes. Facts***6**, 449–468 (2013).

135. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann. Intern. Med.* **115**, 956–961 (1991).
136. Sensitive RIA measures testosterone concentrations in prepubertal and pubertal children comparable to tandem mass spectrometry: *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*: Vol 75, No 4. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00365513.2014.942694?scroll=top&needAccess=true&>.
137. Escobar-Morreale, H. C. F., Vila, S. A. & Sancho, J. Serum Prostate-Specific Antigen Concentrations Are Not Useful for Monitoring the Treatment of Hirsutism with Oral Contraceptive Pills. **85**, 5 (2000).
138. Matthews, D. R. *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* **28**, 412–419 (1985).
139. Sleeve Gastrectomy for Obesity in Polycystic Ovarian Syndrome: a Pilot Study Evaluating Weight Loss and Fertility Outcomes | SpringerLink. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11695-018-3473-8>.
140. Dilday, J. *et al.* Sleeve Gastrectomy for Obesity in Polycystic Ovarian Syndrome: a Pilot Study Evaluating Weight Loss and Fertility Outcomes. *Obes. Surg.* **29**, 93–98 (2019).
141. Butterworth, J., Deguara, J. & Borg, C.-M. Bariatric Surgery, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility. *J. Obes.* **2016**, 1–6 (2016).
142. Eid, G. M. *et al.* Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. *Surg. Obes. Relat. Dis.* **1**, 77–80 (2005).

143. Doblado, M. A., Lewkowksi, B. M., Odem, R. R. & Jungheim, E. S. In vitro fertilization after bariatric surgery. *Fertil. Steril.* **94**, 2812–2814 (2010).
144. Stroh, C., Groten, T., Schleussner, E. & Manger, T. [Pregnancy after Obesity and Metabolic Surgery - Risks and Complications]. *Zentralbl. Chir.* **143**, 419–424 (2018).
145. Talebpour, M. Role of Excessive Weight Loss in Treatment of Infertility and Irregular Periodic Cycle in Morbid Obese Female Secondary to Bariatric Surgery. in 1119–1119 (2011).
146. George, K. & Azeez, H. Resolution of Gynaecological Issues After Bariatric Surgery- A Retrospective Analysis. in 1043–1043 (2013).
147. ACOG Practice Bulletin No. 105: Bariatric Surgery and Pregnancy. *Obstet. Gynecol.* **113**, 1405–1413 (2009).
148. Johansson, K. *et al.* Outcomes of Pregnancy after Bariatric Surgery. *N. Engl. J. Med.* **372**, 814–824 (2015).
149. Yu, H.-F., Chen, H.-S., Rao, D.-P. & Gong, J. Association between polycystic ovary syndrome and the risk of pregnancy complications: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **95**, e4863 (2016).
150. Homburg, R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **20**, 281–292 (2006).
151. Ibáñez, L., Potau, N., Franco, I. & de Zegher, F. Precocious Pubarche, Hyperinsulinism, and Ovarian Hyperandrogenism in Girls: Relation to Reduced Fetal Growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **83**, 3558–3562 (1998).

152. Laitinen, J. *et al.* Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. J. Int. Assoc. Study Obes.* **27**, 710–715 (2003).
153. Sir-Petermann, T. *et al.* Birthweight in offspring of mothers with polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod.* **20**, 2122–2126 (2005).
154. Hattersley, A. T. & Tooke, J. E. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birthweight with diabetes and vascular disease. *Lancet Lond. Engl.* **353**, 1789–1792 (1999).
155. de Wilde, M. A., Veltman-Verhulst, S. M. & Lambalk, C. B. Increased rates of complications in singleton pregnancies of women previously diagnosed with polycystic ovary syndrome predominantly in the hyperandrogenic phenotype. *Reprod. Endocrinol.* **108**, 8 (2017).
156. Dao, T., Kuhn, J., Ehmer, D., Fisher, T. & McCarty, T. Pregnancy outcomes after gastric-bypass surgery. *Am. J. Surg.* **192**, 762–766 (2006).
157. Rand, C. S. & Macgregor, A. M. Medical care and pregnancy outcome after gastric bypass surgery for obesity. *South. Med. J.* **82**, 1319–1320 (1989).
158. Teede, H. J. *et al.* Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome†‡. *Hum. Reprod.* **33**, 1602–1618 (2018).
159. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials | SpringerLink.
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-018-4688-6>.

160. Yu, Q. *et al.* Letrozole versus laparoscopic ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod. Biol. Endocrinol.* **17**, 17 (2019).
161. Siristatidis, C. S., Maheshwari, A., Vaidakis, D. & Bhattacharya, S. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, (2018).
162. Gremeau, A.-S. *et al.* In vitro maturation or in vitro fertilization for women with polycystic ovaries? A case-control study of 194 treatment cycles. *Fertil. Steril.* **98**, 355–360 (2012).
163. Balen, A. H. *et al.* The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum. Reprod. Update* **22**, 687–708 (2016).
164. Wang, R. *et al.* First-line ovulation induction for polycystic ovary syndrome: an individual participant data meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* **25**, 717–732 (2019).

ANEXOS

ANEXO 1: DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ESTUDIO DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO RAMÓN Y CAJAL.

	COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA
---	--

Dra. **ITZIAR DE PABLO LÓPEZ DE ABECHUCO**, Secretaria del Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Ramón y Cajal

CERTIFICA

Que el Comité Etico de Investigación Clínica, ha evaluado el **PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

Titulo:

FISIOPATOLOGÍA DE LA INFERTILIDAD ASOCIADA A LA OBESIDAD EN EL HOMBRE Y LA MUJER, SUS ASOCIACIONES ENDOCRINO-METABÓLICAS Y SU TRATAMIENTO MEDIANTE CIRUGÍA METABÓLICA

Investigador Principal: **Dr. José Ignacio Botella Carretero**

Servicio: **Endocrinología y Nutrición.**

Y ha decidido su **APROBACIÓN.**

Lo que firmo en Madrid a 13 de Enero de 2015



Fdo.: Dra. Itziar de Pablo López de Abechuco
Secretaria del CEIC

ANEXO 2: CUESTIONARIO DE GESTACIONES

CUESTIONARIO DE GESTACIONES TRAS CIRUGÍA BARIÁTRICA PARA PACIENTES

¿Ha intentado quedarse embarazada tras la cirugía bariátrica? Si / no

Si no lo ha intentado ¿por qué razón?

Si se quedó embarazada ¿cómo fue el embarazo o embarazos? (contestar a lo siguiente)

Técnicas reproducción asistida/natural

Meses tras la cirugía bariátrica a los que ocurrió el embarazo:

Complicaciones del embarazo:

Aborto,
diabetes gestacional,
preclampsia,
otras.

Semanas de gestación hasta el parto:

Cesárea: sí / no

Fórceps / ventosa: sí / no

Peso del RN:

Talla del RN:

Apgar:

Complicaciones del RN: sí / no (indicar cuál/es si las hubo)

3. Benito E, Gómez-Martin JM, Vega-Piñero B, Priego P, Galindo J, Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI. Fertility and Pregnancy Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome Following Bariatric Surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Sep 1;105(9):dgaa439. doi: 10.1210/clinem/dgaa439. PMID: 32754732.

CLINICAL RESEARCH ARTICLE

Fertility and Pregnancy Outcomes in Women with Polycystic Ovary Syndrome Following Bariatric Surgery

Estela Benito,¹ Jesús M. Gómez-Martin,¹ Belén Vega-Piñero,¹ Pablo Priego,² Julio Galindo,^{2,3} Héctor F. Escobar-Morreale,^{1,3,5,*} and José I. Botella-Carretero^{1,4,5,*}

¹Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitario Ramón y Cajal, 28034 Madrid, Spain; ²Department of General and Digestive Surgery, Hospital Universitario Ramón y Cajal, 28034 Madrid, Spain; ³Centro de Investigación Biomédica en Red Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM) & Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), 28034 Madrid, Spain; ⁴Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN) & IRYCIS, 28034, Madrid, Spain; and ⁵Universidad de Alcalá, 28801 Madrid, Spain

ORCID number: 0000-0002-6425-2747 (J. I. Botella-Carretero).

Context: Restoration of ovulation is quite common in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) after surgically induced weight loss. Whether or not this results in an improvement of PCOS-associated infertility is uncertain.

Objective: To study fertility and gestational outcomes in women with PCOS after bariatric surgery.

Design: Unicenter cohort study.

Setting: Academic hospital.

Patients: Two hundred and sixteen premenopausal women were screened for PCOS before bariatric surgery. Women were followed-up after the intervention until mid-2019 regardless of having or not PCOS.

Interventions: All participants underwent bariatric surgery from 2005 to 2015.

Main outcome measures: Pregnancy and live birth rates in the PCOS and control groups.

Results: In women seeking fertility, pregnancy rates were 95.2% in PCOS and 76.9% in controls ($P = 0.096$) and live birth rates were 81.0% and 69.2%, respectively ($P = 0.403$). The time to achieve the first pregnancy after surgery was 34 ± 28 months in women with PCOS and 32 ± 25 months in controls. Albeit the mean birth weight was lower ($P = 0.040$) in newborns from women with PCOS (2763 ± 618 g) compared with those from controls (3155 ± 586 g), the number of newborns with low birth weight was similar in both groups (3 in the PCOS group and 1 in the controls, $P = 0.137$). Maternal (17.6% in PCOS and 22.2% in controls, $P = 0.843$) and neonatal (23.5% in PCOS and 14.8% in controls, $P = 0.466$) complications were rare, showing no differences between groups.

Conclusions: Pregnancy and fertility rates in very obese women with PCOS after bariatric surgery were high, with few maternal and neonatal complications. (*J Clin Endocrinol Metab* 105: 1–8, 2020)

Key words: conception, fertility, live birth, obesity surgery, pregnancy

ISSN Print 0021-972X ISSN Online 1945-7197
 Printed in USA
 © Endocrine Society 2020. All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com
 Received 28 May 2020. Accepted 2 July 2020.
 First Published Online 7 July 2020.
 Corrected and typeset 7 August 2020.

*H.F.E.-M. and J.I.B.-C. contributed equally to this work.
 Abbreviations: AGB, adjustable gastric banding; BMI, body mass index; FT, free testosterone; PCOS, polycystic ovary syndrome; RYGB, Roux-en-Y gastric bypass; SG, sleeve gastrectomy; TT, total testosterone.

Downloaded from https://academic.oup.com/jcem/article/105/9/dgaa439/5898099 by Hospital Ramon Y Cajal user on 17 August 2020

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is possibly the most common metabolic disorder in premenopausal women (1). PCOS is frequently associated with obesity and abdominal adiposity because the latter facilitates insulin resistance, endogenous hyperinsulinism, and further adrenal and ovarian androgen excess (2). Recently, bidirectional Mendelian randomization suggested that weight excess appeared to be causal for PCOS but, on the contrary, having PCOS did not appear to influence body mass index (BMI) (3).

Years ago, we hypothesized that androgen excess was the primary abnormality in women with PCOS, with obesity and abdominal adiposity amplifying and/or triggering this intrinsic hyperandrogenic defect (2). This hypothesis was based mostly on the clinical observation that in very obese women with PCOS submitted to bariatric surgery, the marked weight loss that followed such procedures resulted into remission of all hormonal derangements and restored ovulation in almost all cases (4).

PCOS has been found in 22% to 50% of obese female patients submitted to bariatric surgery (4–6). Our initial report of remission of PCOS following obesity surgery has been confirmed by recent meta-analyses and original studies (5–7). After weight loss, PCOS resolved in as many as 96% of patients (6) because total testosterone (TT) and surrogate indexes of free testosterone (FT) concentrations returned to normal levels, serum SHBG increased, hirsutism improved markedly, and menstrual disturbances disappeared in almost all women (4, 6).

Even though restoration of ovulation is quite common in these women after surgically induced weight loss, whether or not this favorable outcome results in an improvement of PCOS-associated infertility is uncertain, making difficult to give appropriate advice to these women (8). A few small retrospective studies that were not specifically designed for fertility outcomes suggested that conception rates improved following bariatric procedures and weight loss (9, 10). Unfortunately, data addressing pregnancy complications and live births in women with PCOS submitted to bariatric surgery are particularly scarce. For these reasons, we aimed to study the fertility and pregnancy outcomes in a cohort of premenopausal women with and without PCOS following bariatric surgery.

Materials and Methods

Patients

Two hundred and sixteen premenopausal women submitted to bariatric surgery in our center from 2005 to 2015,

identified through their electronic surgical records, were included in this study. Because patients were advised to avoid pregnancy for at least a year after bariatric surgery, we continued the follow-up until mid-2019 to ensure that all women seeking fertility had time enough to get pregnant. Data on fertility and gestational outcomes were directly collected in the 63 patients being followed at our clinic whenever pregnancy occurred, and from the patients' pregnancy medical reports and telephone interviews conducted at the end of the study in 123 of the 153 women who were attending other medical centers.

Definition of PCOS

The diagnosis of PCOS required the presence of the classic phenotype consisting of oligoovulation, biochemical and/or clinical hyperandrogenism (alopecia, acne, or hirsutism) and exclusion of hyperprolactinemia (serum prolactin levels below 24 $\mu\text{g/L}$), nonclassic congenital adrenal hyperplasia (basal 17-hydroxyprogesterone concentrations below <5.1 nmol/L), and androgen-secreting tumors (11–13). Women presenting with regular menses and lacking clinical and biochemical hyperandrogenism were considered controls. Ovarian morphology was not explored routinely because of the limitations imposed by severe obesity in many of the women.

Evaluations and laboratory analysis

Women were screened for PCOS at their first attendance in our endocrinology clinic while assessing the indications for bariatric surgery. Nine women had been already diagnosed with PCOS by a gynecologist. Anthropometric parameters were recorded and BMI was calculated. Blood samples were obtained during the early follicular phase of the menstrual cycle or in amenorrhea for the measurement of serum glucose, insulin, prolactin, TT, SHBG, 17-hydroxyprogesterone, dehydroepiandrosterone-sulfate, and androstenedione. Blood samples were immediately centrifuged, and serum and plasma were separated and frozen at $<20^\circ\text{C}$ until assayed. FT concentrations were calculated from TT, albumin, and SHBG concentrations (14). The technical characteristics of the assays used for hormone measurements have been reported previously (4, 15). In nondiabetic women, homeostasis model assessment of insulin resistance in the fasting state was determined from glucose and insulin concentrations (16). All patients included in the study were reevaluated at our clinic within the first 2 years postsurgery, when maximum weight loss occurred.

Bariatric surgical techniques

The surgical technique was indicated according to international guidelines for obesity surgery (8, 17) and to our hospital's own protocol that allocates patients with BMI above 45 preferentially to Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). Adjustable gastric banding (AGB) was employed as a pure restrictive technique since 2005 and sleeve gastrectomy (SG) was routinely performed at our center from 2010 onwards. Of the 216 premenopausal women, 96 were submitted to RYGB, 15 to AGB, and 94 to SG. The remaining 11 patients underwent revisional surgery (4 RYGB after AGB removal, 2 SG after AGB removal, and 5 AGB removal without additional surgery).

Fertility and pregnancy outcomes

Fertility desire was recorded at the time of the first interview, when planning bariatric surgery. Patients were advised to avoid pregnancy for the first year after bariatric surgery and fertility desire was reassessed within the first 2 years postsurgery, when maximum weight loss occurred and patients were reevaluated in our clinic. Those women who expressed fertility desire at baseline and after surgery were considered as those seeking fertility actively.

The pregnancy rate constituted the primary outcome and was defined as the total number of pregnancies divided by the total number of women within each group. The live birth rate was defined as the total number of viable births divided by the total number of patients. Gestational diabetes was diagnosed following the Spanish Group for Diabetes and Pregnancy criteria (18), which are based on the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus (19). Other outcomes included low birth weight (<2.5 kg), macrosomia (>4.5 kg), preterm birth (<37 completed weeks of gestation), congenital malformations, and chromosomal abnormalities, as well as any other gestational or neonatal complication.

Compliance with ethical standards

Written informed consent was obtained from every participant still attending our hospital and verbal informed consent was obtained from patients who were contacted by telephone. The institutional review board of our hospital approved the study.

Statistics

We used GRANMO 7.11 (https://www.imim.cat/ofertadeserveis/es_granmo.html) for sample size analysis. We assumed postbariatric surgery pregnancy rates of 22% for PCOS and 3% for controls, as reported earlier (10), and a PCOS prevalence of 36% in women submitted to bariatric surgery (6). A minimum sample size of 103 women was needed for 2-tail estimates setting α at 0.05 and β at 0.20 using arcsine estimation.

Results are expressed as means \pm SD unless otherwise stated. The Kolmogorov-Smirnov statistic was applied to continuous variables. Logarithmic or square root transformations were used as needed to ensure normal distribution of the variables. To compare discontinuous variables, we used the χ^2 test and Fisher's exact test as appropriate. Unpaired *t* tests or Mann-Whitney *U* tests were used to compare the central tendencies of the different groups, as appropriate. Comparisons of continuous variables before and after bariatric surgery were performed using repeated-measures generalized linear model analysis, and the group of subjects was introduced as the between-subjects effect. Analyses were performed using SPSS 17 (SPSS Inc, Chicago, IL). $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

Before surgery, 53 (24.5%) of the 216 premenopausal women submitted to bariatric procedures had PCOS and 145 (67.1%) were regarded as controls (Figure 1). The other 18 (8.4%) women could not be accurately assigned to one of the study groups because of mild oligomenorrhea with no further study of ovulation and/or androgens ($n = 8$), mild hyperandrogenemia without menstrual dysfunction ($n = 5$), and oligomenorrhea without hyperandrogenism ($n = 5$) (Figure 1). Of all these women, 17 of the 53 women with PCOS and 42 of the 145 control women were being followed at our center. The remainder was contacted by phone and data were appropriately recorded except for 4 women with PCOS and 23 controls who could not be contacted. Two controls died after surgery during follow-up (Figure 1).

Hence, full data were available for 49 women with PCOS and 120 control women. Clinical and analytical characteristics of these women, before and after surgery,

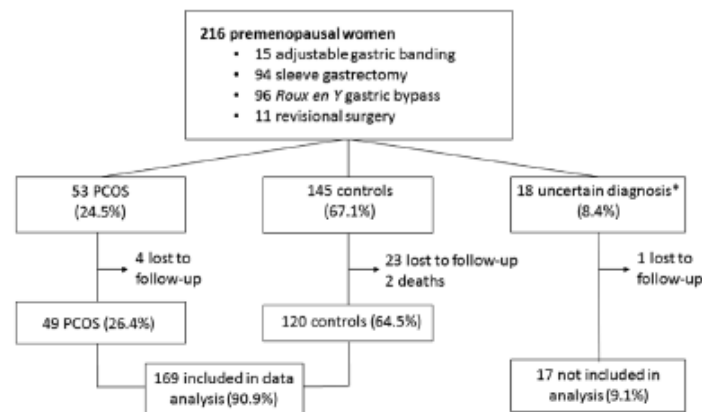


Figure 1. Flow chart of the included patients in the study. *These patients could not be assigned accurately to one of the previous groups because of mild oligomenorrhea with no further study of ovulation and/or androgens ($n = 8$), mild hyperandrogenemia without menstrual dysfunction ($n = 5$), and oligomenorrhea without hyperandrogenism ($n = 5$).

are shown in Table 1. PCOS patients were 32.1 ± 5.3 years old and controls were 32.4 ± 5.7 years old before surgery. They were also similar in terms of pre- and postsurgery weight, BMI, fasting serum glucose, insulin, and homeostasis model assessment of insulin resistance. As expected, women with PCOS had higher serum TT and FT at baseline that decreased after surgery being no longer different from those of controls (Table 1).

Fertility outcomes

Seventeen (34.7%) women with PCOS achieved at least 1 gestation during follow-up, whereas the same happened in 23 (15.9%) controls ($\chi^2 = 4.643$, $P = 0.031$). These included 32 women who had 1 gestation, 7 patients who had 2 pregnancies, and 1 patient who got pregnant 4 times. In the group of patients with PCOS, there were 20 pregnancies compared with 30 in the control group, for pregnancy rates of 40.8% and 25.0%, respectively ($\chi^2 = 4.178$, $P = 0.041$) (Figure 2). The time to achieve the first pregnancy after surgery was 34 ± 28 months in women with PCOS and 32 ± 25 in controls. The type of bariatric surgery had no impact on pregnancy rates (27 vs. 23 gestations in women submitted to restrictive and malabsorptive techniques, respectively).

Undesired gestations occurred in 1 of the women with PCOS but in none of the controls. When restricting the analysis to the 21 women with PCOS and the 38 controls seeking fertility as defined above, pregnancy rates were 95.2% and 76.9%, respectively ($\chi^2 = 2.777$, $P = 0.096$) (Figure 2). Two PCOS women and 3 controls underwent ovulation induction, resulting in successful pregnancy in 1 patient with PCOS and in 2 controls. The other 2 women stopped seeking fertility at this point.

Three pregnancies in the PCOS group (15.0%) and 3 (10.0%) in the control group ended in abortions ($\chi^2 = 0.284$, $P = 0.594$). With the exception of a

therapeutic abortion because of Down syndrome in 1 control, all the abortions were spontaneous. One woman in the control group had 4 spontaneous pregnancies, with 1 ending in an abortion and another multiple gestation showing one nonviable fetus. Two of the PCOS women stopped seeking fertility after the abortions.

Overall, live birth rates were 34.7% in PCOS and 22.5% in controls ($\chi^2 = 2.687$, $P = 0.101$). Again, when restricting the analysis to women seeking fertility, live birth rates were 81.0% in PCOS and 69.2% in controls ($\chi^2 = 0.699$, $P = 0.403$) (Figure 2).

Pregnancy and neonatal outcomes in term pregnancies

Maternal and neonatal complications in the 44 term pregnancies are shown in Table 2. There were no statistically significant differences between the PCOS and control groups in the time needed to achieve the first pregnancy after surgery, the weeks of gestation for live births, the number of preterm deliveries, and the total number of maternal complications (Table 2). Two women in the PCOS group and 5 controls had the first pregnancy within the first year after bariatric surgery ($\chi^2 = 0.356$, $P = 0.551$). Total maternal complications were similar in the pregnancies occurring within the first year after surgery and those occurring thereafter (0% vs. 21.6%, respectively; $\chi^2 = 1.850$, $P = 0.318$).

Regarding delivery, 3 patients with PCOS group and 7 controls needed cesarean sections. Labor induction was performed in 2 controls and instrumental delivery was needed in 2 patients with PCOS and in 2 controls. Apgar scores and birth height were similar in newborns from women with PCOS and controls. Albeit the mean birth weight was reduced in newborns from women with PCOS when compared with those born from control women, the number of low birth weight newborns was similar between both groups. Neonatal

Table 1. Clinical and Analytical Findings at Before and After Bariatric Surgery

	PCOS (n = 49)		Controls (n = 120)	
	Before Surgery	After Surgery	Before Surgery	After Surgery
Age (yr)	32.1 ± 5.3	33.7 ± 5.6	32.4 ± 5.7	34.1 ± 5.8
Weight (kg)	117 ± 15	74 ± 11^a	120 ± 22	78 ± 14^a
BMI (kg/m^2)	44.6 ± 4.7	28.5 ± 4.1^a	45.5 ± 9.4	29.3 ± 5.3^a
TT (nmol/L)	2.4 ± 1.0^b	1.5 ± 0.6^a	1.5 ± 0.5	1.4 ± 0.6
SHBG (nmol/L)	49 ± 63	89 ± 84^a	53 ± 44	130 ± 115
FT (pmol/L)	48 ± 26^b	23 ± 12^a	19 ± 14	12 ± 8
Fasting glucose (mmol/L)	5.2 ± 0.7	4.6 ± 0.4^a	5.5 ± 1.3	4.8 ± 0.6^a
Fasting insulin (pmol/L)	118 ± 83	56 ± 42^a	118 ± 76	42 ± 28^a
HOMA-IR	4.1 ± 4.1	1.6 ± 1.2^a	4.6 ± 4.0	1.3 ± 0.8^a

Data are means \pm SD.

^a $P < 0.05$ comparing before and after surgery (within the first 2 years, when maximum weight loss occurred).

^b $P < 0.05$ for the comparison with controls.

Abbreviations: BMI, body mass index; FT, free testosterone; HOMA-IR, homeostasis model assessment of insulin resistance; TT, total testosterone.

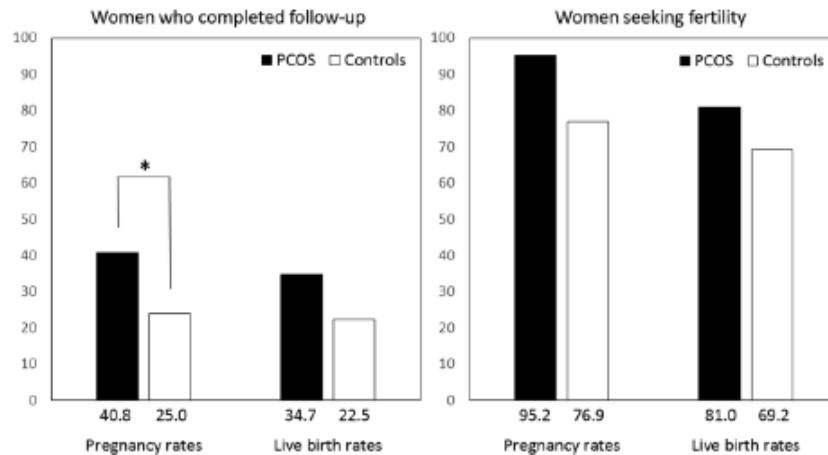


Figure 2. Pregnancy and live birth rates in women with PCOS and nonhyperandrogenic controls after bariatric surgery. * $P < 0.05$.

complications did not differ between the PCOS and control groups (Table 2).

When comparing the impact of the surgical technique (restrictive surgery: AGB or SG, $n = 22$ vs. RYGB, $n = 22$) on the outcomes of the 44 term pregnancies, total maternal complications did not differ (6 in restrictive surgery and 3 in RYGB, $\chi^2 = 1.089$, $P = 0.297$). Mean birth weight was similar (2970 ± 675 g in restrictive surgery and 3037 ± 578 g in RYGB, $t = 0.352$, $P = 0.726$) as well as the number of low birth weight newborns (4 in restrictive surgery and 0 in RYGB, $\chi^2 = 4.210$, Fisher's exact test $P = 0.108$). Neonatal complications were also similar between both groups (4 in restrictive surgery and 4 in RYGB, respectively).

Discussion

Our present study showed high pregnancy and fertility rates in women with PCOS after bariatric surgery, particularly in those seeking fertility, similar to the results observed in nonhyperandrogenic controls. Maternal and neonatal complications were rare in both groups of formerly very obese women, and only birth weight was slightly lower in newborns from women with PCOS, even though the proportion of newborns with low birth weight was similar to that observed in nonhyperandrogenic controls.

The restoration of regular menses and ovulation in women with classic PCOS after bariatric surgery was reported in the past by our group (4), and was later confirmed by many other original studies and meta-analyses (5-7). Such a restoration may be related to beneficial

changes in androgens, insulin sensitivity, anti-müllerian hormone, and incretins (20-22). Nevertheless, it was also important to know whether these favorable hormonal and clinical changes actually improved fertility outcomes in patients with PCOS.

Fertility outcomes after bariatric surgery in PCOS patients were studied in the past by several small and retrospective studies (9). Eid et al (23), studied 24 women with PCOS after bariatric surgery, and reported that 5 previously infertile women were able to conceive after surgery without the use of clomiphene. Doblado et al (24), reported that 2 infertile PCOS women became pregnant after bariatric surgery following in vitro fertilization. Jamal et al (25) reported 20 women with PCOS, followed for a mean of 46.7 months after bariatric surgery, who were reevaluated by telephone interviews. They found that, of the 10 patients who had not conceived before surgery, 4 no longer desired pregnancy, and the remaining 6 had become pregnant within 3 years of surgery, 5 without needing any hormonal treatment, and the last requiring intrauterine insemination (25). Another recent pilot retrospective study that was not designed specifically to study fertility rates, showed that pregnancy was achieved in 22% of the PCOS women submitted to sleeve gastrectomy, whereas only 3% of the operated obese controls reached this outcome (10). However, these results could have been biased by the design of the studies, and data on maternal and neonatal complications were not reported in any of them.

Paucity of data regarding fertility and pregnancy outcomes in women with PCOS after bariatric surgery makes it difficult to recommend this therapy for patients

Table 2. Pregnancy Outcomes in Live Births of PCOS and Control Women After Bariatric Surgery

	PCOS (n = 17)	Controls (n = 27)
Multiple gestations	0 (0%)	1 (3.7%)
Gestations within the first year after surgery	2 (12%)	5 (19%)
Time to achieve first pregnancy after surgery (months)	34 ± 28	32 ± 25
Weeks of gestation	38.1 ± 3.2	39.2 ± 2.7
Preterm birth	3 (17.6%)	1 (3.7%)
Maternal complications:	3 (17.6%)	6 (22.2%)
Preeclampsia	2 (12%)	1 (3.7%)
Gestational diabetes	1 (5.9%)	2 (12%)
Severe iron deficiency ^a	0 (0%)	1 (3.7%)
Surgery for ovarian tumor ^b	0 (0%)	1 (3.7%)
Placenta previa	0 (0%)	1 (3.7%)
Cesarean section	3 (17.6%)	7 (25.9%)
Labor induction	0 (0%)	2 (7.4%)
Instrumental deliveries	2 (12%)	2 (12%)
Apgar score	9.5 ± 0.8	9.9 ± 0.5
Birth height (cm)	48.6 ± 4.0	49.8 ± 3.1
Birth weight (g)	2763 ± 618*	3155 ± 586
Low birth weight	3 (17.6%)	1 (3.7%)
Fetal and neonatal complications:	4 (23.5%)	4 (14.8%)
Chromosomal abnormalities ^c	0 (0%)	1 (3.7%)
Congenital malformations ^d	1 (5.9%)	0 (0%)
Neonatal jaundice	1 (5.9%)	1 (3.7%)
Neonatal hypoglycemia	0 (0%)	1 (3.7%)
Neonatal hypotonia	1 (5.9%)	0 (0%)
Need for intensive care ^e	1 (5.9%)	1 (3.7%)

Data are shown as counts (n) and (percentages, %) or as means ± SD.

* $P < 0.05$ for the comparison between PCOS and controls.

^aNeed for therapy with intravenous iron.

^bSurgery performed at third trimester without maternal or fetal complications.

^cDown syndrome with abortion in the first trimester.

^dEsophageal atresia.

^eIntensive care due to very low birth weight.

Abbreviation: PCOS, polycystic ovary syndrome.

with primary infertility and PCOS (9, 26). In fact, current recommendations regarding the management of infertility in PCOS do consider bariatric surgery as a possibility (27–29). Our present study showing high fertility rates after bariatric surgery, with few maternal and neonatal complications, may help to inform guideline recommendations.

Even though any direct comparison of our present results with the outcomes of fertility treatments may be questionable because patients were reported to our clinic because of obesity and not because of infertility, systematic reviews and meta-analyses of other modalities used in the treatment of infertility in patients with PCOS reported live birth rates ranging from 18.8% for clomiphene citrate (30) and 23.9% for ovarian drilling (31) to 29% to 30.5% for letrozole (30, 31). And the

reported clinical pregnancy per women varies from 19.4% for in vitro fertilization to 42.9% for in vitro maturation in PCOS women (32).

Hence, our present results might suggest that bariatric surgery in obese women with PCOS could be a useful means for achieving fertility. This is especially important because obese infertile women, although seeking more often medical attention, represent the lowest percentage of women receiving medical or surgical fertility-related services (33). This may be the consequence of the expected higher proportion of adverse pregnancy outcomes in these subset of women (34), but also because moderate to severe obesity has been an exclusion criterion to access several therapies for infertility in the past (35).

When considering the general effects of bariatric surgery in pregnancy, a subanalysis of the Swedish Obese Study including 670 pregnancies reported that bariatric surgery was associated with reduced risks of gestational diabetes and excessive fetal growth, but with shorter gestations, an increased risk of small-for-gestational-age infants, and possibly increased mortality (36). However, a recent meta-analysis including 13 studies indicated that the need for cesarean sections, macrosomia, and assisted vaginal delivery in women already submitted to bariatric surgery was significantly reduced when compared with women affected by obesity (37). The incidence of preterm delivery and gestational diabetes were similar in both groups, but there was an increase in the incidence of pre-eclampsia, small for gestational age, and intrauterine growth retardation after bariatric surgery (37). Therefore, bariatric surgery may have a negative impact on pregnancy and neonatal outcomes and, in this regard, one of the limitations of our study is that we did not include a control group of nonoperated obese women to directly compare pregnancy outcomes.

The type of bariatric surgical technique did not explain the slightly lower birth weight found in newborns from women with PCOS compared with controls. Although the proportion of newborns with low birth weight was similar in both groups, and therefore the clinical significance of this finding might not be relevant, it has been shown that women with PCOS might have an increased incidence of small for gestational age babies (38). Hyperandrogenism in PCOS women has been associated with a higher rate of maternal complications but not with worse neonatal outcomes (39). In our study, women with PCOS normalized their baseline elevated androgens concentrations after bariatric surgery, making unlikely that hyperandrogenism could have been the factor leading to a lower birth weight. A recent study has shown that being small for gestational

age was only predicted by features nonspecific to PCOS (40) so the association of low birth weight with PCOS still needs further research.

Our study, however, was not free from limitations, including: (1) ours is a reference center for women with PCOS, so inclusion bias toward more symptomatic PCOS patients, including those seeking fertility (43% PCOS women vs 32% of controls), might have occurred; (2) such a bias might have been favored by the use of the more severe classic PCOS phenotype, having not performed routinely ovarian ultrasonography; (3) we did not randomize women to the different bariatric surgical techniques, so we cannot exclude the possibility that the choice of surgery might have influenced maternal and neonatal outcomes; (4) we did not include a control group of women with obesity not submitted to bariatric surgery; and (5) we did not assess partners for male factor infertility.

In any case, such limitations may have been compensated by strengths such as: (1) our study was adequately powered; (2) all premenopausal women who underwent bariatric surgery at our center were identified; (3) the preoperative evaluation at our endocrinology clinic warranted the correct phenotype characterization; (4) data on fertility and pregnancy outcomes were collected in a large proportion of patients, including most of those lost to follow-up at our center; (5) we reported not only fertility and pregnancy rates but also maternal and neonatal outcomes; and (6) the proportion of women with PCOS women is in accordance with previous unbiased estimates on the prevalence of PCOS in very obese women (6).

In conclusion, pregnancy and fertility rates in women with PCOS were high after bariatric surgery, particularly in those seeking fertility, showing no differences with nonhyperandrogenic controls. These pregnancies were accompanied by few maternal and neonatal complications. Future larger studies are needed to clarify whether or not bariatric surgery may be safely recommended for infertile obese PCOS women seeking fertility, as suggested by our present results.

Acknowledgments

We thank the nurse staff of the Department of Endocrinology and Nutrition for their help with the anthropometric and blood sampling of the patients.

Financial Support: This work was supported in part by Instituto de Salud Carlos III (grants PI15/01686 and PIE16/00050) and cofinanced by the European Development Regional Fund "A way to achieve Europe" (ERDF). CIBERDEM, CIBEROBN, and IRyCIS are also initiatives of the Instituto de Salud Carlos III.

Additional Information

Correspondence and Reprint Requests: José I Botella-Carretero, MD, PhD, MBA, Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar Km. 9.1, 28034 Madrid, Spain. E-mail: joseignacio.botella@salud.madrid.org.

Disclosure Summary: The authors declare no conflicts of interest.

Data Availability: Restrictions apply to the availability of data generated or analyzed during this study to preserve patient confidentiality or because they were used under license. The corresponding author will, on request, detail the restrictions and any conditions under which access to some data may be provided.

References

- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):270-284.
- Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(7):266-272.
- Brower MA, Hai Y, Jones MR, et al. Bidirectional Mendelian randomization to explore the causal relationships between body mass index and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2019;34(1):127-136.
- Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(12):6364-6369.
- Skubleny D, Switzer NJ, Gill RS, et al. The impact of bariatric surgery on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2016;26(1):169-176.
- Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramirez M, Botella-Carretero JI. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):390-408.
- Kjaer MM, Madsbad S, Hougaard DM, Cohen AS, Nilas L. The impact of gastric bypass surgery on sex hormones and menstrual cycles in premenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(2):160-163.
- Fried M, Yumuk V, Oppert JM, et al.; International Federation for Surgery of Obesity and Metabolic Disorders-European Chapter (IFSO-EC); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of Obesity Obesity Management Task Force (EASO OMTF). Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014;24(1):42-55.
- Butterworth J, Deguara J, Borg CM. Bariatric surgery, polycystic ovary syndrome, and infertility. *J Obes*. 2016;2016:1871594.
- Dilday J, Derickson M, Kuckelman J, et al. Sleeve gastrectomy for obesity in polycystic ovarian syndrome: a pilot study evaluating weight loss and fertility outcomes. *Obes Surg*. 2019;29(1):93-98.
- Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndromes towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FF, Merriam GR, eds. *Polycystic Ovary Syndrome*. Vol 4. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992:377-384.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-47.

13. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al.; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-4245.
14. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3666-3672.
15. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JL, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med.* 2006;166(19):2081-2086.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412-419.
17. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med.* 1991;115(12):956-961.
18. Delgado D, Ampudia-Blasco F, López J, Pino M, Téllez N, Hernandez-Mijares A. Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE): Sociedad Española de Diabetes (SED), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Asociación Española de Pediatría (Sección de Neonatología). Guía asistencial de diabetes mellitus y embarazo. *Av Diabetol.* 2006;22(1):73-87.
19. Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes.* 1991;40(Suppl 2):197-201.
20. Moffett RC, Naughton V. Emerging role of GIP and related gut hormones in fertility and PCOS. *Peptides.* 2020;125:170233.
21. Nilsson-Condori E, Hedenbro JL, Thurin-Kjellberg A, Giwercman A, Friberg B. Impact of diet and bariatric surgery on anti-Müllerian hormone levels. *Hum Reprod.* 2018;33(4):690-693.
22. Chiofalo F, Ciuoli C, Formichi C, et al. Bariatric surgery reduces serum anti-müllerian hormone levels in obese women with and without polycystic ovarian syndrome. *Obes Surg.* 2017;27(7):1750-1754.
23. Eid GM, Cottam DR, Velcu LM, et al. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1(2):77-80.
24. Doblado MA, Lewkowksi BM, Odem RR, Jungheim ES. In vitro fertilization after bariatric surgery. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2812-2814.
25. Jamal M, Gunay Y, Capper A, Eid A, Heitshusen D, Samuel I. Roux-en-Y gastric bypass ameliorates polycystic ovary syndrome and dramatically improves conception rates: a 9-year analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8(4):440-444.
26. Charalampakis V, Tahrani AA, Helmy A, Gupta JK, Singhal R. Polycystic ovary syndrome and endometrial hyperplasia: an overview of the role of bariatric surgery in female fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;207:220-226.
27. Artini PG, Obino MER, Sergiampietri C, et al. PCOS and pregnancy: a review of available therapies to improve the outcome of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2018;13(2):87-98.
28. Legro RS. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: current options. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:152-159.
29. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364-379.
30. Hu S, Yu Q, Wang Y, Wang M, Xia W, Zhu C. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(5):1081-1088.
31. Yu Q, Hu S, Wang Y, Cheng G, Xia W, Zhu C. Letrozole versus laparoscopic ovarian drilling in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol.* 2019;17(1):17.
32. Siristatidis CS, Maheshwari A, Vaidakis D, Bhattacharya S. In vitro maturation in subfertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;11:CD006606.
33. Vahratian A, Smith YR. Should access to fertility-related services be conditional on body mass index? *Hum Reprod.* 2009;24(7):1532-1537.
34. Devlieger R, Benhalima K, Damm P, et al. Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward? a scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;201:203-208.
35. Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, Tarlatzis B, Barri P. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod.* 2010;25(3):578-583.
36. Johansson K, Cnattingius S, Näslund I, et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2015;372(9):814-824.
37. Young B, Drew S, Ibikunle C, Sanni A. Maternal and fetal delivery outcomes in pregnancies following bariatric surgery: a meta-analysis of the literature. *Mini-invasive Surg.* 2018;2:16.
38. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(2):281-292.
39. de Wilde MA, Lamain-de Ruitter M, Veltman-Verhulst SM, et al. Increased rates of complications in singleton pregnancies of women previously diagnosed with polycystic ovary syndrome predominantly in the hyperandrogenic phenotype. *Fertil Steril.* 2017;108(2):333-340.
40. Christ JP, Gunning MN, Meun C, et al. Pre-conception characteristics predict obstetrical and neonatal outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(3):809-818.