

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

Septiembre 2021

Año MMXXI

**IMPACTO DE LA OBESIDAD EN  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**





Revista de Formación  
Continuada. Fundada en 1936  
por el Sr. F. García Sicilia y el  
Dr. F. Luque Beltrán.  
Es propiedad de los  
profesores Bajo Arenas  
y Cruz y Hermida.

**editorial**  
**SELENE**

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

**DIRIGIDA A:**  
Especialistas en Ginecología y Obstetricia

**EDICIÓN PUBLICIDAD**  
91 639 59 65

**INDEXADA EN:**  
IME, EMBASE/Excerpta Medica, Bibliomed,  
Embase Alerts, Sedbase

**SUSCRIPCIONES**  
91 639 59 65

**CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA:**  
Calle Jérez, 21  
28231 Las Rozas  
Madrid

**TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL**

Profesionales	52,75€
Instituciones	81,49€
MIR y estudiantes	41,55€
IVA incluido. Precios validos para España	
Extranjero (sin IVA)	91,39€

**Correl electrónico:**  
[mpazle@tokoginecologiapractica.com](mailto:mpazle@tokoginecologiapractica.com)

**PUBLICACIÓN AUTORIZADA**  
como soporte válido:  
Ref. SVR núm 117-R-CM

**Periodicidad:**  
6 números al año

**ISSNO:** 0040-8867

**Disponible en Internet:**  
[www.tokoginepractica.com](http://www.tokoginepractica.com)

**DEPÓSITO LEGAL:** M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

## DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

## DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

## DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

## EDITORES

Palacios Gil-Antuñano, S  
Mendoza Ladrón de Guevara, N

## SECRETARIOS DE REDACCIÓN

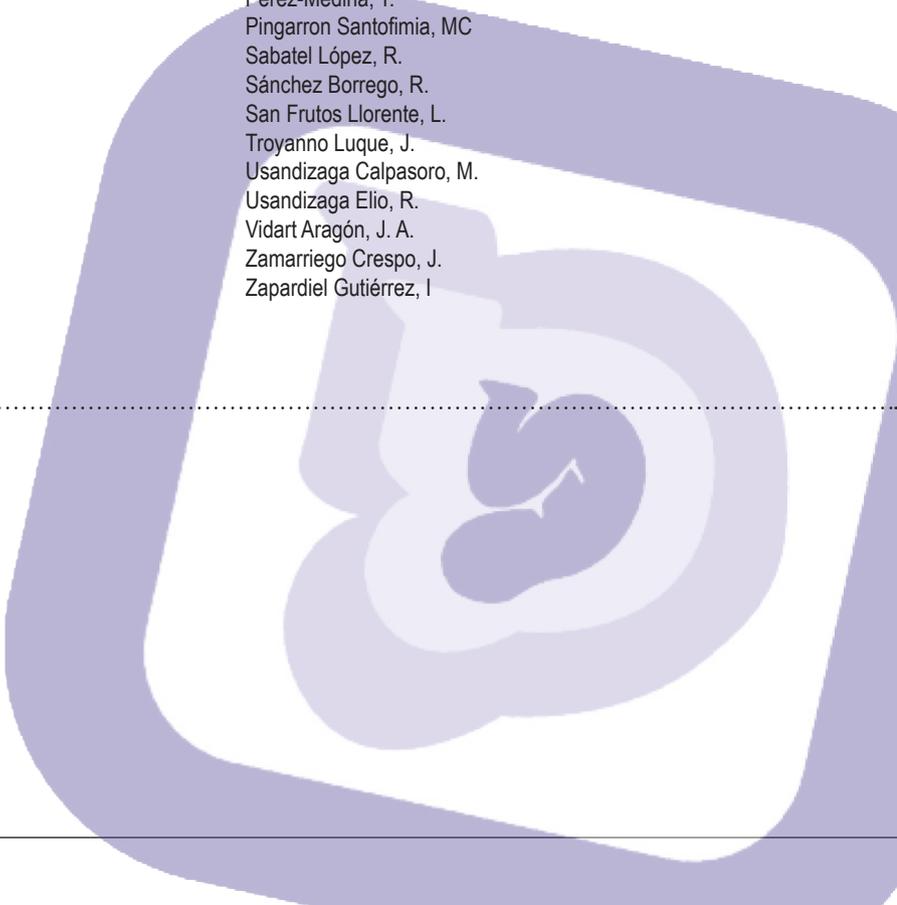
Escribano Tórtola, J.J  
Marcos Fernández, M

---

## COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.  
Álvarez de los Heros, J.I.  
Balagueró Lladó, L.  
Barri Ragué, P. N.  
Barrio Fernández, P. del  
Becerro de Bengoa, C.  
Bonilla Musoles, F.  
Bruna Catalan, I.  
Calleja Abu-Amshah, J.  
Castelo-Branco, C.  
Carrasco Rico, S.  
Comino Delgado, R.  
Cortés Bordoy, J.  
Criado Enciso, F.  
Cristóbal García, I.  
Díaz Recasens, J.  
Ezcurdia Gurpegui, M.  
España Pons, M.  
Ferrer Barriendos, J.  
Florido Navío, J.  
Fuente Pérez, P. de la  
Fuente Ciruela, P. de la  
Fuente Valero, J. de la  
García Hernández, J. A.

González González, A.  
Hernández Aguado, J.J.  
Jurado López, A.R  
Laila Vicens, J. M.  
Lazon Lacruz, R.  
López García, G.  
Manzanera Bueno, G.  
Martínez Pérez, O.  
Martínez-Astorquiza, T.  
Miguel Sesmero, J. R. de  
Montoya Videsa, L.  
Novo Domínguez, A.  
Pérez-Medina, T.  
Pingarron Santofimia, MC  
Sabatel López, R.  
Sánchez Borrego, R.  
San Frutos Llorente, L.  
Troyanno Luque, J.  
Usandizaga Calpasoro, M.  
Usandizaga Elio, R.  
Vidart Aragón, J. A.  
Zamarriego Crespo, J.  
Zapardiel Gutiérrez, I





# SUMARIO

AÑO MMXXI ♦ SEPTIEMBRE 2021

1. Introducción: obesidad en ginecología y obstetricia .....	6
2. Prevalencia de la obesidad en las mujeres .....	7
3. Fisiopatología de la obesidad y comorbilidades .....	8
3.1. Características fisiopatológicas de la obesidad .....	8
3.2. Comorbilidades .....	9
4. Diagnóstico de la obesidad en las mujeres .....	10
4.1. Anamnesis .....	10
4.2. Exploración física .....	10
4.3. Pruebas complementarias .....	10
5. Tratamiento y seguimiento de la obesidad en las mujeres .....	11
5.1. Recomendaciones dietéticas .....	11
5.2. Actividad física .....	11
5.3. Intervenciones conductuales .....	12
5.4. Tratamientos farmacológicos .....	12
5.4.1. Orlistat .....	12
5.4.2. Combinación de bupropión de liberación prolongada y naltrexona .....	13
5.4.3. Liraglutida 3,0 mg .....	13
5.5. Cirugía .....	13
5.6. Tratamientos endoscópicos .....	14
6. Impacto de la obesidad en ginecología y obstetricia .....	14
6.1. Edad reproductiva y embarazo .....	14
6.1.1. Uso de anticonceptivos hormonales .....	14



# SUMARIO

AÑO MMXXI ♦ SEPTIEMBRE 2021

6.1.2. Fertilidad .....	16
6.1.3 Embarazo .....	17
6.1.4. Riesgo de aborto recurrente espontáneo .....	17
6.1.5. Síndrome de ovarios poliquísticos .....	18
6.1.6. Reproducción asistida .....	19
6.2. Trastornos menstruales y Menopausia .....	19
6.2.1. Trastornos menstruales .....	19
6.2.2. Menopausia .....	20
6.3. Incontinencia urinaria y fecal .....	21
6.4. Cáncer de mama .....	21
6.5. Cirugía .....	22
6.5.1. Antes de la operación .....	22
6.5.2. Durante la operación .....	23
6.5.3. Después de la operación .....	23
7. Posicionamiento de las sociedades científicas sobre la obesidad en la mujer .....	24
7.1. Sociedad Española de Obesidad (SEEDO) y de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) .....	24
7.2. Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) .....	24
7.3. Sociedades Española y Portuguesa para el Estudio de la Obesidad (SEEDO-SPEO) y Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) .....	25
8. Conclusiones .....	25
Bibliografía .....	25

## Artículo Original

### Impacto de la obesidad en ginecología y obstetricia

#### Impact of obesity in gynecology and obstetrics

**Santiago Palacios Gil-Antuñano (1), Manuel Albi González (2), Carlos Blanco-Soler (3), Maria Jesus Cancelo Hidalgo (4), Marcos Ferrando Serrano (5), Fernando Losa Dominguez (6), Manuel Marcos Fernandez (7), Nicolas Mendoza Ladron de Guevara (8)**

1 Director del Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer . Madrid

2 Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospitales públicos de Madrid. Grupo Quironsalud

3 Jefe de Servicio Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospiten Roca Las Palmas

4 Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Guadalajara. Profesor Titular Universidad de Alcalá

5 Clínica IVI Bilbao. IVIRMA. Leio

6 Obstetra-ginecólogo clínica Sagrada Familia de Barcelona

7 Coordinador Ginecología HM Hospitales

8 Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Granada

#### RESUMEN

La obesidad es un problema de salud mundial que incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes. En mujeres constituye un factor de riesgo para determinados trastornos ginecológicos, como los menstruales, la infertilidad, el prolapso y la incontinencia urinaria, así como de cáncer de endometrio y mama. Aunque la mayoría de estas mujeres están motivadas para perder peso, muchas no reconocen la necesidad de hacerlo hasta que su calidad de vida se ve afectada. Por ello, es necesario mejorar el conocimiento de la base biológica y el manejo clínico de la obesidad tanto por parte de los pacientes como del personal sanitario. En este artículo se hará una revisión de los aspectos más importantes

relacionados con el sobrepeso y la obesidad en mujeres, y de cómo impacta el exceso de peso en algunos aspectos más importantes de la ginecología y la obstetricia, como la menopausia, la fertilidad o el embarazo.

**Palabras clave:** obesidad; sobrepeso; fertilidad; embarazo; menopausia; cáncer de mama.

#### 1. INTRODUCCIÓN: OBESIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

La obesidad es un problema de salud mundial que incrementa la morbilidad y mortalidad de los pacientes (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el sobrepeso como un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 25 kg/m<sup>2</sup> y la obesidad como un IMC igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup>. La obesidad puede clasificarse en obesidad de clase I (IMC 30 a < 35 kg/m<sup>2</sup>), de clase II (IMC 35 a < 40 kg/m<sup>2</sup>) y de clase III (IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup>). También se considera signo de obesidad un perímetro abdominal mayor o igual a 102 cm en hombres y mayor o igual a 88 cm en mujeres (2). Entre las principales causas de la obesidad está el incremento del consumo de alimentos hipercalóricos y una menor actividad física. De hecho, como consecuencia de las modificaciones tanto

#### CORRESPONDENCIA:

##### Santiago Palacios

Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer  
Calle de Antonio Acuña, 9 – 28009 Madrid (España)  
+34 915 78 05 17  
ipalacios@institutopalacios.com

cuantitativas como cualitativas que se han producido en los últimos años en la alimentación, relacionadas con cambios económicos, sociales, demográficos y con factores de salud, las dietas tradicionales han sido reemplazadas por otras con una mayor densidad energética, con un mayor consumo de grasa animal, más cantidad de azúcar en los alimentos y una disminución del consumo de carbohidratos complejos y de fibra. Estos cambios alimentarios, unidos a una reducción de la actividad física en el trabajo y durante el tiempo de ocio, han propiciado que la incidencia de la obesidad se haya incrementado de forma significativa (3).

La obesidad está asociada a varios trastornos, como la diabetes mellitus, hipertensión, hipercolesterolemia, enfermedad cardíaca, apnea obstructiva del sueño, asma y artritis, que contribuyen a incrementar la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Además, en mujeres constituye un factor de riesgo al incrementar el riesgo de determinados trastornos ginecológicos, como los menstruales, la infertilidad, el prolapso y la incontinencia urinaria. Además, las mujeres con obesidad también presentan un riesgo mayor de cáncer de endometrio y de mama. Las mujeres con un peso de 9-22 kg por encima de lo normal tienen el triple de riesgo de desarrollar cáncer de endometrio. Este riesgo aumenta 9 veces si el peso sobrepasa los 22 kg por encima de lo normal (4).

Aunque de forma general las personas con obesidad están motivadas para perder peso, es posible que estas no reconozcan la necesidad de hacerlo hasta que éste tenga un impacto en su salud, lo que apoya aún más la necesidad de que los médicos planteen el tema del peso antes de que se produzcan las complicaciones relacionadas con la obesidad, para lo que es necesario que tanto médicos como pacientes entiendan las bases biológicas y el manejo clínico de la obesidad (5).

A partir de la evidencia científica más reciente, y de las recomendaciones ofrecidas por las diferentes sociedades médicas, este artículo hace una revisión de los aspectos más importantes relacionados con el sobrepeso y la obesidad en mujeres, y de cómo impacta el exceso de peso en algunos aspectos más importantes de la ginecología y la obstetricia, como la menopausia, la fertilidad o el embarazo.

## 2. PREVALENCIA DE LA OBESIDAD EN LAS MUJERES

Se estima que la incidencia de la obesidad se ha duplicado en los últimos 5 años. A nivel mundial, el 35% de los adultos mayores de 20 años presentan sobrepeso y el 11% tienen obesidad (6). Según un estudio llevado a cabo entre 2014 y 2015, la prevalencia del sobrepeso estimada en la población adulta española entre 25 y 64 años es del 39,3%, más elevada en varones (46,5%) que en mujeres (32,1%).

La prevalencia global de la obesidad es del 21,6%, también más elevada en varones (22,8%) que en mujeres (20,5%). La prevalencia de la obesidad abdominal se estima en el 33,4%, pero en este caso es mayor en mujeres (43,3%) que en varones (23,3%). El sobrepeso y la obesidad general y abdominal se incrementan con la edad, tanto en varones como en mujeres (4).

La prevalencia de la obesidad en la población adulta en España es inferior a la estimada en Estados Unidos, país en el que la prevalencia de la obesidad en la población mayor de 20 años (2011-2012) alcanza el 35,1% (7). Las tasas de prevalencia de obesidad más elevadas entre la población adulta se estiman en países de Oriente Medio. En países como Arabia Saudí, la prevalencia de la obesidad entre las mujeres de 25-64 años alcanza el 50,4% y el 31,5% entre los varones (2005) (8). En México, la prevalencia de la obesidad en mujeres de 20 y más años se estima en el 37,5% y el 26,5% entre los varones (2012) (9). En Alemania (2008-2013), la estimación de prevalencia de la obesidad es del 23,2% en mujeres y del 23,2% en varones de 18 a 79 años (10).

Respecto al sobrepeso y la obesidad en mujeres embarazadas, la prevalencia de la obesidad en mujeres estadounidenses en edad fértil (18-49) se ha incrementado desde un 7,4% en 1976 a un 27,5% en 2014, y el sobrepeso ha aumentado desde un 22,8% en 1976 a un 53,5% en 2014 (11). En un estudio llevado a cabo en más de 10 millones de mujeres estadounidenses entre 2012 y 2014, se observó una tasa de obesidad previa al embarazo de entre 32-60% en grupos de mujeres hawaianas, puertorriqueñas, mejicanas o negras no hispanicas (12). Por el contrario, la tasa de obesidad es menor en mujeres chinas o vietnamitas era inferior al 5%. Estas tasas elevadas se correlacionan con el elevado riesgo de algunas de las comorbilidades del embarazo presentes en estos grupos étnicos, como hipertensión, diabetes, preeclampsia, nacimientos prematuros o mortalidad infantil (12). El estatus migratorio también influía en la prevalencia de la obesidad. Las mujeres inmigrantes de cada grupo racial/étnico presentaban unas tasas de obesidad antes del embarazo más bajas que las nacidas en Estados Unidos (12). Estos resultados ponen de relieve la importancia de estratificar los análisis de obesidad según la condición migratoria y sugieren intervenciones específicas para cada grupo étnico y culturalmente apropiadas para prevenir la obesidad en las mujeres en edad reproductiva y mejorar los resultados de salud.

Se ha observado que la prevalencia del sobrepeso y/u obesidad en mujeres brasileñas embarazadas era del 24,5%, posiblemente debido a un estado nutricional inadecuado antes y durante el embarazo, lo que se asocia a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal.

Esto sugiere la necesidad de un seguimiento nutricional de estas mujeres embarazadas (13).

### 3 FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD Y COMORBILIDADES

#### 3.1 Características fisiopatológicas de la obesidad

La obesidad consiste básicamente en una acumulación de grasa en el cuerpo. Su origen puede ser genético o ambiental (nutrición, actividad física y flora intestinal) y básicamente se debe a un desequilibrio entre el gasto y el aporte de energía (14). La regulación del gasto energético y de la ingesta es controlada por el sistema nervioso, el sistema digestivo con órganos como el hígado y el páncreas, y los adipocitos.

depositarse en el tejido adiposo se acumulan de forma ectópica en otros órganos produciendo lipotoxicidad. Así, se acumulan formas reactivas de ácidos grasos en el músculo, hígado, corazón y células beta pancreáticas, produciendo resistencia a la insulina, hígado graso, cardiotoxicidad y disminución de la secreción de insulina respectivamente (figura 1).

Además de una función de almacenamiento, el tejido adiposo es una glándula endocrina que produce numerosas citocinas y adipocinas. La leptina y la adiponectina son adipocinas que tienen efectos opuestos. La leptina es proinflamatoria, mitogénica, antiapoptótica, inmunosupresora y proangiogénica, y su concentración es proporcional a la cantidad de grasa corporal, por lo que se incrementa en la obesidad (15). Por el contrario, la adiponectina tiene efectos antiinflamatorios, antiproliferativos y proapoptóticos, pero sus niveles

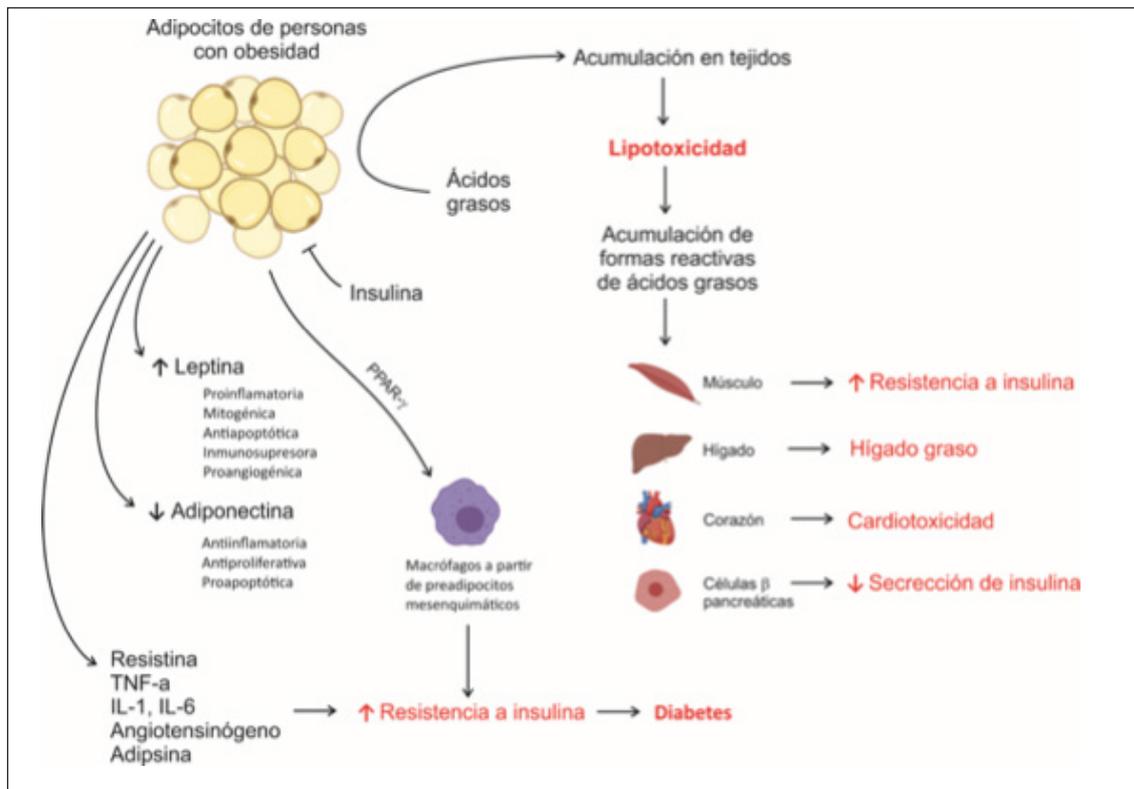


Figura 1. Fisiopatología de la obesidad

Los adipocitos de las personas con obesidad son de mayor tamaño que en aquellos con peso normal. Además, se caracterizan por ser resistentes a la acción de la insulina, que en condiciones normales activa las enzimas encargadas de facilitar el almacenamiento de lípidos en estas células mediante el proceso de saponificación. En estas condiciones, los ácidos grasos que no pueden

circulantes están inversamente relacionados con la cantidad de grasa corporal. Al contrario que la leptina, la adiponectina solo es producida por adipocitos maduros, que solo representan el 20% del total de adipocitos en personas con obesidad (15). Otras citocinas producidas por el tejido adiposo son la resistina, factor de necrosis

tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-1, IL-6, angiotensinógeno, factores del complemento relacionados con la respuesta inmunitaria como el factor D (adipsina), y productos protrombóticos como el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) (16). En el paciente con obesidad, el tejido adiposo produce grandes cantidades de TNF- $\alpha$  y resistina que aumentan la resistencia a la insulina. Además, en los pacientes con obesidad también están incrementados los niveles de los factores protrombóticos como el PAI-1. Todos estos factores, y mucho más, intervienen en la homeostasis de los lípidos, sensibilidad a la insulina, control de la presión arterial y la coagulación, contribuyendo probablemente a las patologías relacionadas con la obesidad.

El tejido adiposo de los pacientes con obesidad también se caracteriza por un mayor número de macrófagos infiltrantes. Estos macrófagos se forman a partir de preadipocitos mesenquimatosos mediante un proceso en el que participan una serie de factores de crecimiento específicos, como el receptor gamma activado por el proliferador de los peroxisomas (PPAR- $\gamma$ ) (figura 1). Los macrófagos del tejido adiposo y de órganos periféricos contribuyen a la resistencia insulínica al promover un estado de respuesta inflamatoria que causa daño vascular, que es la primera manifestación de la lesión aterosclerótica, que cada vez es más frecuente que se inicie en la infancia (17). En todo este proceso inflamatorio también juega un papel importante la leptina, ya que tiene múltiples acciones, entre ellas el aumento de la actividad simpática que potencia la trombosis y aumenta la presión arterial y la frecuencia cardíaca (18). Así mismo, a la obesidad se la considera un estado proinflamatorio. Los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) se asocian a un aumento del riesgo de infarto de miocardio, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica (18).

Además de los debidos a la disfunción endotelial, en la obesidad hay cambios en el sistema de coagulación y fibrinolítico (18). En pacientes con obesidad hay niveles mayores de fibrinógeno, factor VII y VIII de la coagulación, factor de von Willebrand y PAI-1, así como aumento de la adhesividad plaquetaria. Este proceso acelera los procesos trombóticos y acelera el proceso aterogénico.

Todas estas alteraciones fisiológicas tienen una serie de consecuencias patológicas. La primera de ellas es la resistencia a la insulina y el aumento del riesgo de diabetes mellitus tipo 2. También se produce dislipemia y dislipoproteinemia, con una elevación pre y postprandial de triglicéridos y ácidos grasos, disminución de colesterol HDL y elevación de colesterol LDL, lo que conlleva un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. También aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares (hipertensión arterial, cardiopatía coronaria, insuficiencia

cardiaca congestiva y tromboembolismo venoso), enfermedades pulmonares, enfermedades hepatobiliares (hepatopatía grasa no alcohólica), cáncer, enfermedades óseas, articulares y cutáneas, y trastornos de la reproducción.

### 3.2 Comorbilidades

Uno de los principales efectos de la obesidad o el aumento de grasa en el cuerpo es la alteración de los procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción), ya que la cantidad de agua corporal es menor, hay más tejido adiposo, hay un aumento de volumen sanguíneo y el flujo sanguíneo renal está alterado (19). Todo ello influye en el metabolismo de los fármacos, lo que afecta a su eficacia y seguridad. Así mismo, la alteración de las propiedades farmacocinéticas del organismo afecta de forma importante a la anestesia, lo que podría ser un factor limitante en la duración total de las intervenciones quirúrgicas.

Una de las comorbilidades más importantes en los pacientes con obesidad son las enfermedades cardiovasculares, que son la principal causa de morbilidad y mortalidad en ellos. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, hipertensión e insuficiencia cardíaca. Según una encuesta de salud llevada a cabo en Escocia, la prevalencia de enfermedades cardiovasculares era del 37% en adultos con un IMC > 30, frente al 10% de aquellos con un IMC < 25 (20). De todas las afecciones cardiovasculares, la más frecuente es la hipertensión. El 60% de los pacientes con obesidad tienen hipertensión de leve a moderada y el 5-10% tienen hipertensión grave (21). También son frecuentes las arritmias cardíacas, las cuales pueden estar causadas por factores como hipoxia, alteraciones electrolíticas, hipertrofia miocárdica e infiltración grasa (19, 22, 23). Los pacientes con obesidad también pueden presentar miocardiopatía. En ellos se ha descrito un aumento del 20-55% en el diámetro cardíaco, el tamaño del ventrículo y el peso cardíaco en comparación con los pacientes con peso normal (24, 25).

Respecto a la afectación del aparato respiratorio, la obesidad se asocia a una disminución de la capacidad residual funcional (CRF), del volumen de reserva espiratorio y de la capacidad pulmonar total (26, 27). Esto se debe a la reducción de la distensibilidad de la pared torácica por el exceso de peso corporal alrededor de las costillas y bajo el diafragma. El consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono son mayores en los pacientes con obesidad debido a que presentan una mayor actividad metabólica y cantidad de tejido adiposo. Además, la CRF se reduce en los pacientes con obesidad cuando se encuentran en posición supina, con una tolerancia

reducida a la posición de Trendelenburg para la cirugía laparoscópica. La CRF se ve aún más comprometida por la anestesia hasta niveles inferiores a la capacidad de cierre, lo que provoca el cierre de las vías respiratorias y la hipoxemia (26, 28).

Finalmente, otra de las comorbilidades a las que tienen que hacer frente las personas con obesidad es a un mayor riesgo de aspiración de ácido gástrico durante la cirugía debido al gran volumen gástrico, la mayor predisposición al reflujo, el menor pH gástrico y el retraso en el vaciado gástrico (29).

#### **4. DIAGNÓSTICO DE LA OBESIDAD EN LAS MUJERES**

El diagnóstico de la obesidad puede resultar muy complejo debido a la dificultad de la cuantificación de la masa grasa. Por este motivo, en la práctica clínica se utilizan medidas antropométricas como la circunferencia abdominal y el IMC, que tiene una elevada correlación con el porcentaje de grasa corporal (30).

El IMC debe calcularse en cualquier visita médica. Según la OMS, se considera que un IMC es normal cuando está entre 18,5 kg/m<sup>2</sup> y 24,9 kg/m<sup>2</sup> (2). Las principales limitaciones del IMC es que no informa de la distribución de la grasa corporal, no diferencia entre masa libre de grasa y masa grasa. Tiende a sobreestimar la grasa corporal en sujetos con mucha masa muscular y la infraestima en aquellos con pérdida de masa muscular (31). Además, es un mal indicador pronóstico de las complicaciones de la obesidad en sujetos de baja estatura o edad avanzada, y su exactitud diagnóstica varía según la raza y la etnia (32).

Por otro lado, la circunferencia abdominal permite estimar la obesidad visceral y el riesgo cardiometabólico. Según los criterios de National Institutes of Health (NIH), una circunferencia abdominal  $\geq 102$  cm en hombre y  $\geq 88$  cm en mujeres diagnóstica obesidad abdominal (33). Esta medida añade información adicional al IMC sobre la predicción de la morbilidad y la mortalidad.

Una vez realizadas estas dos mediciones, se procedería a llevar a cabo una anamnesis completa, una exploración física y a realizar las pruebas complementarias que fueran necesarias, entre ellas la impedancia que si distingue entre masa magra y masa grasa.

##### **4.1 Anamnesis**

Para comprobar la situación actual de la paciente se ha de consultar su historia clínica. En ella se podrá conocer la evolución del peso corporal, viendo cuál es su peso actual y cuáles son los máximos y mínimos alcanzados.

En el caso de que la historia clínica no tuviera los datos del peso, se debería preguntar a la paciente si los conoce (34).

Algunos de los detalles más importantes a los que hay que prestar atención en la historia clínica son los antecedentes psicopatológicos, como la ansiedad y la depresión, o incluso si la paciente ha tenido trastornos alimentarios. También es importante comprobar si la paciente ha tenido antecedentes familiares de sobrepeso u obesidad (34).

Durante la anamnesis se debería preguntar por el consumo de fármacos, de alcohol, qué dieta sigue y su valor calórico, y qué actividad física realiza habitualmente. También sería interesante conocer si la paciente fuma o ha fumado, ya que su cese se ha asociado a un aumento de peso. Otros detalles que podrían ayudar en el diagnóstico es conocer algunos de los factores que podrían condicionar la ganancia de peso, como un cambio de trabajo, un trabajo por turnos, cambio de país, embarazo, menopausia, estrés y alteración del sueño (34, 35).

Una vez comprobados sus antecedentes y la historia familiar han de evaluarse todas aquellas comorbilidades relacionadas con la obesidad, como la hipertensión, dislipemia, diabetes, síndrome de apnea-hipoapnea del sueño, problemas óseos, hígado graso o incontinencia urinaria (34).

La historia clínica también permitiría comprobar si la obesidad es debida a una causa secundaria, como la obesidad monogénica, el síndrome de Cushing, la acromegalia y la obesidad sindrómica (35).

##### **4.2 Exploración física**

Durante la exploración física se han de anotar tanto los parámetros antropométricos básicos (peso, talla, circunferencia abdominal) como todos aquellos detalles que revelen una obesidad secundaria, como la presencia de estrías rojo vinosas debidas al hipercortisolismo, acantosis nigricans por resistencia a la insulina, papilomatosis por una acromegalia, debilidad muscular proximal debida a hipercortisolismo o hipotiroidismo, acné e hirsutismo por el síndrome de ovarios poliquísticos, y edemas en extremidades inferiores causados por una insuficiencia cardiaca o venosa (34, 35).

##### **4.3 Pruebas complementarias**

Justo a las pruebas de exploración física también se ha de realizar una determinación analítica de los niveles de glucosa plasmática en ayunas, hemoglobina glucosilada, triglicéridos, colesterol total, colesterol

HDL, colesterol LDL, ácido úrico, proteínas totales y albúmina. Así mismo, se debería evaluar la función del tiroides (tirotrópica [TSH] y tiroxina [T4] libre), del riñón (creatinina, filtrado glomerular, microalbuminuria) y del hígado (transaminasas). Es importante tener en cuenta que la determinación de enzimas hepáticas no es un marcador suficientemente sensible para el diagnóstico de la obesidad, ya que los pacientes con obesidad abdominal pueden tener enfermedad de hígado graso sin alteración de las pruebas de función hepática. En estos casos se recomienda emplear escalas como el índice de hígado graso (FLI, Fatty Liver Index), el índice de fibrosis (NAFLD-fibrosis score, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score) o el FIB-4 score (36). El estudio del metabolismo fosfocálcico puede ayudar si hay sospecha de que pueda estar alterado (calcio, fosfato, vitamina D, hormona paratiroidea [PTH]). Para comprobar si hay anemia se solicitaría un hemograma completo (34).

Uno de los parámetros más importantes son los niveles de insulina, que servirían para calcular una posible resistencia a la misma. Para determinar las posibles causas secundarias de la obesidad se podría hacer un estudio de hipercortisolismo endógeno, acromegalia (factor de crecimiento insulinoide 1 [IGF-1], hormona del crecimiento) o síndrome de ovarios poliquísticos (testosterona, androstendiona, dehidroepiandrosterona) (34).

También es muy importante realizar un estudio de la composición corporal para medir el porcentaje de masa magra y grasa. Para hacer este estudio se pueden emplear los analizadores de impedancia bioeléctrica, la pletismografía de desplazamiento de aire/agua, la absorciometría dual de energía de rayos X (DEXA), imagen de resonancia magnética nuclear y la tomografía axial computarizada (35, 37). Se considera que el porcentaje normal de masa grasa oscila entre el 12-20% en los hombres y el 20-30% en las mujeres, y se define la obesidad cuando es superior al 25% en varones y 35% en mujeres (38).

Otras pruebas complementarias son el electrocardiograma, la medida de presión arterial, espirometría forzada si la paciente tiene signos de hipoventilación o insuficiencia respiratoria, o incluso si puede presentar el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño o hipersomnia diurna. Mediante un estudio radiológico y funcional de los huesos se podría comprobar la afectación osteoarticular. La ecocardiografía se realizaría en aquellas pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca o valvulopatía, hipertensión de larga evolución y síndrome de apnea-hipoapnea del sueño. La ecografía hepática se haría a pacientes con sospecha de esteatohepatitis no alcohólica o litiasis biliar. La ecografía ginecológica

sería útil en caso de sospecha del síndrome de ovarios poliquísticos. La endoscopia digestiva se haría ante la sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Finalmente, un estudio urológico comprobaría la existencia de incontinencia urinaria (34).

## 5. TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO DE LA OBESIDAD EN LAS MUJERES

### 5.1 Recomendaciones dietéticas

Una de las principales recomendaciones para disminuir de peso es el cambio de la dieta siguiendo un patrón alimenticio saludable. El principal componente de cualquier intervención dietética es reducir la ingesta calórica. Aun así, antes de iniciar esta intervención han de conocerse los hábitos dietéticos del paciente, adaptándola a cada uno de ellos. Una reducción energética en la dieta de entre 500 y 1000 kCal diarias puede producir una pérdida de peso de entre 0,5 y 1 kg a la semana, equivalente a más de un 5% de pérdida ponderal en un periodo promedio de 6 meses (39). Así mismo, también resulta efectivo la reducción del tamaño de las raciones consumidas (40, 41). Aun con todo ello, se debe promover la dieta mediterránea hipocalórica por su asociación a una reducción en el riesgo de enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes de tipo 2 y enfermedades degenerativas. Esta dieta se basa en una ingesta baja de ácidos grasos saturados, ácidos grasos trans y azúcares, pero un consumo alto de fibra y ácidos grasos monoinsaturados (42-45).

### 5.2 Actividad física

Teniendo en cuenta que el sedentarismo es uno de los principales factores que influyen en el aumento de peso y la obesidad, debe fomentarse el incremento de actividades cotidianas y de ocio que aumenten el gasto calórico, como caminar o subir tramos de escaleras. La práctica de actividad física de forma aislada ha mostrado tener un efecto modesto en la pérdida de peso. Sin embargo, cuando se asocia a una dieta hipocalórica los resultados muestran una mayor pérdida de grasa y una menor pérdida de masa magra (46). Se recomienda prescribir ejercicio físico aeróbico (caminar, trotar, bailar o pedalear) a adultos con sobrepeso u obesidad con una intensidad moderada (47). Por otro lado, los ejercicios de fuerza promueven la pérdida de grasa, pero mantienen la masa magra, por lo que se recomienda realizar ejercicios que engloben los grandes grupos musculares (48). En cualquier caso, la prescripción de ejercicio físico debe ser individualizada, incluyendo actividades que se encuentren dentro de las capacidades y preferencias del paciente.

### 5.3 Intervenciones conductuales

Para aumentar la efectividad de las intervenciones en la pérdida de peso, además de promover una dieta saludable y una actividad física programada, también es necesario planificar intervenciones conductuales (49). Entre las principales intervenciones conductuales cabe destacar el autocontrol del peso, de la ingesta de alimentos y de la actividad física; establecimiento de metas; educación relacionada con la obesidad, la nutrición y la actividad física; reuniones presenciales y grupales; control de estímulos; reducción del estrés; terapia cognitiva conductual; entrevista motivacional; asesoramiento psicológico; y movilización de estructuras de apoyo social. La intervención conductual debe ser ejecutada por un equipo multidisciplinar que además del endocrinólogo incluya dietistas-nutricionistas, personal de enfermería, educadores, especialistas en actividad física y psicólogos clínicos (50).

### 5.4 Tratamientos farmacológicos

El tratamiento farmacológico está indicado en aquellos sujetos con sobrepeso ( $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ ) que tienen comorbilidades asociadas con la obesidad y en aquellos sujetos con obesidad ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) en los que no se ha conseguido una pérdida de peso mayor del 5% al cabo de 6 meses de un programa estructurado de cambios en el estilo de vida. El tratamiento farmacológico debe emplearse en combinación con cambios en el estilo de vida, pero nunca solos (50-52).

En aquellos casos en los que no haya complicaciones, o estas sean leves, el tratamiento farmacológico solo está indicado cuando las intervenciones de cambio del estilo de vida han fracasado o se constata una recuperación ponderal tras haber perdido peso con las medidas dietéticas (50-52). Cuando existen complicaciones graves, el tratamiento puede administrarse antes de obtener los resultados del cambio del estilo de vida. En el caso de alcanzar una pérdida de peso de más del 5% en sujetos no diabéticos o de más del 3% en pacientes con diabetes tras 3 meses de tratamiento, este debe interrumpirse. En ningún caso deben emplearse estos tratamientos farmacológicos durante la gestación y la lactancia (52).

Existen varios fármacos disponibles, pero su elección debe tener en cuenta las características del paciente, qué complicaciones presenta, su eficacia en diferentes situaciones, sus efectos secundarios y las interacciones con otros tratamientos farmacológicos. Para que un tratamiento farmacológico sea considerado eficaz debe producir una pérdida de peso superior al placebo igual o mayor del 5% y/o que el 35% de los sujetos hayan perdido el 5% o más de peso tras un año de tratamiento

(53).

Las principales alternativas farmacológicas son orlistat, la combinación de bupropión de liberación prolongada y naltrexona, y liraglutida 3,0 mg.

#### 5.4.1 Orlistat

Orlistat es un inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática que permite reducir la absorción de los triglicéridos procedentes de la dieta hasta en un 30% (54, 55). Su pauta de administración es de 60 o 120 mg tres veces al día durante o hasta 1 hora después del desayuno, comida y cena. Sin embargo, puede obviarse alguna toma si la ingesta ha tenido poco contenido en grasa (34, 55).

El primer estudio aleatorizado reveló que la dosis de 120 mg era capaz de producir una pérdida de peso respecto del placebo de un 4,1% durante un año (56). Según un metanálisis de 31 estudios, la administración de una dosis de 120 mg tres veces al día produce una pérdida de peso 2,9 kg superior al placebo, contribuyen a reducir las complicaciones metabólicas de la obesidad (57). En un estudio realizado en pacientes con obesidad y prediabetes y con una dosis de 120 mg durante 4 años, además de observarse una disminución significativa del peso de los pacientes respecto del placebo (5,8 vs. 3,0 kg), se describió una disminución estadísticamente significativa del 37% de la progresión a una diabetes mellitus de tipo 2 (58).

La eficacia de la dosis de 60 mg es similar a la observada con 120 mg. La administración de 60 o 120 mg de orlistat tres veces al día durante un año a pacientes con obesidad resultó en una reducción de peso de 7,1% y 7,9% respectivamente en comparación con el placebo. Además, esta eficacia se mantuvo durante un segundo año (59). En otra revisión de estudios, y en comparación con el placebo, orlistat demostró conseguir una pérdida ponderal de peso de entre 2,5 kg (a una dosis de 60 mg cada 8 h) y 3,4 kg (a una dosis de 120 mg cada 8 h) (54).

Los principales efectos secundarios de este tratamiento están relacionados con la eliminación de la materia grasa por las heces. Ello hace que los pacientes que lo toman tengan más deposiciones, con esteatorrea, meteorismo, urgencia fecal y dolor abdominal. Por este motivo, orlistat está contraindicado en pacientes con problemas intestinales como la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Por su acción sobre la ingesta de grasas, disminuye la absorción de vitaminas liposolubles. Puede interactuar con otros fármacos reduciendo su acción, como la ciclosporina, levotiroxina y los anticonvulsivantes, o potenciando la acción de otros como la warfarina (54, 55).

#### 5.4.2 Combinación de bupropión de liberación prolongada y naltrexona

El bupropión es un antidepresivo inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina y la naltrexona un antagonista opioide. Habitualmente son empleados en la deshabituación tabáquica y como antidepresivos. Cuando se combinan, actúan sobre el sistema hipotalámico de la melanocortina y otras áreas de recompensa del cerebro (núcleo accumbens) disminuyendo la sensación de placer que produce la ingesta de alimentos y favoreciendo la saciedad (60). Se administra a una dosis de 360 mg de bupropión y 32 mg de naltrexona al día (61-63).

La eficacia de esta combinación ha sido evaluada en varios estudios. Esta combinación es capaz de proporcionar una pérdida ponderal de peso de entre 5,0% y 6,4%, en comparación con un 1,2% a 1,8% que se da solo en los que recibieron el placebo (64, 65). Además, cuando este tratamiento se combina con una estrategia intensiva de cambio de estilo de vida, la reducción de peso aumenta hasta en un 9,2% (66). También es reseñable destacar que entre el 33-46% de los pacientes pierden más del 5% del peso inicial, frente al 17% de los que solo reciben el placebo, aunque la tasa de abandonos del tratamiento es de un 49,1% (67).

Los principales efectos secundarios asociados a este tratamiento son de tipo gastrointestinal (náuseas, vómitos, estreñimiento) o neurológico (sequedad de boca, cefalea, mareos, insomnio). Además, puede producir un aumento de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial. Aunque no son frecuentes, puede propiciar algunos acontecimientos adversos graves relacionados con la depresión y el desarrollo de una fase maniaca. Por estos motivos, se desaconseja su uso en pacientes con hipertensión arterial no controlada, insuficiencia hepática o renal, con trastorno bipolar, con antecedentes de trastorno de conducta alimentaria, convulsiones o con neoplasia del sistema nervioso central (61-63).

#### 5.4.3 Liraglutida 3,0 mg

Liraglutida es un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Cuando este receptor se activa, disminuye el apetito, reduce la ingesta de energía y retrasa el vaciamiento gástrico (68). Parece ser que la liraglutida ejerce un efecto anorexigénico a nivel del hipotálamo actuando sobre la vía de las melanocortinas e inhibiendo las neuronas orexigénicas (68). Se administra de forma subcutánea a una dosis inicial de 0,6 mg al día que se va incrementando en intervalos de 0,6 mg de, al menos, una semana hasta alcanzar una dosis máxima de 3,0 mg; así se consigue una mejor tolerancia gastrointestinal (69). Puede administrarse en cualquier momento del día, independientemente de las comidas. Además del control

de peso, también es utilizado habitualmente en la diabetes mellitus tipo 2, pero en este caso a una dosis máxima de 1,8 mg al día (68).

La eficacia máxima de la liraglutida se alcanza a la dosis de 3 mg al día, proporcionando una pérdida de peso de 9,2% en comparación con un 3,1% que se produce en los que reciben placebo o un 3,6% de los que reciben orlistat. Además, su eficacia se prolonga hasta los 2 años de seguimiento (70). En un estudio pivotal se objetivó una pérdida de peso del 8% tras 56 semanas de tratamiento con 3 mg de liraglutida (2,6% en los que recibieron el placebo) administrada tanto a pacientes con o sin prediabetes. De hecho, el 63% de los pacientes pierde más del 5% del peso inicial, con una tasa de abandonos del 24,3%. Además de la pérdida de peso, también proporciona beneficios cardiometabólicos. Estos beneficios se mantuvieron hasta los 3 años de seguimiento (67, 71, 72). Además, en este grupo de pacientes, liraglutida ha demostrado reducir en 8 veces la posibilidad de que los pacientes con prediabetes evolucionaran a diabetes (71). Un detalle importante de la eficacia de liraglutida, es que el 77,3% de los pacientes tratados responden de forma temprana, consiguiendo pérdidas de peso de más del 5% a las 16 semanas y de 10,8% a las 56 semanas de tratamiento (73). Cuando el tratamiento con liraglutida 3,0 mg se combina con un programa intensivo de cambio de estilo de vida, se puede incrementar la pérdida de peso hasta un 11,8% (74).

Sus principales efectos secundarios son las náuseas y los vómitos que, en la mayoría de los casos son leves a moderados y rara vez conducen a la suspensión del tratamiento (69). Otros acontecimientos adversos a destacar son la diarrea, el estreñimiento y la cefalea. Al no haber datos suficientes, su uso no está recomendado en sujetos con una historia previa de carcinoma medular de tiroides o neoplasia endocrina múltiple, en embarazadas y lactantes, en pacientes menores de 12 años y mayores de 75 años y en pacientes con enfermedad renal o hepática grave. Sin embargo, sí puede emplearse con seguridad en pacientes con un filtrado glomerular estimado de 30 ml/min o mayor. Debe administrarse con precaución en aquellos con antecedentes de coleditiasis, gastroparesia o enfermedad inflamatoria intestinal (69).

### 5.5 Cirugía

En comparación con un tratamiento médico convencional y las intervenciones sobre el estilo de vida, la cirugía bariátrica consigue una mayor pérdida de peso y de forma mantenida en el tiempo, lo que la convierte en la estrategia más eficaz (75-77). Además, ha demostrado reducir de forma significativa la mortalidad global por causa cardiovascular y por cáncer en pacientes con un IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> en comparación con el tratamiento

convencional (78-80), el control glucémico tanto en pacientes con o sin diabetes (75-77), así como la calidad de vida de los pacientes (81).

Los procedimientos de cirugía bariátrica más comunes actualmente son la gastrectomía vertical, el bypass gástrico, la banda gástrica ajustable y la derivación biliopancreática con o sin cruce duodenal. En cualquier caso, siempre que sea posible se prefiere el abordaje laparoscópico dado que ha demostrado disminuir la tasa de complicaciones (35, 81).

La cirugía bariátrica es una intervención que debería ofrecerse a aquellos sujetos que presenten una de las siguientes tres condiciones: 1) un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>; 2) un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> junto a alguna de las complicaciones más graves (diabetes de tipo 2, hipertensión arterial de control difícil, hígado graso no alcohólico, síndrome de apnea/hipoapnea del sueño, osteoartritis de rodilla y cadera, incontinencia urinaria, hipoventilación por obesidad, hipertensión intracralear idiopática, reflujo gastroesofágico o movilidad reducida por la obesidad); 3) un IMC  $\geq 30$  a  $< 40$  kg/m<sup>2</sup> en sujetos con diabetes de tipo 2 mal controlada a pesar de recibir un tratamiento intensificado o la presencia de otras complicaciones graves (35).

Los principales requisitos que debe cumplir un paciente para ser sometido a cirugía bariátrica son: tener una edad de 18-65 años, respuesta inadecuada al tratamiento, tener capacidad para poder adaptarse a los cambios de estilo de vida necesarios tras la intervención, estabilidad psiquiátrica y psicológica, ausencia de contraindicaciones importantes (riesgo quirúrgico muy alto, expectativa de vida limitada, cirrosis grave o abuso de sustancias), ausencia de enfermedad endocrina tratable como causa de la obesidad y comprometerse a no quedarse embarazada antes de un año tras la operación (35).

## 5.6 Tratamientos endoscópicos

Los procedimientos endoscópicos son estrategias terapéuticas mínimamente invasivas empleadas para reducir peso que se encuentran entre el tratamiento dietético y farmacológico y el quirúrgico. A diferencia de las intervenciones quirúrgicas, los procedimientos endoscópicos son reversibles, más seguros y menos costosos. Sin embargo, debido a la falta de estudios a largo plazo, su recomendación aún no está bien establecida. Están indicados en los siguientes casos: 1) Obesidad grado I (IMC 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>); 2) Obesidad grado II (IMC 35-39,99 kg/m<sup>2</sup>) sin enfermedades asociadas; 3) Obesidad grado II (IMC 35-39,99 kg/m<sup>2</sup>) con complicaciones mayores; y 4) Obesidad mórbida (IMC  $> 40$  kg/m<sup>2</sup>) cuando el paciente rechaza la cirugía,

existe contraindicación para la cirugía, y para disminuir la morbilidad quirúrgica antes de la intervención (82, 83).

Para que una intervención endoscópica sea considerada eficaz en el tratamiento de la obesidad debe conseguir una pérdida de, al menos, un 25% del exceso de peso en 12 meses, una diferencia de exceso de peso perdido respecto al grupo control de más del 15% y menos del 5% de acontecimientos adversos graves (83). Los principales procedimientos endoscópicos son los balones intragástricos, la cirugía primaria endoluminal de la obesidad (POSE), la gastroplastia vertical “en manga” (Endosleeve de Apollo), el endobarrier o “Duodenal-jejunal Bypass Liner”, la terapia de aspiración (Aspire Assist), el bloqueo vagal o la “Resurfacing” mucosa duodenal (84-86).

## 6. IMPACTO DE LA OBESIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

### 6.1 Edad reproductiva y embarazo

#### 6.1.1 Uso de anticonceptivos hormonales

La obesidad conlleva una serie de complicaciones durante el embarazo, como un mayor riesgo de aborto, diabetes gestacional, hipertensión asociada al embarazo, nacimientos prematuros, prolongación de la primera etapa del parto, mayor necesidad de partos quirúrgicos, infección de la cicatriz, mayor estancia hospitalaria y menor duración de la lactancia. Por todo ello, muchas mujeres con obesidad deciden no quedarse embarazadas y recurrir al uso de anticonceptivos. Sin embargo, existen una serie de preocupaciones sobre su uso en estas pacientes, como su eficacia, mayor ganancia de peso o riesgo de tromboembolismo venoso.

Los cambios fisiológicos que se producen en las mujeres con obesidad alteran los procesos farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y excreción), lo que puede llegar a alterar la eficacia y seguridad de los anticonceptivos (87). Por ejemplo, se ha comprobado que la vida media de levonorgestrel es dos veces superior en mujeres con obesidad y necesita el doble de tiempo para alcanzar el estado estacionario (88). Aunque los niveles mínimos de etinilestradiol son semejantes entre mujeres con o sin obesidad, en aquellas con obesidad los niveles máximos del fármaco son menores (89). Sin embargo, estas diferencias farmacocinéticas entre mujeres con o sin obesidad no se traducen en una mayor actividad folicular de los ovarios en aquellas mujeres con obesidad que toman anticonceptivos orales. De hecho, aunque los niveles alcanzados por el anticonceptivo subcutáneo acetato de medroxiprogesterona son bajos

en mujeres con obesidad, son suficientes para inhibir la ovulación (90). Aun con todo, el riesgo de embarazo en mujeres con obesidad que utilizan levonorgestrel es mayor que en mujeres con peso normal (91). Sin embargo, debido a que las mujeres con obesidad son excluidas de la mayoría de los estudios sobre anticonceptivos, aun no se pueden extraer conclusiones adecuadas sobre su eficacia en estas mujeres. Los pocos estudios existentes en esta población son muy heterogéneos e incluyen diferentes medios de administración. La mayoría de los estudios analizados en un metanálisis que evaluó la eficacia de diversos anticonceptivos en más de 60.000 mujeres observaron que aquellas con obesidad o con sobrepeso no tenían un mayor riesgo de embarazo que las mujeres con un peso normal (92).

Una de las mayores preocupaciones con el uso de anticonceptivos hormonales es la creencia de que producen un aumento de peso, lo que puede conducir a dejarlos de utilizar y aumentar el riesgo de embarazos no deseados. Sin embargo, aún no se ha podido establecer una relación entre el uso de estos fármacos y el aumento de peso. La percepción de la ganancia de peso entre las mujeres que los toman puede ser casual y debida a otros factores de confusión. Aun así, se han tratado de explicar algunos de los motivos por los que se pudiera producir esta ganancia de peso, como la retención de líquidos o el aumento del número de adipocitos subcutáneos (93, 94). Otra posible explicación es que los anticonceptivos hormonales puede afectar a la saciedad y el apetito, lo que conduciría a una mayor ingesta de alimento y, por tanto, a un aumento de peso.

Respecto a la seguridad de los anticonceptivos, se ha descrito un riesgo moderado de hipertensión (95), un incremento de los niveles de fibrinógeno y depósito intravascular de fibrina (96), un modesto aumento de la concentración de triglicéridos, que se compensa con un aumento de colesterol HDL y un descenso de colesterol LDL (97) y mayor resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y mayor riesgo de diabetes (98, 99). Sin embargo, cabe preguntarse si todos estos efectos tienen relevancia clínica, especialmente en mujeres con obesidad. Desafortunadamente aún no hay estudios sobre estos efectos en esta población. Algunos estudios han descrito un mayor riesgo de infarto de miocardio e ictus con anticonceptivos orales, especialmente en mujeres muy fumadoras (100). Sin embargo, dado que tanto el infarto de miocardio como el ictus son eventos muy raros en mujeres en edad reproductiva, aunque se duplicase su riesgo, este seguiría siendo bajo.

Otro posible acontecimiento adverso de los anticonceptivos, así como de la propia obesidad, es el mayor riesgo de tromboembolismo venoso. Ello es debido

a que los estrógenos producen un incremento de factores de la coagulación, como el VII, VIII, XII y fibrinógeno. A pesar de ello, hay bastante controversia sobre el riesgo actual de diversas formulaciones de anticonceptivos hormonales combinados. El riesgo de tromboembolismo venoso en mujeres con obesidad es de 6-11/10.000 mujeres-año, en aquellas que usan anticonceptivos hormonales combinados de 3-15/10.000 mujeres-año, y en las que no los usan de 1-5/10.000 mujeres-año (101-103). Las mujeres con un IMC  $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup> que toman estos fármacos tienen un riesgo de tromboembolismo venoso 3,46 veces mayor (104). Sin embargo, el riesgo de tromboembolismo no es igual para todas las dosis y todas las formulaciones de anticonceptivos. Una dosis inferior a 50  $\mu$ g de etinil estradiol tiene un menor riesgo de este acontecimiento adverso (105, 106). El riesgo de tromboembolismo venoso es similar entre aquellas formulaciones que contienen 30-35  $\mu$ g de etinil estradiol y gestodeno, desogestrel, acetato de ciproterona o drospirenona, pero un 50-80% mayor que la combinación de etinil estradiol con levonorgestrel. Para reducir el riesgo de tromboembolismo venoso se suele recomendar esta última combinación, o el uso de píldoras con solo gestágenos, en la que el riesgo es similar a la población que no utiliza anticoncepción hormonal. Aun con todo, como sucede con los acontecimientos cardiovasculares, aunque el riesgo de tromboembolismo venoso es mayor en mujeres con obesidad, se trata de un acontecimiento raro (106).

Otro de los temores relacionados con los anticonceptivos es el posible aumento del riesgo de cáncer de cérvix, de mama, ovario, útero y colorrectal (107-112). Aunque la obesidad sí está relacionada con un mayor riesgo de cáncer de mama, endometrio, ovario y colorrectal (107,108), en un estudio llevado a cabo con un seguimiento de 44 años en mujeres que tomaban anticonceptivos orales, no se observó un aumento significativo de cáncer. De hecho, incluso se describió una reducción del riesgo de algunos cánceres, como el colorrectal, endometrio, ovario, linfático y hematopoyético (113). Lo que aún no queda claro es si las mujeres con obesidad se benefician del efecto preventivo del cáncer que proporcionan los anticonceptivos orales (114).

Puesto que la fertilidad se incrementa tras una cirugía bariátrica, también se incrementa el riesgo de embarazos no deseados (115). Sin embargo, los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de los anticonceptivos orales tras una cirugía bariátrica son muy limitados (116). Un estudio observó que los niveles plasmáticos de levonorgestrel y noretisterona eran menores en las mujeres con obesidad sometidas a cirugía bariátrica que en mujeres con peso normal (117). En otro estudio se comprobó que determinados procedimientos bariátricos,

como la derivación biliopancreática con cruce duodenal, pueden disminuir la absorción de los anticonceptivos orales (118). Aun así, se desconoce si estos hallazgos se traducen en una disminución de la eficacia del fármaco.

Ante la dificultad de emplear anticonceptivos orales en mujeres con obesidad, surge la alternativa de los dispositivos anticonceptivos intrauterinos. Sin embargo, estos no están exentos de problemas o complicaciones en esta población, como por ejemplo la dificultad de su colocación en el útero. Para solucionarlo, puede emplearse un espéculo más largo, colocar a la paciente en una posición más adecuada o utilizar una ecografía para guiar la colocación del dispositivo (119). A pesar de estas dificultades, no hay ningún tipo de contraindicación con los dispositivos anticonceptivos intrauterinos en mujeres con obesidad, por lo que son altamente recomendados en ellas.

### 6.1.2 Fertilidad

Varios estudios han comprobado que las mujeres con obesidad tienen una menor tasa de fecundidad, incluso aun siendo eumenorréicas y sin disfunción ovulatoria, y los resultados de la reproducción asistida en ellas son peores (120, 121). La obesidad también está asociada con la anovulación, trastornos menstruales, infertilidad, dificultades en la reproducción asistida y los abortos. Debido a la mayor aromatización de andrógenos en estrógenos en las mujeres con obesidad, la secreción de gonadotropina está alterada (122).

La obesidad ejerce un efecto negativo en el potencial reproductor, fundamentalmente por la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Las mujeres con obesidad presentan unos niveles elevados de insulina, la cual estimula la producción de andrógenos en los ovarios. Debido al exceso de grasa, estos andrógenos son aromatizados a estrógenos en la periferia del cuerpo. Finalmente, el exceso de estrógenos ejerce un efecto negativo en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, lo que afecta a la producción de gonadotropina, que se manifiesta como alteraciones menstruales y disfunción ovulatoria (123).

Otros mecanismos por los que la obesidad afecta la fertilidad son la alteración de los niveles de adipocinas. La leptina, el TNF- $\alpha$  y la quemerina son adipocinas cuyos niveles se incrementan en las mujeres con obesidad. Los niveles elevados de leptina inhiben la foliculogénesis y pueden dificultar la implantación del embrión. El TNF- $\alpha$  puede inhibir la secreción de gonadotropina, la ovulación, la esteroidogénesis, la regresión del corpus lúteo y el desarrollo del endometrio. Por su parte, un incremento de quemerina también puede perjudicar la esteroidogénesis folicular inducida por la hormona

estimuladora de folículos (FSH) y, por tanto, puede desempeñar un papel en la patogénesis del síndrome de ovarios poliquísticos (123).

También se ha descrito que la obesidad afecta negativamente a los ovocitos, alterando el proceso meiótico y la función de sus mitocondrias. Hay pruebas de que las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos también muestran alteración de los ovocitos, con menores tasas de concepción con inducción de la ovulación y alteración de los biomarcadores del líquido folicular (124). Los efectos negativos de la obesidad sobre los ovocitos parecen deberse a una lipotoxicidad por un aumento de especies reactivas de oxígeno que causan apoptosis y a un aumento del estado proinflamatorio por el incremento de adipocinas como la leptina, IL-6 o TNF- $\alpha$  (123).

La preimplantación del embrión también parece verse afectada en las mujeres con obesidad. Se ha comprobado que los embriones en las mujeres con un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> tienen menor probabilidad de desarrollarse, sobre todo por efecto de la lipotoxicidad y el aumento de adipocinas como la leptina (125).

Los estudios sobre los efectos de la obesidad en el endometrio son contradictorios. Unos concluyen que la obesidad no afecta a la receptividad del endometrio o que incluso el IMC es un factor predictor de embarazo (126-128). Sin embargo, en otros estudios se sugiere que la obesidad dificulta la receptividad del endometrio o la implantación del embrión (p.ej. por aumento de los niveles de leptina), causar una alteración de la placenta e incrementar la tasa de abortos (129-131).

Aunque hay mucha controversia sobre emplear técnicas de fertilidad en mujeres con sobrepeso u obesidad por el riesgo que supone a las pacientes y por su escaso éxito, la primera recomendación que se suele dar a estas mujeres es una reducción del peso a largo plazo, tratando de alcanzar un IMC inferior a 35 kg/m<sup>2</sup>. De hecho, en varios estudios se ha descrito un aumento de las tasas de embarazo en mujeres que han bajado de peso y que han sido sometidas a tratamientos de fertilidad (132, 133). También se ha observado una mejoría de la ovulación y de la tasa de nacimientos en mujeres con obesidad y síndrome de ovarios poliquísticos tras una pérdida de peso y tratamiento de fertilidad (133).

Además de la pérdida de peso, también han mostrado efectos positivos en la fertilidad de mujeres con obesidad el ejercicio físico, una dieta hipocalórica, dieta mediterránea (caracterizada por una alta ingesta de grasas insaturadas, baja ingesta de grasas animales y una tasa baja de ácidos grasos omega6/omega3) (134).

La cirugía bariátrica es el procedimiento que ha conseguido con más éxito asegurar una pérdida de peso a

largo plazo en mujeres que desean quedarse embarazadas (135). Se ha demostrado que la pérdida de peso después de la cirugía normaliza los niveles de los marcadores de salud reproductiva (como el estradiol, la globulina fijadora de hormonas sexuales, la FSH y la hormona luteinizante [LH]) (136), restaura la ovulación en pacientes que previamente no ovulaban o en aquellas con el síndrome de ovarios poliquísticos (137, 138), y aumenta las tasas de embarazo (115). Sin embargo, en la actualidad se carece de pruebas clínicas para plantear este tipo de cirugía principalmente para indicaciones basadas en la fertilidad (139).

Los agentes antiobesidad suelen prescribirse cuando las estrategias basadas en cambios de estilo de vida, dieta y ejercicio no han funcionado. Sin embargo, los efectos de estos agentes sobre el peso y las características relacionadas con la obesidad del síndrome de ovarios poliquísticos siguen sin estar claros en cuanto a la mejora de la fertilidad. Algunos de los fármacos más utilizados son la metformina, sibutramina, orlistat o liraglutida (140, 141). La metformina es un antihiper glucémico que actúa como sensibilizador a la insulina que, junto a cambios en el estilo de vida, parece ser útil en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y un IMC elevado que intentan perder peso antes de lograr el embarazo (142). Sibutramina es un inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina y serotonina que es capaz de reducir el peso corporal, pero ha dejado de ser utilizado en la práctica clínica debido a que presenta un riesgo alto de problemas cardiovasculares (143).

Orlistat, como ya hemos visto, es un inhibidor de lipasa pancreática que reduce la absorción de grasas y, por lo tanto, el peso corporal (144). Suele recomendarse junto con una dieta hipocalórica suave y ejercicio. Varios estudios han demostrado que este fármaco induce la pérdida de peso, mejora la resistencia a la insulina y reduce los niveles de andrógenos en el síndrome de ovarios poliquísticos (145, 146). Liraglutida, hemos mencionado que es un agonista del receptor del GLP-1 que produce un aumento de la adenosina monofosfato cíclica (AMPC) (68). Es capaz de reducir el peso en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y el nivel de andrógenos circulantes (147, 148). Aun así, se necesitan más estudios para aclarar el papel de los agentes antiobesidad como intervención para la pérdida de peso antes del tratamiento de fertilidad.

### 6.1.3 Embarazo

La obesidad pregestacional se asocia a un mayor riesgo de resultados adversos en el embarazo y el parto, como la diabetes gestacional, la preclamsia, la hipertensión gestacional, la cesárea, el parto disfuncional y prolongado, el parto inducido, el aborto espontáneo, el nacimiento de un feto muerto, la macrosomía fetal, el nacimiento

prematuro, algunos defectos congénitos y la mortalidad infantil (149-156). Las mujeres con obesidad antes del embarazo también tienen un mayor riesgo de desarrollar hipertensión crónica y diabetes de tipo 2 a lo largo de su vida que las que tienen un peso normal (153). Los hijos de mujeres con obesidad antes del embarazo tienen un mayor riesgo de padecer obesidad durante la infancia y la vida adulta (151, 153, 155).

Durante el embarazo, el sobrepeso y la obesidad suponen un riesgo, especialmente por las complicaciones que acompañan a este. En el caso de la madre puede incrementarse el riesgo de diabetes gestacional, preeclampsia/hipertensión arterial o tromboembolismo. Respecto al feto, se incrementa el riesgo de aborto, prematuridad, muerte fetal y neonatal, malformaciones (p.ej. cardiopatía congénita o defectos del tubo neural) (157, 158).

La principal intervención para facilitar el embarazo en las mujeres con sobrepeso u obesidad, es la pérdida de peso (140). Los métodos de pérdida de peso que han mostrado los mejores resultados para el embarazo son una dieta adecuada y el ejercicio, aunque también se pueden emplear tratamientos farmacológicos en casos excepcionales.

Además de la pérdida de peso, las intervenciones sobre el estilo de vida siguen siendo la terapia de primera línea para mejorar la fertilidad y planear un embarazo y reducir las complicaciones obstétricas (159). Debe recomendarse una combinación de dieta baja en calorías, que no sea excesivamente restrictiva, y el ejercicio aeróbico, intensificándolo gradualmente (134).

### 6.1.4 Riesgo de aborto recurrente espontáneo

El aborto recurrente se define como la pérdida de tres o más embarazos consecutivos antes de las 20 semanas de gestación. Su incidencia en la población general es de 0,5-2,3% y parece que se está incrementando, posiblemente debido a la decisión de tener hijos a una edad avanzada o el incremento de la prevalencia de la obesidad (160, 161). Las causas del aborto recurrente son múltiples, entre las que destacan las anomalías genéticas de la pareja, las alteraciones anatómicas del útero o el síndrome antifosfolípido (162), y los principales factores de riesgo son una edad avanzada en la mujer y un elevado IMC (163).

Se cree que el sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de aborto, tanto en las mujeres con una concepción natural como en aquellas que se someten a reproducción asistida (164, 165). El riesgo de aborto en mujeres con obesidad puede llegar al 25-37% (166). Varios estudios han comprobado que las mujeres con un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> tienen una tasa de implantación baja, incluso aunque recibieran el ovocito de mujeres sanas con un IMC

normal, lo que podría explicar el papel del endometrio en los abortos de estas mujeres. Sin embargo, el riesgo de aborto no parece incrementarse cuando la fecundación se produce *in vitro* (165, 167). Teniendo en cuenta el papel que desempeña la obesidad en el riesgo de aborto, es de suponer que también podría contribuir a aumentar el riesgo de aborto recurrente. En un metanálisis se puso de manifiesto que hay una relación entre el exceso de peso y el aborto recurrente, independientemente de la edad (160).

Aún no está claro el mecanismo por el que la obesidad o el sobrepeso incrementan el riesgo de aborto y aborto recurrente. Una de las posibles explicaciones es el efecto que produce la obesidad en el desarrollo del endometrio y en la calidad del ovocito. Las características fisiopatológicas de la obesidad crean un entorno bastante hostil para las primeras fases del desarrollo embrionario. Las mujeres con obesidad tienen alterados los niveles de adipocinas. Por un lado presentan niveles bajos de adiponectina, que conllevan unos niveles elevados de insulina en el suero, la cual incrementa los niveles de andrógenos. Por otro lado, tienen niveles altos de leptina, que puede alterar la esteroidogénesis ovárica (167). Se ha descrito que las mujeres con obesidad tienen un menor número de ovocitos maduros y su diámetro es menor (160). Además, los niveles de gonadotropina coriónica humana intrafolicular parecen estar inversamente relacionados con el IMC, lo que podría explicar el descenso en la calidad del embrión y la tasa de embarazos (168). La alteración de la función ovárica y la receptividad endometrial serían las principales razones del mayor riesgo de aborto en mujeres con obesidad. Las características inflamatorias de la obesidad también podrían ser otra causa del incremento del riesgo de aborto en estas mujeres.

#### 6.1.5 Síndrome de ovarios poliquísticos

El síndrome de ovarios poliquísticos es el trastorno endocrino más frecuente en mujeres en edad reproductiva. Aunque una de cada cinco mujeres tiene ovarios poliquísticos, solo un tercio de ellas presenta síndrome de ovarios poliquísticos (57). Entre el 35-80% de las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos tienen sobrepeso u obesidad (169, 170). El riesgo de desarrollar este síndrome entre mujeres con ovarios poliquísticos se incrementa al aumentar de peso (171). Las mujeres con el síndrome de ovarios poliquísticos tienen una mayor probabilidad de presentar una distribución de grasa abdominal y/o visceral (172).

Los criterios para diagnosticar este síndrome varían de unas guías clínicas a otras, pero de forma general se pueden resumir en que, a la vez que se excluyen

otras causas de hiperandrogenismo, deben cumplirse, al menos, dos de los siguientes criterios: 1) signos bioquímicos y/o clínicos de hiperandrogenismo (niveles elevados de testosterona, acné, hirsutismo, alopecia); 2) oligo-anovulación (ciclos menstrual de más de 35 días o menos de 6-9 ciclos menstruales al año); y 3) ovarios poliquísticos (más de 12 folículos antrales de 2-9 mm en un solo ovario y un volumen de ovarios mayor de 10 ml) (173).

Unos niveles elevados de andrógenos en el síndrome de ovarios poliquísticos incrementa el depósito de grasa visceral, lo que conduce a un aumento de la resistencia a la insulina y a la hiperinsulinemia, una mayor estimulación de los ovarios y las adrenales y a la producción constante de andrógenos (123). Además, la obesidad afecta a las manifestaciones clínicas de este síndrome. Conforme una mujer con el síndrome gana peso, es más probable que presente hiperandrogenismo (174).

El síndrome de ovarios poliquísticos representa el 75% de todos los trastornos de anovulación y aparece en el 90% de la mujeres con oligomenorrea (175). Sin embargo, una media de 79% de mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos tiene oligomenorrea (176). Los trastornos de la ovulación y las irregularidades menstruales de las mujeres con el síndrome de ovarios poliquísticos representan un mayor riesgo de padecer hiperplasia endometrial y cáncer (177), así como de infertilidad (178). El mecanismo por el que se produce infertilidad en estas mujeres parece deberse a una interrupción del desarrollo folicular, de forma que aunque hay un número normal de folículos primordiales, hay un incremento de folículos primarios y secundarios y la ausencia de desarrollo de un folículo dominante (179).

Además de tener más dificultades para quedarse embarazadas, se ha demostrado que las mujeres con el síndrome de ovarios poliquísticos tienen más dificultades para mantener el embarazo, con una tasa de abortos espontáneos en el primer trimestre del 30% al 50% (180). Estos abortos pueden deberse a las alteraciones metabólicas y endocrinas que tienen lugar en este síndrome. Por un lado, la hiperandrogenemia secundaria a los niveles bajos de adiponectina podría afectar de forma negativa al crecimiento folicular y a la calidad de los ovocitos (181). Por otro lado, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia están asociadas a unos niveles altos del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) (182), el cual está asociado con un mayor riesgo de aborto y aborto recurrente (183, 184). Además, la propia hiperinsulinemia también es en sí misma un factor independiente de riesgo de aborto afectando la implantación (185). En el síndrome de ovarios poliquísticos también se alteran las adipocinas,

como la adiponectina y la leptina, lo que puede afectar al desarrollo temprano del embrión y a su implantación (186).

### 6.1.6 Reproducción asistida

La principal causa de infertilidad en mujeres con obesidad se debe a alteraciones en la ovulación. Para solucionarlo se recurre a una estrategia combinada de pérdida de peso e inducción farmacológica de la ovulación. Sin embargo, muchas de estas mujeres experimentan anovulación refractaria. Es en estos casos donde cobra especial importancia la reproducción asistida.

Debido al mayor riesgo de aborto que presentan las mujeres con obesidad, existe un debate sobre si sería conveniente ofrecer reproducción asistida a estas mujeres. A pesar de que la relación entre la obesidad y la infertilidad están bien descritas, hay mujeres con obesidad que llegan a tener niños sin dificultad. De hecho, según los datos de los servicios de fecundación in vitro de Estados Unidos, asisten a él hasta un 40% de mujeres con un IMC  $> 25$  kg/m<sup>2</sup> y más de un 6% de mujeres con un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (187).

La selección de a qué pacientes tratar para una reproducción asistida y a quién aplazar el procedimiento hasta conseguir reducir de peso dependerá de la edad, de los test de reserva ovárica y de la presencia de comorbilidades (188). Si la reserva ovárica es adecuada y no hay comorbilidades, el tratamiento para la reproducción asistida se pospondrá hasta alcanzar el IMC deseado. Sin embargo, si hay señales de envejecimiento ovárico, el tiempo para la pérdida de peso es limitado, y puede que haya que iniciar el procedimiento antes de conseguir reducirlo (189).

Se ha descrito que los requerimientos de gonadotropina coriónica para inducir la ovulación y/o el embarazo se incrementan al aumentar el peso, especialmente cuando este es un 25% mayor de lo normal (190). La principal explicación a ello puede deberse al exceso de grasa corporal, que hace que la absorción intramuscular de una administración exógena de la gonadotropina puede ser más lenta o incompleta, a la mayor superficie corporal de las mujeres con obesidad, a un metabolismo inadecuado del estradiol o a un descenso de la globulina fijadora de hormonas sexuales.

Del mismo modo que la obesidad ejerce un efecto negativo en la reproducción natural, también lo hace en la reproducción asistida. La tasa de embarazo tanto en mujeres con sobrepeso (IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) como con obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) es inferior al de aquellas con peso normal (IMC  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>) (164). En comparación con mujeres sanas con peso normal, la tasa de abortos es un 30% mayor en mujeres con sobrepeso y un 50% mayor

en mujeres con obesidad (164). La tasa de nacimientos en mujeres con sobrepeso es aproximadamente un 9% menor, y en mujeres con obesidad un 20% menor que en mujeres con un IMC normal (190). Sin embargo, cuando el ovocito procede de una donación, los resultados son controvertidos, bien porque no se observan diferencias entre con o sin obesidad, o porque las con obesidad siguen teniendo una baja tasa de concepción (126, 191, 192). Cuando la fecundación se hace in vitro, la tasa de nacimientos también es menor, especialmente cuando hay síndrome de ovarios poliquísticos (191).

## 6.2 Trastornos menstruales y Menopausia

### 6.2.1 Trastornos menstruales

La probabilidad de presentar trastornos menstruales es tres veces superior en mujeres con obesidad que en aquellas con peso normal (174). Sin embargo, se ha visto que la pérdida de peso puede llegar a restaurar el comportamiento normal de la menstruación (174).

El efecto más importante de la obesidad en el endometrio es el desarrollo de pólipos y la hiperplasia endometrial. El desarrollo de pólipos en el endometrio de mujeres con obesidad puede deberse a una mayor concentración sérica de estrógenos, ya que el tejido adiposo es un órgano endocrino que convierte los andrógenos en estrógenos a través de la enzima aromataza (193-196). Por otro lado, se ha descrito que conforme aumenta el peso corporal, se incrementan los niveles de estradiol, que tiene un efecto proliferativo en el endometrio (197). Además, las adipocinas también pueden incrementar la angiogénesis y la actividad proliferativa de las células del endometrio.

Todo ello, además de favorecer la aparición de pólipos, puede conducir a un sangrado menstrual intenso. Aunque se da en un 30% de las mujeres premenopáusicas (198, 199), parece ser más prevalente en aquellas con sobrepeso (200). El tratamiento del sangrado menstrual intenso en mujeres con obesidad es limitado. Los anticonceptivos orales no parecen ser eficientes en estas mujeres (201, 202) y la histerectomía no es recomendable ante un IMC elevado (203). Sin embargo, la ablación endometrial podría ser una opción menos invasiva a tener en cuenta (204). Aun con todo, la principal estrategia terapéutica del sangrado menstrual excesivo en mujeres con obesidad es el sistema intrauterino de levonorgestrel que, además, protege frente a la hiperplasia endometrial (198, 205).

Tanto el desarrollo de pólipos como la hiperplasia endometrial están asociados con una disfunción ovulatoria que está claramente influenciada por la obesidad. La falta de ovulación conduce a la estimulación del endometrio por estrógenos sin oposición, lo que incrementa el riesgo de hiperplasia, el cual es aún mayor cuanto más dure la

amenorrea (206). Las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos presentan una disfunción ovulatoria y tienen un mayor riesgo de desarrollar pólipos e hiperplasia endometrial (206). Por otro lado, la disfunción ovulatoria también puede darse en mujeres sin el síndrome de ovarios poliquísticos. Esto se da ante alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (174, 207).

La obesidad también incrementa el riesgo de cáncer de endometrio e hiperplasia endometrial (208). Se estima que el 40% de todos los casos de cáncer endometrial son atribuibles a la obesidad (208). También se ha comprobado que el IMC se relaciona con el grosor endometrial y que es un factor predictivo de hiperplasia (209). El riesgo de cáncer endometrial en mujeres con un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> es 4 veces superior, y en mujeres con un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> es 20 veces superior (210). Se ha comprobado que la cirugía bariátrica puede reducir este riesgo e incluso revertir la hiperplasia atípica (210, 211).

Existe una asociación entre la obesidad y la alteración del ciclo menstrual (200). Aquellas mujeres con un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> presentan unos ciclos más largos (> 36 días) que aquellas con un IMC 23-23 kg/m<sup>2</sup> (212). Sin embargo, existe evidencia de que la pérdida de peso en mujeres no fértiles puede restaurar los ciclos menstruales a la normalidad (213, 214).

### 6.2.2 Menopausia

La transición a la menopausia supone un periodo de cambios fisiológicos que afectan tanto a la salud como a la calidad de vida de las mujeres (215). La prevalencia del síndrome metabólico se incrementa tras la menopausia. Este consiste en un aumento de la resistencia a la insulina, obesidad abdominal, dislipemia, presión sanguínea elevada y aumento de estados proinflamatorios y protrombóticos. Este síndrome precede al desarrollo de diabetes y aumenta el riesgo de acontecimientos cardiovasculares por dos (216). Aunque la menopausia per se no está asociada a una ganancia de peso, puede conducir a un aumento de la grasa corporal y a su redistribución desde la periferia al tronco. Se ha podido comprobar que la distribución de grasa en mujeres postmenopáusicas que reciben terapia hormonal sustitutiva es muy similar a la de mujeres premenopáusicas (217).

Varios estudios analizaron el patrón de cambios hormonales que se producen durante la transición a la menopausia entre mujeres con o sin obesidad (218). Se comprobó que las mujeres con obesidad tenían unos niveles de estradiol, FSH, LH e inhibina B más bajos que las mujeres sin obesidad. Sin embargo, es reseñable destacar que el cambio en los niveles de estradiol antes y después de iniciarse la menopausia es menos pronunciado

en mujeres con obesidad que sin obesidad, ya que los niveles de estradiol antes de la menopausia en mujeres con obesidad es menor (218).

Una vez iniciada la menopausia, sus síntomas son más pronunciados en mujeres con que sin obesidad. El riesgo de sufrir sofocos se incrementa con la grasa corporal. Además, las mujeres que ganan peso durante la transición a la menopausia son más propensas a tener síntomas menopáusicos (219). Además de los sofocos, otros de los síntomas más destacados de la menopausia son los urinarios (nocturia, disuria, infección urinaria, incontinencia de urgencia) y la sequedad vaginal (220). Otro de ellos, como es la disfunción del suelo pélvico (p.ej. prolapso), es más común en mujeres con obesidad.

Junto a la aparición de síntomas menopáusicos, las mujeres postmenopáusicas con obesidad tienen más riesgo de cardiopatía isquémica. Un aumento del IMC de 5 kg/m<sup>2</sup> supone un aumento de la incidencia de la cardiopatía isquémica del 30% (221). Así mismo, el riesgo de ictus o tromboembolismo venoso también se incrementa en mujeres postmenopáusicas con obesidad (222). Las mujeres postmenopáusicas con obesidad también tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama (12% por cada aumento del IMC de 5 kg/m<sup>2</sup>). Una posible explicación a este aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas con obesidad puede ser los altos niveles de estrógenos endógenos producidos por aromatización de los precursores adrenales y de los andrógenos ováricos en el tejido adiposo, así como por la actividad mitogénica del IGF-1 asociado a la resistencia a la insulina (223).

La terapia hormonal sustitutiva es la estrategia más eficaz para la menopausia y reducir los síntomas vasomotores (224). Aquellas mujeres con obesidad postmenopáusicas en las que se requiera esta terapia deben ser cuidadosamente evaluadas para valorar los posibles riesgos, como el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares o tromboembolismo venoso (225). Aunque no hay muchos datos de su uso en mujeres con obesidad, se recomienda emplear la dosis mínima efectiva y utilizar preferentemente la vía de administración transdérmica. En casos de sangrado vaginal inexplicable, enfermedad hepática activa, cáncer de mama previo, cardiopatía isquémica, ictus o enfermedad tromboembólica, la terapia hormonal sustitutiva debe evitarse (225). Se ha visto que la terapia hormonal sustitutiva puede ayudar a atenuar la acumulación de tejido adiposo en el abdomen y la ganancia de peso habituales durante la transición a la menopausia, lo que reduce significativamente el diagnóstico de diabetes de tipo 2 de nueva aparición (226).

### 6.3 Incontinencia urinaria y fecal

La incontinencia urinaria es un trastorno que afecta a un 25% de la población general. Los factores implicados en su aparición son el número de partos, parto vaginal quirúrgico, tos crónica, depresión, ansiedad, síntomas del tracto urinario inferior, histerectomía previa, tabaco y obesidad (227, 228). Se ha descrito que por cada unidad de incremento del IMC, el riesgo de desarrollarla se multiplica por 1,6. La prevalencia de la incontinencia urinaria en mujeres con un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> es del 67,3% (229, 230). Una reducción del 5% del peso corporal parece mejorar los síntomas en aproximadamente un 50% (231).

Por otro lado, los datos sobre la incontinencia anal son más escasos. Tiene una prevalencia aproximada de 7-15%, siendo más frecuente en pacientes institucionalizados. Los principales factores de riesgo implicados en su aparición son el parto vaginal quirúrgico, lesión obstétrica del esfínter anal, edad avanzada, capacidad física disminuida, enfermedades neuronales, problemas motilidad intestinal y obesidad (232, 233). Es más frecuente en pacientes con mayor IMC que en la población general con peso normal (234).

El efecto negativo de la obesidad en la incontinencia urinaria parece ser debido a un aumento de la presión intraabdominal, lo que debilita la musculatura y la inervación pélvica (235). Además, este aumento de presión intraabdominal conduce a una alteración de los parámetros urodinámicos, como un aumento de las presiones máximas intravesicales durante la tos (236). En el caso de la incontinencia anal, el principal factor causante en mujeres con obesidad es la alteración de la consistencia de las heces (237).

El tratamiento de la incontinencia urinaria se basa en el uso de materiales de relleno hístico o de mallas uretrales. Sin embargo, el éxito de estas intervenciones es inferior en mujeres con obesidad. Alrededor de un 50% de mujeres con obesidad tratadas con materiales de relleno tienen que ser reintervenidas tras un año del procedimiento, en comparación con el 15% a las que se les es colocado una malla y el 2-20% de las que reciben un esfínter urinario artificial (36%). Así mismo, la tasa de curación en mujeres con obesidad es de un 66%, en comparación con el 87% de aquellas con peso normal (238). El tratamiento de la incontinencia anal se basa en cambios conductuales para reducir la inconsistencia de las heces, como el entrenamiento del esfínter anal, bio autorregulación, uso de anti-diarréicos o laxantes formadores de masa. Sin embargo, ninguno de ellos ha sido estudiado en pacientes con obesidad. La esfínteroplastia es otra estrategia empleada en la incontinencia anal, aunque la mejora que proporciona es inferior en mujeres con obesidad que sin obesidad (239).

Ante estas situaciones, la principal recomendación es que los pacientes bajen de peso. En el caso de la incontinencia urinaria, un descenso del peso de 8 kg puede llegar a reducir un 48% los episodios de incontinencia (240). Además, las intervenciones bariátricas pueden llegar a resolver hasta el 55% de los casos de incontinencia urinaria (241). Por el contrario, los resultados de la cirugía bariátrica en pacientes con incontinencia anal no han sido significativos (242).

### 6.4 Cáncer de mama

La obesidad tiene un efecto muy importante en el cáncer de mama. Se estima que hasta un 33% de todos los cánceres de mama son debidos a la obesidad (243-245). Sin embargo, es importante particularizar este aumento de riesgo según el estado menopáusico. Por cada aumento del IMC de 5 kg/m<sup>2</sup>, el cociente de riesgos (HR, hazard ratio) de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas se incrementa en 1,05 (IC 99% 1,03 a 1,07). Sin embargo, en mujeres premenopáusicas, el HR es de 0,89 (IC 99% 0,86 a 0,92) (246). Este menor riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas es aún menor en mujeres caucásicas y africanas, y mucho mayor en asiáticas (247).

La obesidad también puede influir en el tipo de cáncer de mama desarrollado. Varios estudios han descrito un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama con receptores hormonales (con receptores de estrógenos, progesterona o ambos) en mujeres mayores de 65 años, pero no en menores de 49 años (248). En mujeres premenopáusicas, la obesidad aumenta el riesgo de cáncer de mama sin receptores hormonales, o incluso cáncer de mama triple negativo (sin receptores de estrógenos, progesterona o receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano [HER2]) y disminuye el riesgo de cáncer de mama con receptores hormonales (248, 249). En mujeres postmenopáusicas, la obesidad aumenta el riesgo de cáncer de mama sin receptores hormonales si no se ha empleado previamente terapia hormonal de reemplazo, pero no en pacientes que reciben o han recibido esta terapia (250, 251). También se ha comprobado que la obesidad puede llegar a atenuar el riesgo de cáncer de mama asociado al uso de la terapia hormonal de reemplazo (248).

El mecanismo por el que la obesidad aumenta el riesgo de cáncer de mama puede ser debido al efecto carcinogénico de la grasa visceral (245). Este efecto puede verse influenciado por hormonas sexuales endógenas, hiperinsulinemia, IGF-1, hiperglucemia, adipocinas, inflamación crónica e incluso el microbioma (244). Respecto a las hormonas sexuales, se sabe que el nivel de estrógenos es mayor en mujeres con obesidad tanto pre como postmenopáusicas, los cuales tienen actividad mitogénica y mutagénica, y promueven la proliferación

y la inestabilidad genética tanto de células normales como tumorales (15, 244). La hiperinsulinemia y la hiperglucemia, presentes en la mayoría de las pacientes con obesidad, puede llegar a promover la carcinogénesis (15, 252). En las mujeres con obesidad, la grasa visceral y los niveles elevados de leptina y estrógenos están asociados a un incremento de los niveles de moléculas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , prostaglandina E2), las cuales promueven la carcinogénesis (253). Finalmente, la alteración de la microbiota por un exceso de consumo de calorías podría inducir la transformación de compuestos procedentes de la dieta en moléculas obesogénicas y diabetogénicas, las cuales también desempeñarían un papel importante en la carcinogénesis (254).

Aunque la mamografía tiene la misma sensibilidad tanto en mujeres con o sin obesidad, la obesidad puede impactar de forma negativa al diagnóstico del cáncer de mama (255). Este impacto negativo se debe fundamentalmente a que las mujeres con obesidad suelen estar menos preocupadas por su estado de salud, lo que incluye el no hacerse mamografías con frecuencia (256).

La obesidad supone todo un reto para el tratamiento del cáncer de mama. Como veremos después, la cirugía en las pacientes con obesidad resulta muy compleja y llena de complicaciones. La anestesia puede ser problemática, pueden surgir complicaciones médicas y quirúrgicas importantes, los resultados estéticos tras una cirugía conservadora son bajos, hay riesgo de linfedema y la tasa de identificación del ganglio centinela es muy baja (255, 257-260). El mayor tamaño de las mamas en las pacientes con obesidad requiere mayor dosis de radioterapia, lo que aumenta el riesgo de dermatitis y exposición a la radiactividad del corazón y los pulmones (255, 261). Hay un mayor riesgo de que estas pacientes no reciban la dosis adecuada de quimioterapia, lo que conlleva un mayor riesgo de cardiotoxicidad e incluso quimiorresistencia (262-264). Finalmente, debido a la mayor actividad aromatasa en las pacientes con obesidad, y a la mayor concentración de estrógenos en las mujeres con obesidad postmenopáusicas, la terapia endocrina puede ser menos efectiva (265).

El pronóstico de las mujeres con obesidad y cáncer de mama, tanto pre como postmenopáusicas, es menor que en mujeres sin obesidad, a pesar del tratamiento empleado. Por cada aumento del IMC de 5 kg/m<sup>2</sup> antes y después de 12 meses del diagnóstico, la mortalidad por cáncer de mama se incrementa 18% y 29% respectivamente (266). En cualquier caso, se ha comprobado que la pérdida voluntaria de peso disminuye el riesgo de cáncer de mama. Una pérdida de peso del 30% mediante cirugía bariátrica puede llegar a reducir el riesgo de cáncer de mama un 80% (267).

## 6.5 Cirugía

Los pacientes con obesidad presentan una serie de comorbilidades que pueden complicar tanto la operación como su recuperación. Por ello, es necesario entender todas las alteraciones fisiológicas que se producen en ellos antes de iniciar un procedimiento quirúrgico y discutir con el paciente los riesgos que pueden presentarse, ya que son mayores que en la población de peso normal.

Antes de realizar una intervención quirúrgica ginecológica a mujeres con obesidad, es necesario asegurarse que la cirugía está indicada, ya que muchas afecciones ginecológicas pueden ser tratadas sin ella. Por ejemplo, además de la mejora que supone la pérdida de peso para la mayoría de estas afecciones, en mujeres con obesidad se puede proponer el sistema intrauterino de levonorgestrel para las alteraciones menstruales, la reeducación vesical y fisioterapia para los problemas urinarios, o los pesarios para el prolapso (268). Así mismo, las intervenciones laparoscópicas y las vaginales tienen menor riesgo que las operaciones abiertas (269).

En aquellas situaciones en las que la cirugía esté indicada y no haya otra opción, los cirujanos deben informar a las mujeres con obesidad de los riesgos específicos de someterse a una intervención quirúrgica, tanto por las complicaciones que pueden surgir como por las dificultades técnicas que se pueden presentar durante la intervención (268). Algunas de las complicaciones que pueden darse en mujeres con obesidad sometidas a cirugía abdominal son las infecciones en el lugar de la operación y el tromboembolismo venoso.

Curiosamente, se ha comprobado que el mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por la cirugía se produce tanto en mujeres con peso insuficiente o con obesidad mórbida, pero no en pacientes con sobrepeso o algo de obesidad (270). De hecho, en ausencia de síndrome metabólico (específicamente diabetes e hipertensión), la morbimortalidad quirúrgica de los pacientes con sobrepeso y algo de obesidad es menor que en aquellos con peso normal, todo lo contrario si hay síndrome metabólico (271).

### 6.5.1 Antes de la operación

Durante la fase preoperatoria de una paciente con obesidad es importante tener en cuenta varios aspectos. Uno de los más importantes y críticos es la anestesia. Debido a los riesgos fisiológicos presentes en los pacientes con obesidad, como las enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, apnea obstructiva del sueño y tromboembolismo venoso, así como a la alteración de las propiedades farmacocinéticas por exceso de tejido adiposo, mayor volumen sanguíneo, menor masa de agua y flujo sanguíneo renal alterado, se ha de tener mucho cuidado con el uso de anestésicos, ya que puede

suponer un factor limitante en las intervenciones (19). Además, el anestesiista también debe tener en cuenta las dificultades que pueden presentarse en las intubaciones traqueales debido al exceso de grasa en el cuello. Aunque se recomienda el uso de anestesia regional porque reduce el riesgo de tromboembolismo (272), su uso en la práctica clínica resulta difícil y se requiere de un anestesiista con mucha experiencia. Durante el proceso de anestesia, otro de los desafíos que se presenta en estas pacientes es el asegurar una buena oxigenación. En posición supina, las pacientes con obesidad requieren un 15% más de ventilación para mantener una normocapnia (273).

Además de la anestesia, otro aspecto a tener en cuenta durante el proceso preoperatorio es el riesgo de complicaciones cardiovasculares en las pacientes con obesidad y síndrome metabólico que vayan a ser sometidas a una cirugía no cardíaca. En estos casos se recomienda realizar un electrocardiograma junto a otros exámenes físicos. En las pacientes con diabetes, también se recomienda una evaluación de los niveles de glucosa y se le debe insistir de la importancia de mantener una glucemia normal para asegurar una buena cicatrización.

Muchas pacientes con obesidad también pueden presentar apnea obstructiva del sueño, por lo que se requeriría evaluar el caso si hay antecedentes, ya que podrían surgir complicaciones postoperatorias, como neumonía, hipoxemia o necesidad de reintubación. Sin embargo, aún se desconoce si el cribado de esta complicación supone una mejoría de los resultados de la operación (274).

Para reducir o evitar el riesgo de tromboembolismo venoso o embolismo pulmonar, el cual es mayor en mujeres con obesidad que en aquellas con peso normal, habría que interrumpir la terapia hormonal sustitutiva o el uso de anticonceptivos, y volverlos a retomar cuando el riesgo haya pasado, y se recomienda el uso de medias antitrombóticas o compresores mecánicos intermitentes. También pueden emplearse heparinas de bajo peso molecular, salvo que haya riesgo de sangrado (272).

Finalmente, para poder guiar correctamente la operación en estas pacientes, resulta útil realizar ecografías o resonancias magnéticas de las regiones abdominales y pélvicas, especialmente bajo anestesia.

Antes de iniciar un procedimiento quirúrgico a pacientes con obesidad, es necesario asegurarse que el hospital dispone del equipamiento y el personal adecuado, como por ejemplo mesas de operaciones o camillas que soporten el peso y el tamaño de las pacientes, y aseguren sus movimientos.

### 6.5.2 Durante la operación

Aunque las cirugías laparoscópicas son muy utilizadas en ginecología, suelen ser más difíciles en estas pacientes

que en aquellas con peso normal. De hecho, la obesidad suele ser una contraindicación relativa para este tipo de intervención (275). Sin embargo, con la mejora de las habilidades quirúrgicas y de equipamiento, la cirugía por laparoscopia cada vez resulta más factible en estas pacientes, especialmente porque reduce el tiempo de recuperación y el riesgo de tromboembolismo o infección de la cicatriz (276, 277). Una complicación adicional de este tipo de intervención es la aparición de hernias postoperatorias, las cuales son más frecuentes en pacientes con obesidad. Para reducir el riesgo, se recomienda hacer vías de entrada lo más pequeñas posibles.

La cirugía abdominal abierta también presenta un desafío en las mujeres con obesidad, ya que al presentar mayor cantidad de tejido subcutáneo, resulta más difícil hacer una buena apertura de acceso. Para estos casos es necesario emplear personal e instrumental que facilite la operación, como instrumentos de mayor longitud y una buena iluminación.

Además de los problemas de la intervención en sí, las mujeres con obesidad tienen un mayor riesgo de que la cicatriz tarde más en curarse o se infecte. Ello puede ser debido a una menor tensión de oxígeno, a una alteración del sistema inmune o a una mayor tensión e isquemia secundaria en el lugar de sutura (278). Por ello conviene administrar antibióticos antes de realizar la incisión (279). El uso de antibióticos no debería ser un problema cuando una mujer con obesidad vaya a ser sometida a una cesárea, siempre que se sigan las recomendaciones profilácticas estándar (280).

### 6.5.3 Después de la operación

El riesgo de tromboembolismo en pacientes con obesidad sometidos a cirugía es de 5-12% (281). De ahí la importancia de establecer una buena tromboprofilaxis, como por ejemplo el uso de mallas elásticas de compresión, una buena hidratación y evitar estar inmóvil durante mucho tiempo. Sin embargo, muchos pacientes con obesidad tienen problemas articulares que hacen que el moverse sea todo un problema. En estos casos se recomienda una tromboprofilaxis extendida. El uso de dosis estándar de heparinas de bajo peso molecular no suele ser adecuado, requiriéndose dosis más elevadas que dependerán del IMC y de la situación clínica del paciente.

Para mejorar los problemas respiratorios que suelen presentar y evitar la hipoxemia postoperatoria, puede administrarse oxígeno suplementario, hacer que el paciente esté en una posición semirecostada o recurrir a la fisioterapia torácica.

En el postoperatorio inmediato el dolor agudo inadecuadamente tratado es un punto importante a tener en cuenta ya que aumenta la morbi-mortalidad peri operatoria, en pacientes con obesidad e incrementa

las complicaciones postoperatorias, prolongando la estancia hospitalaria. Las razones que explican el deficiente tratamiento del dolor en nuestro medio residen en la formación insuficiente de los profesionales responsables del cuidado de los enfermos en el período postoperatorio, en la falta de protocolos bien diseñados de analgesia postoperatoria y en la escasa importancia que se ha dado al dolor en el pasado con ausencia de unidades específicas para este control. Afortunadamente, esta situación está cambiando y cada día existe un mayor interés y una mayor demanda formativa por parte de médicos y enfermeras. (284)

Cirujanos y anestesiólogos somos responsables del tratamiento integral del paciente quirúrgico, por ello, no debemos olvidar del dolor que pueden presentar, y el trabajo coordinado con el resto del equipo implicado, especialmente enfermería, permitirá el aprovechamiento óptimo de los múltiples recursos terapéuticos actualmente disponibles para el bienestar de nuestras pacientes

Se estima que, independientemente del tipo de intervención, el 30% de los pacientes experimentan dolor leve tras la cirugía, el 30% dolor moderado y el 40% dolor severo. El dolor postoperatorio es más frecuente y más severo tras la cirugía torácica, abdominal y lumbar; por lo que en nuestro campo tenemos que tenerlo muy presente. (285)

Técnicas para mitigar el dolor son numerosas y variadas y van desde la analgesia administrada mediante bolus, analgesia continua o PCA (analgesia controlada por el paciente), hasta técnicas más invasivas como infiltración de la herida quirúrgica, bloqueos nerviosos periféricos, plexos nerviosos o analgesia intra y epidural. Se ha de individualizar el tratamiento en función de las características específicas de cada paciente.

## **7. POSICIONAMIENTO DE LAS SOCIEDADES CIENTÍFICAS SOBRE LA OBESIDAD EN LA MUJER**

Varias de las sociedades científicas más importantes han elaborado documentos de recomendaciones sobre cómo actuar ante la obesidad. En la mayoría de ellas se incluyen apartados específicos sobre este trastorno en la mujer.

### **7.1 Sociedad Española de Obesidad (SEEDO) y de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)**

El consenso de recomendaciones de la SEEDO y SEMERGEN hace una revisión de todos los aspectos de la obesidad, desde su diagnóstico hasta las distintas estrategias terapéuticas. Hace un énfasis especial en el manejo de la obesidad desde atención primaria, aunque

incluye un apartado de qué criterios se han de tener en cuenta para derivar un paciente a la unidad especializada en obesidad (34).

Respecto a las recomendaciones específicas que ofrece para mujeres con obesidad, desaconseja el uso de los tratamientos farmacológicos en mujeres embarazadas y menores de 18 años. También recomienda evitar la gestación hasta un año después de la intervención mediante cirugía bariátrica. Considera que las mujeres con obesidad en edad reproductiva deben ser informadas del riesgo que el exceso de peso implica para su futura gestación, siendo atendidas en las unidades de atención primaria salvo que cumplan alguno de los criterios de derivación a la unidad especializada en obesidad (34). Consideran a la liraglutida 3,0 mgr como una molécula de primera opción en el tratamiento farmacológico (34)

### **7.2 Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)**

La guía de SEEN ofrece una revisión muy completa y extensa del diagnóstico y tratamiento de la obesidad en adultos, sobre todo desde la perspectiva de las consultas especializadas (35). Destacan sus recomendaciones terapéuticas en función de las complicaciones e incluye un apartado sobre tratamientos alternativos, como la acupuntura, la hipnosis o la remodelación no invasiva. También incluye un apartado sobre aquellos productos de venta libre empleados en el tratamiento de la obesidad (35).

En un apartado exclusivo sobre la obesidad en situaciones especiales, incluye una sección extensa sobre la obesidad durante la gestación, ofreciendo recomendaciones para antes, durante y después de la misma. También describe recomendaciones sobre la gestación después de una cirugía bariátrica. Destaca la importancia de informar a las mujeres del riesgo de complicaciones materno-fetales y de la mayor dificultad en el control del embarazo debido a la obesidad, recomendando encarecidamente la pérdida de peso antes de la gestación, ofreciendo la posibilidad de cirugía bariátrica en casos de obesidad mórbida y deseo gestacional a medio-largo plazo (35).

Otras recomendaciones que incluye sobre la mujer con obesidad son la realización de un estudio de función gonadal en aquellas mujeres con irregularidades menstruales, amenorrea o infertilidad, y la administración de suplementos de folato y hierro en mujeres en edad fértil. También recomienda hacer un estudio de densitometría mineral ósea en aquellas mujeres postmenopáusicas que han sido sometidas a una cirugía bariátrica (35).

En su guía apuntan que el tratamiento farmacológico puede ser útil y está indicado siempre en combinación

con cambios en el estilo de vida . Añaden que actualmente liraglutida 3 mgr es el fármaco con un perfil de seguridad/ eficacia más favorable (35)

### 7.3 Sociedades Española y Portuguesa para el Estudio de la Obesidad (SEEDO-SPEO) y Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

Tanto el consenso de expertos de la SEEDO y SPEO, como el de la SEMERGEN, se centran fundamentalmente en el tratamiento farmacológico de la obesidad, describiendo la eficacia y seguridad de tratamientos como orlistat, liraglutida, y la combinación de bupropión de liberación prolongada y naltrexona (282, 283). En ellos se destaca la contraindicación de los tratamientos farmacológicos en mujeres embarazadas y durante la lactancia. En su algoritmo de tratamiento farmacológico de la obesidad, señalan a la liraglutida 3 mg como tratamiento de primera elección ( 282, 283)

## 8. CONCLUSIONES

Aunque de forma general las mujeres con obesidad están motivadas para perder peso, es posible que no reconozcan la necesidad de reducir el exceso de peso hasta que éste ejerce un impacto negativo en su salud, especialmente en algunos de los aspectos más importantes de la ginecología y la obstetricia, como la menopausia, la fertilidad o el embarazo. Ello apoya aún más la necesidad de que los médicos planteen el tema del peso antes de que se produzcan las complicaciones relacionadas con la obesidad. Para ello, es necesario mejorar la educación y la formación tanto de las pacientes como del propio personal sanitario en lo que respecta a la base biológica y el manejo clínico de la obesidad, y de una actitud más positiva por parte de los médicos a la hora de iniciar conversaciones con las pacientes sobre el peso y el manejo del mismo.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Contend Ed Net la ayuda a escribir esta revisión monográfica.

## FINANCIACIÓN

Hemos contado con una ayuda para la realización de esta publicación, pero los autores no hemos recibido compensación económica alguna

## CONFLICTOS DE INTERÉS

1. He sido ponente en n simposio o miembro de juntas asesoras de Servier, Pfizer, Abbott, Ferrer, Shionogi, Gedeon Procure, Procaps Novo Nordisk y Amgen. He recibió becas de investigación y/o honorarios de consultoría de Pfizer, Leon Farma,

2. Gynea, Theramex , Uriach , Sandoz y Bayer.
2. He recibido financiación por colaboración con ponencias del grupo Novordisk.
3. He recibido financiación y colaboración para ponencias de laboratorios Novordisk, Ordesa y Exeltis
4. Sin conflicto de intereses.
5. He recibido honorarios, financiación o apoyo de Novonordisk, Merck, Ferring, Gedeon Richter.
6. He recibido financiación en el ultimo año por colaboración con ponencias del grupo Novordisk, Bayer, Procure, Iprad.
7. He recibido financiación y colaboración para ponencias de Novordisk.
8. He sido ponente en simposios o he recibido honorarios por asesoramiento por parte de Adamed, Exeltis, Novo Nordisk, Organon, Procure y Shionogi.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en/>.
2. World Health Organization. Obesity and overweight [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/obesity>.
3. Estrategia NAOS (Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad) [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/estrategianaos.pdf>.
4. Aranceta-Bartrina J, Perez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lazaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(6):579-87.
5. Caterson ID, Alfadda AA, Auerbach P, Coutinho W, Cuevas A, Dicker D, et al. Gaps to bridge: Misalignment between perception, reality and actions in obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(8):1914-24.
6. Obesity - A ticking time bomb for reproductive health. Mahmood T, Arulkumaran S, editors. London: Elsevier Insights; 2013.
7. Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*. 2014;311(8):806-14.
8. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national

- prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
9. Rtveldzde K, Marsh T, Barquera S, Sanchez Romero LM, Levy D, Melendez G, et al. Obesity prevalence in Mexico: impact on health and economic burden. *Public Health Nutr*. 2014;17(1):233-9.
  10. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):786-94.
  11. Singh GK, Siahpush M, Hiatt RA, Timsina LR. Dramatic increases in obesity and overweight prevalence and body mass index among ethnic-immigrant and social class groups in the United States, 1976-2008. *J Community Health*. 2011;36(1):94-110.
  12. Singh GK, DiBari JN. Marked Disparities in Pre-Pregnancy Obesity and Overweight Prevalence among US Women by Race/Ethnicity, Nativity/Immigrant Status, and Sociodemographic Characteristics, 2012-2014. *J Obes*. 2019;2019:2419263.
  13. Seabra G, Padilha Pde C, de Queiroz JA, Saunders C. Pregestational overweight and obesity: prevalence and outcome associated with pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2011;33(11):348-53.
  14. Ravussin E. Physiology. A NEAT way to control weight? *Science*. 2005;307(5709):530-1.
  15. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(8):484-98.
  16. Gomes F, Telo DF, Souza HP, Nicolau JC, Halpern A, Serrano CV, Jr. Obesity and coronary artery disease: role of vascular inflammation. *Arq Bras Cardiol*. 2010;94(2):255-61, 73-9, 60-6.
  17. Pires A, Castela E, Sena C, Seica R. Obesity: Paradigm of Endothelial Dysfunction in Paediatric Age Groups. *Acta Med Port*. 2015;28(2):233-9.
  18. Lopez-Jimenez F, Cortes-Bergoderi M. Update: systemic diseases and the cardiovascular system (i): obesity and the heart. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(2):140-9.
  19. Shenkman Z, Shir Y, Brodsky JB. Perioperative management of the obese patient. *Br J Anaesth*. 1993;70(3):349-59.
  20. Lean ME. Obesity and cardiovascular disease: the wasted years. *Br J Cardiol*. 1999;6:269-73.
  21. Alexander JK. Obesity and Cardiac Performance. *Am J Cardiol*. 1964;14:860-5.
  22. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983;67(5):968-77.
  23. Valensi P, Thi BN, Lormeau B, Paries J, Attali JR. Cardiac autonomic function in obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19(2):113-8.
  24. Duflo J, Virmani R, Rabin I, Burke A, Farb A, Smialek J. Sudden death as a result of heart disease in morbid obesity. *Am Heart J*. 1995;130(2):306-13.
  25. de Divitiis O, Fazio S, Petitto M, Maddalena G, Contaldo F, Mancini M. Obesity and cardiac function. *Circulation*. 1981;64(3):477-82.
  26. Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(3):501-6.
  27. Biring MS, Lewis MI, Liu JT, Mohsenifar Z. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci*. 1999;318(5):293-7.
  28. Luce JM. Respiratory complications of obesity. *Chest*. 1980;78(4):626-31.
  29. Vaughan RW, Bauer S, Wise L. Volume and pH of gastric juice in obese patients. *Anesthesiology*. 1975;43(6):686-9.
  30. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25 Pt B):2985-3023.
  31. Gallagher D, Visser M, Sepulveda D, Pierson RN, Harris T, Heymsfield SB. How useful is body mass index for comparison of body fatness across age, sex, and ethnic groups? *Am J Epidemiol*. 1996;143(3):228-39.
  32. Carmienke S, Freitag MH, Pischon T, Schlattmann P, Fankhaenel T, Goebel H, 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*. 2013;67(6):573-85.
  33. National Institutes of Health. The practical guide for identification, evaluation, and treatment of

- overweight and obesity in adults [cited 2021 May 31]. Available from: [https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd\\_c.pdf](https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/prctgd_c.pdf).
34. Caixàs A, Villaro M, Arraiza C, Montalva JC, Lecube A, Fernández-García JM, et al. SEEDO-SEMERGEN consensus document on continuous care of obesity between Primary Care and Specialist Hospital Units 2019. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(6):267 e1- e11.
  35. Ballesteros Pomar MD, Vilarrasa García N, Rubio Herrera MA, Barahona MJ, Bueno M, Caixàs A, et al. The SEEN comprehensive clinical survey of adult obesity: Executive summary. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2021;68(2):130-6.
  36. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
  37. Sheean P, Gonzalez MC, Prado CM, McKeever L, Hall AM, Braunschweig CA. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition Clinical Guidelines: The Validity of Body Composition Assessment in Clinical Populations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2020;44(1):12-43.
  38. Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, Escalada J, Santos S, Millan D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(2):286-94.
  39. Gargallo Fernández M, Marset JB, Lesmes IB, Izquierdo JQ, Sala XF, Salas-Salvado J, et al. FESNAD-SEEDO consensus summary: evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults. *Endocrinol Nutr*. 2012;59(7):429-37.
  40. Ello-Martin JA, Roe LS, Ledikwe JH, Beach AM, Rolls BJ. Dietary energy density in the treatment of obesity: a year-long trial comparing 2 weight-loss diets. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(6):1465-77.
  41. Ledikwe JH, Rolls BJ, Smiciklas-Wright H, Mitchell DC, Ard JD, Champagne C, et al. Reductions in dietary energy density are associated with weight loss in overweight and obese participants in the PREMIER trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1212-21.
  42. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1279-90.
  43. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Panagiotakos D, Giugliano D. A journey into a Mediterranean diet and type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses. *BMJ Open*. 2015;5(8):e008222.
  44. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med*. 2015;4(12):1933-47.
  45. Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutr*. 2014;17(12):2769-82.
  46. Johns DJ, Hartmann-Boyce J, Jebb SA, Aveyard P, Behavioural Weight Management Review G. Diet or exercise interventions vs combined behavioral weight management programs: a systematic review and meta-analysis of direct comparisons. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(10):1557-68.
  47. Creasy SA, Lang W, Tate DF, Davis KK, Jakicic JM. Pattern of Daily Steps is Associated with Weight Loss: Secondary Analysis from the Step-Up Randomized Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(6):977-84.
  48. Schwingshackl L, Dias S, Strasser B, Hoffmann G. Impact of different training modalities on anthropometric and metabolic characteristics in overweight/obese subjects: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(12):e82853.
  49. Wadden TA, Butryn ML, Hong PS, Tsai AG. Behavioral treatment of obesity in patients encountered in primary care settings: a systematic review. *JAMA*. 2014;312(17):1779-91.
  50. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(Suppl 3):1-203.
  51. Wadden TA, Berkowitz RI, Sarwer DB, Prus-Wisniewski R, Steinberg C. Benefits of lifestyle modification in the pharmacologic treatment of obesity: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2001;161(2):218-27.
  52. Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert JM, Halford JC, Fruhbeck G. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obes Facts*. 2015;8(3):166-74.
  53. Colman E. Food and Drug Administration's

- Obesity Drug Guidance Document: a short history. *Circulation*. 2012;125(17):2156-64.
54. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*. 2014;311(1):74-86.
  55. Ficha técnica de orlistat [cited 2021 May 31]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83329/FT\\_83329.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83329/FT_83329.html).
  56. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T, Boldrin M, Golay A, Koppeschaar HP, et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet*. 1998;352(9123):167-72.
  57. Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. 2007;335(7631):1194-9.
  58. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155-61.
  59. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med*. 2000;9(2):160-7.
  60. Caixàs A, Albert L, Capel I, Rigla M. Naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release for the management of obesity: review of the data to date. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:1419-27.
  61. Ficha técnica de bupropión [cited 2021 May 31]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81595/FT\\_81595.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81595/FT_81595.html).
  62. Ficha técnica de naltrexona [cited 2021 May 31]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73938/FT\\_73938.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73938/FT_73938.html).
  63. Ficha técnica de bupropión + naltrexona [cited 2021 May 31]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114988001/FT\\_114988001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114988001/FT_114988001.html).
  64. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595-605.
  65. Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity* (Silver Spring). 2013;21(5):935-43.
  66. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity* (Silver Spring). 2011;19(1):110-20.
  67. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2018;39(2):79-132.
  68. van Can J, Sloth B, Jensen CB, Flint A, Blaak EE, Saris WH. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(6):784-93.
  69. Ficha técnica de liraglutida [cited 2021 May 31]. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992002/FT\\_115992002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/115992002/FT_115992002.html).
  70. Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(6):843-54.
  71. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
  72. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399-409.
  73. Fujioka K, O'Neil PM, Davies M, Greenway F, D CWL, Claudius B, et al. Early Weight Loss with Liraglutide 3.0 mg Predicts 1-Year Weight Loss and is Associated with Improvements in Clinical Markers. *Obesity* (Silver Spring). 2016;24(11):2278-88.
  74. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Gruber K, et al. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obesity* (Silver Spring). 2019;27(1):75-86.
  75. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(7):641-51.
  76. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Nanni G, et al. Bariatric-metabolic

- surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9997):964-73.
77. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, Thomas AJ, Connett JE, Bantle JP, et al. Lifestyle Intervention and Medical Management With vs Without Roux-en-Y Gastric Bypass and Control of Hemoglobin A1c, LDL Cholesterol, and Systolic Blood Pressure at 5 Years in the Diabetes Surgery Study. *JAMA*. 2018;319(3):266-78.
  78. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-52.
  79. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA, Anderson SG, Keavney BD, Myint PK, et al. Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2014;173(1):20-8.
  80. Sjostrom L, Gummesson A, Sjostrom CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(7):653-62.
  81. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, et al. Clinical Practice Guidelines for the Perioperative Nutrition, Metabolic, and Nonsurgical Support of Patients Undergoing Bariatric Procedures - 2019 Update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, the Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists - Executive Summary. *Endocr Pract*. 2019;25(12):1346-59.
  82. Espinet Coll E, Lopez-Nava Breviere G, Nebreda Duran J, Marra-Lopez Valenciano C, Turro Arau R, Esteban Lopez-Jamar JM, et al. Spanish Consensus Document on Bariatric Endoscopy. Part 1. General considerations. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(6):386-99.
  83. Kurian M, Kroh M, Chand B, Mikami D, Reavis K, Khaitan L. SAGES review of endoscopic and minimally invasive bariatric interventions: a review of endoscopic and non-surgical bariatric interventions. *Surg Endosc*. 2018;32(10):4063-7.
  84. Saunders KH, Igel LI, Saumoy M, Sharaiha RZ, Aronne LJ. Devices and Endoscopic Bariatric Therapies for Obesity. *Curr Obes Rep*. 2018;7(2):162-71.
  85. Ruban A, Uthayakumar A, Ashrafian H, Teare JP. Endoscopic Interventions in the Treatment of Obesity and Diabetes. *Dig Dis Sci*. 2018;63(7):1694-705.
  86. Vargas EJ, Rizk M, Bazerbach F, Abu Dayyeh BK. Medical Devices for Obesity Treatment: Endoscopic Bariatric Therapies. *Med Clin North Am*. 2018;102(1):149-63.
  87. Edelman AB, Cherala G, Stanczyk FZ. Metabolism and pharmacokinetics of contraceptive steroids in obese women: a review. *Contraception*. 2010;82(4):314-23.
  88. Edelman AB, Carlson NE, Cherala G, Munar MY, Stouffer RL, Cameron JL, et al. Impact of obesity on oral contraceptive pharmacokinetics and hypothalamic-pituitary-ovarian activity. *Contraception*. 2009;80(2):119-27.
  89. Westhoff CL, Torgal AH, Mayeda ER, Pike MC, Stanczyk FZ. Pharmacokinetics of a combined oral contraceptive in obese and normal-weight women. *Contraception*. 2010;81(6):474-80.
  90. Segall-Gutierrez P, Taylor D, Liu X, Stanczyk F, Azen S, Mishell DR, Jr. Follicular development and ovulation in extremely obese women receiving depo-medroxyprogesterone acetate subcutaneously. *Contraception*. 2010;81(6):487-95.
  91. Glasier A, Cameron ST, Blithe D, Scherrer B, Mathe H, Levy D, et al. Can we identify women at risk of pregnancy despite using emergency contraception? Data from randomized trials of ulipristal acetate and levonorgestrel. *Contraception*. 2011;84(4):363-7.
  92. Lopez LM, Bernholz A, Chen M, Grey TW, Otterness C, Westhoff C, et al. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(8):CD008452.
  93. Kaulhausen H, Klingsiek L, Breuer H. [Changes of the renin-angiotensin-aldosterone system under contraceptive steroids. Contribution to the etiology of hypertension under hormonal contraceptives]. *Fortschr Med*. 1976;94(33):1925-30.
  94. Mattsson C, Olsson T. Estrogens and glucocorticoid hormones in adipose tissue metabolism. *Curr Med Chem*. 2007;14(27):2918-24.
  95. Chasan-Taber L, Willett WC, Manson JE, Spiegelman D, Hunter DJ, Curhan G, et al. Prospective study of oral contraceptives and hypertension among women in the United States. *Circulation*. 1996;94(3):483-9.

96. Scarabin PY, Vissac AM, Kirzin JM, Bourgeat P, Amiral J, Agher R, et al. Elevated plasma fibrinogen and increased fibrin turnover among healthy women who both smoke and use low-dose oral contraceptives--a preliminary report. *Thromb Haemost.* 1999;82(3):1112-6.
97. Kelsey B. Contraceptive for obese women: considerations. *Nurse Pract.* 2010;35(3):24-31; quiz -2.
98. Krauss RM, Burkman RT, Jr. The metabolic impact of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167(4 Pt 2):1177-84.
99. Kjos SL, Peters RK, Xiang A, Thomas D, Schaefer U, Buchanan TA. Contraception and the risk of type 2 diabetes mellitus in Latina women with prior gestational diabetes mellitus. *JAMA.* 1998;280(6):533-8.
100. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Shapiro S. Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2001;161(8):1065-70.
101. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, Williams TJ, MacRae KD, Farmer RD. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000;5(4):265-74.
102. Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2011;183(18):E1319-25.
103. Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion Number 540: Risk of venous thromboembolism among users of drospirenone-containing oral contraceptive pills. *Obstet Gynecol.* 2012;120(5):1239-42.
104. Suchon P, Al Frouh F, Henneuse A, Ibrahim M, Brunet D, Barthet MC, et al. Risk factors for venous thromboembolism in women under combined oral contraceptive. The PIL Genetic Risk Monitoring (PILGRIM) Study. *Thromb Haemost.* 2016;115(1):135-42.
105. van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ.* 2009;339:b2921.
106. Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ.* 2009;339:b2890.
107. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet.* 2003;361(9364):1159-67.
108. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). *Cancer Causes Control.* 1997;8(1):65-72.
109. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2025-32.
110. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ.* 2007;335(7621):651.
111. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM, et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA.* 2000;284(14):1791-8.
112. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 2008;371(9609):303-14.
113. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6):580 e1- e9.
114. Kwon JS, Lu KH. Cost-effectiveness analysis of endometrial cancer prevention strategies for obese women. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):56-63.
115. Marceau P, Kaufman D, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Outcome of pregnancies after biliopancreatic diversion. *Obes Surg.* 2004;14(3):318-24.
116. Paulen ME, Zapata LB, Cansino C, Curtis KM, Jamieson DJ. Contraceptive use among women with a history of bariatric surgery: a systematic review. *Contraception.* 2010;82(1):86-94.
117. Victor A, Odland V, Kral JG. Oral contraceptive absorption and sex hormone binding globulins in obese women: effects of jejunoileal bypass. *Gastroenterol Clin North Am.* 1987;16(3):483-91.
118. Gerrits EG, Ceulemans R, van Hee R, Hendrickx

- L, Totte E. Contraceptive treatment after biliopancreatic diversion needs consensus. *Obes Surg.* 2003;13(3):378-82.
119. Grimes DA, Shields WC. Family planning for obese women: challenges and opportunities. *Contraception.* 2005;72(1):1-4.
  120. Gesink Law DC, Maclehorse RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod.* 2007;22(2):414-20.
  121. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod.* 2008;23(2):324-8.
  122. Dag ZO, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2015;16(2):111-7.
  123. Kini S, Ramalingam M, Mahmood TA. Obesity and female infertility. In: Mahmood TA, Arulkumaran S, Chervenak FA, editors. *Obesity and Gynecology.* 2nd ed. Chennai, India: Elsevier; 2020. p. 83-90.
  124. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril.* 2017;107(4):840-7.
  125. Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod.* 2015;30(1):122-32.
  126. Styne-Gross A, Elkind-Hirsch K, Scott RT, Jr. Obesity does not impact implantation rates or pregnancy outcome in women attempting conception through oocyte donation. *Fertil Steril.* 2005;83(6):1629-34.
  127. Wattanakumtornkul S, Damario MA, Stevens Hall SA, Thornhill AR, Tummon IS. Body mass index and uterine receptivity in the oocyte donation model. *Fertil Steril.* 2003;80(2):336-40.
  128. Dessolle L, Darai E, Cornet D, Rouzier R, Coutant C, Mandelbaum J, et al. Determinants of pregnancy rate in the donor oocyte model: a multivariate analysis of 450 frozen-thawed embryo transfers. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3082-9.
  129. Bellver J, Rossal LP, Bosch E, Zuniga A, Corona JT, Melendez F, et al. Obesity and the risk of spontaneous abortion after oocyte donation. *Fertil Steril.* 2003;79(5):1136-40.
  130. Lashen H, Fear K, Sturdee DW. Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study. *Hum Reprod.* 2004;19(7):1644-6.
  131. Gonzalez RR, Leavis P. Leptin upregulates beta3-integrin expression and interleukin-1beta, upregulates leptin and leptin receptor expression in human endometrial epithelial cell cultures. *Endocrine.* 2001;16(1):21-8.
  132. Kort JD, Winget C, Kim SH, Lathi RB. A retrospective cohort study to evaluate the impact of meaningful weight loss on fertility outcomes in an overweight population with infertility. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1400-3.
  133. Sim KA, Dezarnaulds GM, Denyer GS, Skilton MR, Caterson ID. Weight loss improves reproductive outcomes in obese women undergoing fertility treatment: a randomized controlled trial. *Clin Obes.* 2014;4(2):61-8.
  134. De Sousa SMD, Norman RJP. Metabolic syndrome, diet and exercise. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:140-51.
  135. Maciejewski ML, Arterburn DE, Van Scoyoc L, Smith VA, Yancy WS, Jr., Weidenbacher HJ, et al. Bariatric Surgery and Long-term Durability of Weight Loss. *JAMA Surg.* 2016;151(11):1046-55.
  136. Merhi ZO. Impact of bariatric surgery on female reproduction. *Fertil Steril.* 2009;92(5):1501-8.
  137. Teitelman M, Grotegut CA, Williams NN, Lewis JD. The impact of bariatric surgery on menstrual patterns. *Obes Surg.* 2006;16(11):1457-63.
  138. Eid GM, Cottam DR, Velcu LM, Mattar SG, Korytkowski MT, Gosman G, et al. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;1(2):77-80.
  139. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 105: Bariatric surgery and pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1405-13.
  140. Best D, Avenell A, Bhattacharya S. How effective are weight-loss interventions for improving fertility in women and men who are overweight or obese? A systematic review and meta-analysis of the evidence. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):681-705.
  141. Hauner H, Petzinna D, Sommerauer B, Toplak H. Effect of acarbose on weight maintenance after dietary weight loss in obese subjects. *Diabetes Obes Metab.* 2001;3(6):423-7.
  142. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2015;21(5):560-74.
  143. Kallen BA. Antiobesity drugs in early pregnancy and congenital malformations in the offspring.

- Obes Res Clin Pract. 2014;8(6):e571-6.
144. Kumar P, Arora S. Orlistat in polycystic ovarian syndrome reduces weight with improvement in lipid profile and pregnancy rates. *J Hum Reprod Sci.* 2014;7(4):255-61.
  145. Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, et al. Randomized Controlled Trial of Preconception Interventions in Infertile Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4048-58.
  146. Moini A, Kanani M, Kashani L, Hosseini R, Hosseini L. Effect of orlistat on weight loss, hormonal and metabolic profiles in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Endocrine.* 2015;49(1):286-9.
  147. Niafar M, Pourafkari L, Porhomayon J, Nader N. A systematic review of GLP-1 agonists on the metabolic syndrome in women with polycystic ovaries. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(3):509-15.
  148. Chatzis P, Tziomalos K, Pratilas GC, Makris V, Sotiriadis A, Dinas K. The Role of Antiobesity Agents in the Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Folia Med (Plovdiv).* 2018;60(4):512-20.
  149. Fisher SC, Kim SY, Sharma AJ, Rochat R, Morrow B. Is obesity still increasing among pregnant women? Prepregnancy obesity trends in 20 states, 2003-2009. *Prev Med.* 2013;56(6):372-8.
  150. Siega-Riz AM. Prepregnancy obesity: determinants, consequences, and solutions. *Adv Nutr.* 2012;3(1):105-7.
  151. Poston L, Harthoorn LF, Van Der Beek EM, Contributors to the IEW. Obesity in pregnancy: implications for the mother and lifelong health of the child. A consensus statement. *Pediatr Res.* 2011;69(2):175-80.
  152. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 1998;338(3):147-52.
  153. Stang J, Huffman LG. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Obesity, Reproduction, and Pregnancy Outcomes. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116(4):677-91.
  154. Hinkle SN, Sharma AJ, Kim SY, Park S, Dalenius K, Brindley PL, et al. Prepregnancy obesity trends among low-income women, United States, 1999-2008. *Matern Child Health J.* 2012;16(7):1339-48.
  155. Kim HH, Monteiro K, Phanthavong S, Viner-Brown S. Prepregnancy Obesity and Adverse Health Conditions in Rhode Island. *R I Med J* (2013). 2015;98(3):39-41.
  156. Declercq E, MacDorman M, Cabral H, Stotland N. Prepregnancy Body Mass Index and Infant Mortality in 38 U.S. States, 2012-2013. *Obstet Gynecol.* 2016;127(2):279-87.
  157. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No 156: Obesity in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015;126(6):e112-e26.
  158. Denison FC, Aedla NR, Keag O, Hor K, Reynolds RM, Milne A, et al. Care of Women with Obesity in Pregnancy: Green-top Guideline No. 72. *BJOG.* 2019;126(3):e62-e106.
  159. Farquhar CM, Gillett WR. Prioritising for fertility treatments--should a high BMI exclude treatment? *BJOG.* 2006;113(10):1107-9.
  160. Cavalcante MB, Sarno M, Peixoto AB, Araujo Junior E, Barini R. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(1):30-8.
  161. Rasmark Roepke E, Matthiesen L, Rylance R, Christiansen OB. Is the incidence of recurrent pregnancy loss increasing? A retrospective register-based study in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017;96(11):1365-72.
  162. Stirrat GM. Recurrent miscarriage. *Lancet.* 1990;336(8716):673-5.
  163. Metwally M, Saravelos SH, Ledger WL, Li TC. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2010;94(1):290-5.
  164. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2007;13(5):433-44.
  165. Bellver J, Melo MA, Bosch E, Serra V, Remohi J, Pellicer A. Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril.* 2007;88(2):446-51.
  166. Hamilton-Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotrophin. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(2):128-31.
  167. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril.* 2008;90(3):714-26.
  168. Carrell DT, Jones KP, Peterson CM, Aoki V, Emery

- BR, Campbell BR. Body mass index is inversely related to intrafollicular HCG concentrations, embryo quality and IVF outcome. *Reprod Biomed Online*. 2001;3(2):109-11.
169. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 1989;1(2):60-3.
170. Cupisti S, Kajaia N, Dittrich R, Duezenli H, Beckmann MW, Mueller A. Body mass index and ovarian function are associated with endocrine and metabolic abnormalities in women with hyperandrogenic syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(5):711-9.
171. Pettigrew R, Hamilton-Fairley D. Obesity and female reproductive function. *Br Med Bull*. 1997;53(2):341-58.
172. Carmina E, Bucchieri S, Esposito A, Del Puente A, Mansueto P, Orio F, et al. Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2500-5.
173. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. *Nurs Clin North Am*. 2018;53(3):407-20.
174. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010;140(3):347-64.
175. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(2):261-74.
176. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456-88.
177. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids*. 2013;78(8):782-5.
178. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and Pcos Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 2. *Endocr Pract*. 2015;21(12):1415-26.
179. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am*. 2008;92(5):1163-92, xi.
180. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(2):524-9.
181. van Wely M, Bayram N, van der Veen F, Bossuyt PM. Predicting ongoing pregnancy following ovulation induction with recombinant FSH in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2005;20(7):1827-32.
182. Palomba S, Orio F, Jr., Falbo A, Russo T, Tolino A, Zullo F. Plasminogen activator inhibitor 1 and miscarriage after metformin treatment and laparoscopic ovarian drilling in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005;84(3):761-5.
183. Glueck CJ, Wang P, Bornovali S, Goldenberg N, Sieve L. Polycystic ovary syndrome, the G1691A factor V Leiden mutation, and plasminogen activator inhibitor activity: associations with recurrent pregnancy loss. *Metabolism*. 2003;52(12):1627-32.
184. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK. Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1999;48(12):1589-95.
185. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod*. 2002;17(11):2858-64.
186. Fedorcsak P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2001;16(6):1086-91.
187. Hamilton M, Maheshwari A. Obesity and assisted reproduction. In: Mahmood TA, Arulkumaran S, Chervenak FA, editors. *Obesity and Gynecology*. 2nd ed. Chennai, India: Elsevier; 2020. p. 97-104.
188. Sneed ML, Uhler ML, Grotjan HE, Rapisarda JJ, Lederer KJ, Beltsos AN. Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Hum Reprod*. 2008;23(8):1835-9.
189. Goldman RH, Farland LV, Thomas AM, Zera CA, Ginsburg ES. The combined impact of maternal age and body mass index on cumulative live birth following in vitro fertilization. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;221(6):617 e1- e13.
190. Chong AP, Rafael RW, Forte CC. Influence of weight in the induction of ovulation with human menopausal gonadotropin and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril*. 1986;46(4):599-603.
191. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth

- rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2019;25(4):439-51.
192. Luke B, Brown MB, Stern JE, Missmer SA, Fujimoto VY, Leach R, et al. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Hum Reprod*. 2011;26(1):245-52.
  193. Reslova T, Tosner J, Resl M, Kugler R, Vavrova I. Endometrial polyps. A clinical study of 245 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 1999;262(3-4):133-9.
  194. Serhat E, Cogendez E, Selcuk S, Asoglu MR, Arioglu PF, Eren S. Is there a relationship between endometrial polyps and obesity, diabetes mellitus, hypertension? *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(5):937-41.
  195. Onalan R, Onalan G, Tonguc E, Ozdener T, Dogan M, Mollamahmutoglu L. Body mass index is an independent risk factor for the development of endometrial polyps in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2009;91(4):1056-60.
  196. Stocco C. Tissue physiology and pathology of aromatase. *Steroids*. 2012;77(1-2):27-35.
  197. Emaus A, Espetvedt S, Veierod MB, Ballard-Barbash R, Furberg AS, Ellison PT, et al. 17-beta-estradiol in relation to age at menarche and adult obesity in premenopausal women. *Hum Reprod*. 2008;23(4):919-27.
  198. National Institute for Health and Care Excellence. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE guideline [NG88] [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng88>.
  199. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. National Heavy Menstrual Bleeding Audit. Final Report [cited 2021 May 31]. Available from: [https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/research--audit/national\\_hmb\\_audit\\_final\\_report\\_july\\_2014.pdf](https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/research--audit/national_hmb_audit_final_report_july_2014.pdf).
  200. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes*. 1979;3(1):57-73.
  201. Lash MM, Armstrong A. Impact of obesity on women's health. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1712-6.
  202. Kulie T, Slattengren A, Redmer J, Counts H, Eglash A, Schrager S. Obesity and women's health: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med*. 2011;24(1):75-85.
  203. McMahon MD, Scott DM, Saks E, Tower A, Raker CA, Matteson KA. Impact of obesity on outcomes of hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(2):259-65.
  204. Madsen AM, El-Nashar SA, Hopkins MR, Khan Z, Famuyide AO. Endometrial ablation for the treatment of heavy menstrual bleeding in obese women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2013;121(1):20-3.
  205. Hillman JB, Miller RJ, Inge TH. Menstrual concerns and intrauterine contraception among adolescent bariatric surgery patients. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20(4):533-8.
  206. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2001;98(2):325-31.
  207. Rachon D, Teede H. Ovarian function and obesity-interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316(2):172-9.
  208. Arnold M, Pandeya N, Byrnes G, Renehan PAG, Stevens GA, Ezzati PM, et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015;16(1):36-46.
  209. McCormick BA, Wilburn RD, Thomas MA, Williams DB, Maxwell R, Aubuchon M. Endometrial thickness predicts endometrial hyperplasia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011;95(8):2625-7.
  210. Winder AA, Kularatna M, MacCormick AD. Does Bariatric Surgery Affect the Incidence of Endometrial Cancer Development? A Systematic Review. *Obes Surg*. 2018;28(5):1433-40.
  211. MacKintosh ML, Derbyshire AE, McVey RJ, Bolton J, Nickkho-Amiry M, Higgins CL, et al. The impact of obesity and bariatric surgery on circulating and tissue biomarkers of endometrial cancer risk. *Int J Cancer*. 2019;144(3):641-50.
  212. Rowland AS, Baird DD, Long S, Wegienka G, Harlow SD, Alavanja M, et al. Influence of medical conditions and lifestyle factors on the menstrual cycle. *Epidemiology*. 2002;13(6):668-74.
  213. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod*. 1998;13(6):1502-5.
  214. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, infertile women. *Hum Reprod*. 1996;11(9):1884-91.
  215. Roberts H, Hickey M. Managing the menopause: An update. *Maturitas*. 2016;86:53-8.
  216. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect

- of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(5):538-54.
217. Genazzani AR, Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(3):145-50.
  218. Al-Safi ZA, Polotsky AJ. Obesity and menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(4):548-53.
  219. Thurston RC, Sowers MR, Sternfeld B, Gold EB, Bromberger J, Chang Y, et al. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol*. 2009;170(6):766-74.
  220. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*. 2015;82(3):308-13.
  221. Schenck-Gustafsson K. Risk factors for cardiovascular disease in women. *Maturitas*. 2009;63(3):186-90.
  222. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2004;292(13):1573-80.
  223. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
  224. Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause*. 2018;25(11):1331-8.
  225. Lambrinoudaki I, Brincat M, Erel CT, Gambacciani M, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, et al. EMAS position statement: managing obese postmenopausal women. *Maturitas*. 2010;66(3):323-6.
  226. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-53.
  227. Ebbesen MH, Hunskaar S, Rortveit G, Hannestad YS. Prevalence, incidence and remission of urinary incontinence in women: longitudinal data from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *BMC Urol*. 2013;13:27.
  228. Hannestad YS, Rortveit G, Sandvik H, Hunskaar S, Norwegian EsEoLitCoN-T. A community-based epidemiological survey of female urinary incontinence: the Norwegian EPINCONT study. *Epidemiology of Incontinence in the County of Nord-Trøndelag. J Clin Epidemiol*. 2000;53(11):1150-7.
  229. Brown JS, Seeley DG, Fong J, Black DM, Ensrud KE, Grady D. Urinary incontinence in older women: who is at risk? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Obstet Gynecol*. 1996;87(5 Pt 1):715-21.
  230. Schreiber Pedersen L, Lose G, Hoybye MT, Elsner S, Waldmann A, Rudnicki M. Prevalence of urinary incontinence among women and analysis of potential risk factors in Germany and Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(8):939-48.
  231. Subak LL, Whitcomb E, Shen H, Saxton J, Vittinghoff E, Brown JS. Weight loss: a novel and effective treatment for urinary incontinence. *J Urol*. 2005;174(1):190-5.
  232. Bliss DZ, Harms S, Garrard JM, Cunanan K, Savik K, Gurvich O, et al. Prevalence of incontinence by race and ethnicity of older people admitted to nursing homes. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):451 e1-7.
  233. Nelson R, Furner S, Jesudason V. Fecal incontinence in Wisconsin nursing homes: prevalence and associations. *Dis Colon Rectum*. 1998;41(10):1226-9.
  234. Markland AD, Richter HE, Burgio KL, Bragg C, Hernandez AL, Subak LL. Fecal incontinence in obese women with urinary incontinence: prevalence and role of dietary fiber intake. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(5):566 e1-6.
  235. Hunskaar S. A systematic review of overweight and obesity as risk factors and targets for clinical intervention for urinary incontinence in women. *Neurourol Urodyn*. 2008;27(8):749-57.
  236. Fuganti PE, Gowdy JM, Santiago NC. Obesity and smoking: are they modulators of cough intravesical peak pressure in stress urinary incontinence? *Int Braz J Urol*. 2011;37(4):528-33.
  237. Brochard C, Venara A, Bodere A, Ropert A, Bouguen G, Siproudhis L. Pathophysiology of fecal incontinence in obese patients: A prospective case-matched study of 201 patients. *Neurogastroenterol Motil*. 2017;29(8).
  238. Brennan EA, Tang S, Birch C, Murphy M, Ross S, Robert M, et al. Five years after midurethral sling surgery for stress incontinence: obesity continues to have an impact on outcomes. *Int Urogynecol J*. 2017;28(4):621-8.

239. Hong KD, DaSilva G, Dollerschell JT, Wexner SD. Suboptimal results after sphincteroplasty: another hazard of obesity. *Tech Coloproctol.* 2014;18(11):1055-9.
240. Subak LL, Wing R, West DS, Franklin F, Vittinghoff E, Creasman JM, et al. Weight loss to treat urinary incontinence in overweight and obese women. *N Engl J Med.* 2009;360(5):481-90.
241. Purwar B, Cartwright R, Cavalcanti G, Digesu GA, Fernando R, Khullar V. The impact of bariatric surgery on urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2019;30(8):1225-37.
242. Montenegro M, Slongo H, Juliato CRT, Minassian VA, Tavakkoli A, Brito LGO. The Impact of Bariatric Surgery on Pelvic Floor Dysfunction: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(5):816-25.
243. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Pineros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941-53.
244. Benedetto C, Salvagno F, Canuto EM, Gennarelli G. Obesity and female malignancies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(4):528-40.
245. Sung H, Siegel RL, Torre LA, Pearson-Stuttard J, Islami F, Fedewa SA, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(2):88-112.
246. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet.* 2014;384(9945):755-65.
247. Amadou A, Ferrari P, Muwonge R, Moskal A, Biessy C, Romieu I, et al. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14(8):665-78.
248. Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev.* 2014;36:114-36.
249. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;137(1):307-14.
250. Ritte R, Lukanova A, Berrino F, Dossus L, Tjønneland A, Olsen A, et al. Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast Cancer Res.* 2012;14(3):R76.
251. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet.* 2019;394(10204):1159-68.
252. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1674-85.
253. Oh SW, Park CY, Lee ES, Yoon YS, Lee ES, Park SS, et al. Adipokines, insulin resistance, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: a cohort study. *Breast Cancer Res.* 2011;13(2):R34.
254. Rogers CJ, Prabhu KS, Vijay-Kumar M. The microbiome and obesity-an established risk for certain types of cancer. *Cancer J.* 2014;20(3):176-80.
255. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(5):41.
256. Maruthur NM, Bolen S, Brancati FL, Clark JM. Obesity and mammography: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2009;24(5):665-77.
257. Garland M, Hsu FC, Clark C, Chiba A, Howard-McNatt M. The impact of obesity on outcomes for patients undergoing mastectomy using the ACS-NSQIP data set. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(3):723-6.
258. Panayi AC, Agha RA, Sieber BA, Orgill DP. Impact of Obesity on Outcomes in Breast Reconstruction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Reconstr Microsurg.* 2018;34(5):363-75.
259. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA, Hojris I, Jakobsen EH, Nielsen D, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):25-31.
260. Burkheimer E, Starks L, Khan M, Oostendorp L, Melnik MK, Chung MH, et al. The impact of obesity on treatment choices and outcomes in operable breast cancer. *Am J Surg.* 2019;217(3):474-7.
261. Ross KH, Gogineni K, Subhedar PD, Lin JY, McCullough LE. Obesity and cancer treatment efficacy: Existing challenges and opportunities. *Cancer.* 2019;125(10):1588-92.
262. Griggs JJ, Mangu PB, Anderson H, Balaban EP, Dignam JJ, Hryniuk WM, et al. Appropriate chemotherapy dosing for obese adult patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2012;30(13):1553-61.

263. Mantarro S, Rossi M, Bonifazi M, D'Amico R, Blandizzi C, La Vecchia C, et al. Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab: a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med*. 2016;11(1):123-40.
264. Vaysse C, Muller C, Fallone F. Obesity: an heavyweight player in breast cancer's chemoresistance. *Oncotarget*. 2019;10(35):3207-8.
265. Jiralerspong S, Goodwin PJ. Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4203-16.
266. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1901-14.
267. Christou NV, Lieberman M, Sampalis F, Sampalis JS. Bariatric surgery reduces cancer risk in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4(6):691-5.
268. Logue J, Thompson L, Romanes F, Wilson DC, Thompson J, Sattar N, et al. Management of obesity: summary of SIGN guideline. *BMJ*. 2010;340:c154.
269. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD003677.
270. Mullen JT, Moorman DW, Davenport DL. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery. *Ann Surg*. 2009;250(1):166-72.
271. Glance LG, Wissler R, Mukamel DB, Li Y, Diachun CA, Salloum R, et al. Perioperative outcomes among patients with the modified metabolic syndrome who are undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2010;113(4):859-72.
272. Hill J, Treasure T, Guideline Development Group. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in patients admitted to hospital: summary of the NICE guideline. *Heart*. 2010;96(11):879-82.
273. Sprung J, Whalley DG, Falcone T, Warner DO, Hubmayr RD, Hammel J. The impact of morbid obesity, pneumoperitoneum, and posture on respiratory system mechanics and oxygenation during laparoscopy. *Anesth Analg*. 2002;94(5):1345-50.
274. Balk EM, Moorthy D, Obadan NO, Patel K, Ip S, Chung M, et al. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews*. Rockville (MD) 2011.
275. Irvine LM, Shaw RW. The effects of patient obesity in gynaecological practice. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003;13(3):179-84.
276. Eltabbakh GH, Shamonki MI, Moody JM, Garafano LL. Hysterectomy for obese women with endometrial cancer: laparoscopy or laparotomy? *Gynecol Oncol*. 2000;78(3 Pt 1):329-35.
277. Heinberg EM, Crawford BL, 3rd, Weitzen SH, Bonilla DJ. Total laparoscopic hysterectomy in obese versus nonobese patients. *Obstet Gynecol*. 2004;103(4):674-80.
278. DeMaria EJ, Carmody BJ. Perioperative management of special populations: obesity. *Surg Clin North Am*. 2005;85(6):1283-9, xii.
279. Classen DC, Evans RS, Pestotnik SL, Horn SD, Menlove RL, Burke JP. The timing of prophylactic administration of antibiotics and the risk of surgical-wound infection. *N Engl J Med*. 1992;326(5):281-6.
280. Pevzner L, Swank M, Krepel C, Wing DA, Chan K, Edmiston CE, Jr. Effects of maternal obesity on tissue concentrations of prophylactic cefazolin during cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. 2011;117(4):877-82.
281. Wilson AT, Reilly CS. Anaesthesia and the obese patient. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(8):427-35.
282. Lecube A, Freitas P, Monereo S, Souto S, Tinahones FJ. Consenso ibérico sobre tratamiento farmacológico de la obesidad en el paciente adulto: Posicionamiento de las Sociedades Español y Portuguesa para el Estudio de la Obesidad (SEEDO-SPEO). *Bariátrica & Metabólica Ibero-Americana*. 2018;8.2.4:2325-43.
283. Rubio Herrera MA, Fernández-García JM, Corio Andújar R, Santos Altozano C, Urieta Carpi JJ. Tratamiento farmacológico de la obesidad para médicos de Atención Primaria. *Semergen*. 2019;45(8):559-65.
284. JM Muñoz. Manual del Dolor Agudo Postoperatorio. Comisión Hospital sin Dolor. Hospital Universitario La paz
285. Anita L. Comley, PhD, RN, AOCN and Elaine DeMeyer, RN, MSN, AOCN Baylor University Medical Center (A.L.C.), Dallas; and Trinity Valley Community College Health Science Center (E.D.), Kaufman, Texas, USA Assessing Patient Satisfaction with Pain Management Through a Continuous Quality Improvement Effort . *Journal of Pain and Symptom Management* Vol 21 No 1 January 2001



Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de peso corporal en la semana 160, % (IC 95%)	49,6	23,4	3,2** (2,6; 3,9)		
Proporción de pacientes que pierden $>10\%$ de peso corporal en la semana 160, % (IC 95%)	24,4	9,5	3,1** (2,3; 4,1)		
<b>Glucemia y factores cardiometabólicos</b>					
HbA <sub>1c</sub> , %	5,8	-0,4	5,7	-0,1	-0,21** (-0,24; -0,18)
GPA, mmol/l	5,5	-0,4	5,5	0,04	-0,4** (-0,5; -0,4)
Presión arterial sistólica, mmHg	124,8	-3,2	125,0	-0,4	-2,8** (-3,8; -1,8)
Presión arterial diastólica, mmHg	79,4	-2,4	79,8	-1,7	-0,6 (-1,3; 0,1)
Circunferencia de la cintura, cm	116,6	-6,9	116,7	-3,4	-3,5** (-4,2; -2,8)

Grupo completo de análisis. En lo que se refiere al peso corporal, HbA<sub>1c</sub>, GPA, presión arterial y circunferencia de la cintura, los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 160 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 160 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden  $\geq 5\%$  de peso corporal. La falta de valores pospositivos se imputaron utilizando la última observación obtenida. \*\* p<0,0001. IC=intervalo de confianza. GPA=glucosa plasmática en ayunas. DS=desviación estándar.

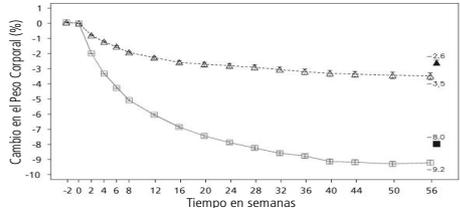


Figura 1 Cambio en el peso corporal inicial (%) con el tiempo en el ensayo 1 (0-56 semanas)

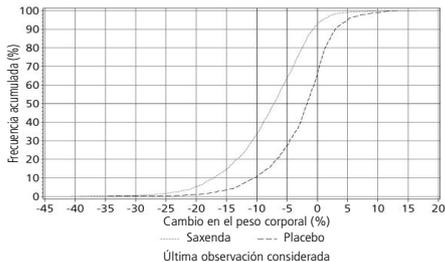


Figura 2 Distribución acumulada del cambio de peso (%) tras 56 semanas de tratamiento en el ensayo 1

Tabla 6 Ensayo 2: Cambios en peso corporal, glucemia y parámetros cardiometabólicos en la semana 56 respecto a los valores iniciales

	Saxenda (N=412)	Placebo (N=211)	Saxenda vs. placebo		
<b>Peso corporal</b>					
Valor inicial, kg (DS)	105,6 (21,9)	106,7 (21,2)			
Cambio medio en la semana 56, % (IC 95%)	-5,9	-2,0	-4,0** (-4,8; -3,1)		
Cambio medio en la semana 56, kg (IC 95%)	-6,2	-2,2	-4,1** (-5,0; -3,1)		
Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	49,8	13,5	6,4** (4,1; 10,0)		
Proporción de pacientes que pierden $>10\%$ de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	22,9	4,2	6,8** (3,4; 13,8)		
<b>Glucemia y factores cardiometabólicos</b>					
Valor inicial	Cambio	Valor inicial	Cambio		
HbA <sub>1c</sub> , %	7,9	-1,3	7,9	-0,4	-0,9** (-1,1; -0,8)
GPA, mmol/l	8,8	-1,9	8,6	-0,1	-1,8** (-2,1; -1,4)
Presión arterial sistólica, mmHg	128,9	-3,0	129,2	-0,4	-2,6* (-4,6; -0,6)
Presión arterial diastólica, mmHg	79,0	-1,0	79,3	-0,6	-0,4 (-1,7; 1,0)
Circunferencia de la cintura, cm	118,1	-6,0	117,3	-2,8	-3,7** (-4,2; -2,2)

Grupo completo de análisis. En lo que se refiere al peso corporal, HbA<sub>1c</sub>, GPA, presión arterial y circunferencia de la cintura, los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden  $\geq 5\%$  de peso corporal. La falta de valores pospositivos se imputaron utilizando la última observación obtenida. \* p<0,05. \*\* p<0,0001. IC=intervalo de confianza. GPA=glucosa plasmática en ayunas. DS=desviación estándar.

Tabla 7 Ensayo 3: Cambios en peso corporal y en el Índice de Apnea-Hipopnea en la semana 32 respecto a los valores iniciales

	Saxenda (N=180)	Placebo (N=179)	Saxenda vs. placebo	
<b>Peso corporal</b>				
Valor inicial, kg (DS)	116,5 (23,0)	118,7 (25,4)		
Cambio medio en la semana 32, % (IC 95%)	-5,7	-1,6	-4,2** (-5,2; -3,1)	
Cambio medio en la semana 32, kg (IC 95%)	-6,8	-1,8	-4,9** (-6,2; -3,7)	
Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de peso corporal en la semana 32, % (IC 95%)	46,4	18,1	3,9** (2,4; 6,4)	
Proporción de pacientes que pierden $>10\%$ de peso corporal en la semana 32, % (IC 95%)	22,4	1,5	19,0** (5,7; 63,1)	
<b>Índice de Apnea-Hipopnea, episodios/hora</b>				
Valor inicial	Cambio	Valor inicial	Cambio	
49,0	-12,2	49,3	-6,1	-6,1* (-11,0; -1,2)

Grupo completo de análisis. Los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 32 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 32 son diferencias estimadas de tratamiento (IC 95%). Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden  $\geq 5\%$  de peso corporal. La falta de valores pospositivos se imputaron utilizando la última observación obtenida. \* p<0,05. \*\* p<0,0001. IC=intervalo de confianza. DS=desviación estándar.

Tabla 8 Ensayo 4: Cambios en peso corporal en la semana 56 respecto al valor inicial

	Saxenda (N=207)	Placebo (N=206)	Saxenda vs. placebo
<b>Peso corporal</b>			
Valor inicial, kg (DS)	100,7 (20,8)	98,9 (21,2)	
Cambio medio en la semana 56, % (IC 95%)	-6,3	-0,2	-6,1** (-7,5; -4,6)
Cambio medio en la semana 56, kg (IC 95%)	-6,0	-0,2	-5,9** (-7,3; -4,4)
Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	50,7	21,3	3,8** (2,4; 6,0)
Proporción de pacientes que pierden $>10\%$ de peso corporal en la semana 56, % (IC 95%)	27,4	6,8	5,1** (2,7; 9,7)

Grupo completo de análisis. Los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden  $\geq 5\%$  de peso corporal. La falta de valores pospositivos se imputaron utilizando la última observación obtenida. \*\* p<0,0001. IC=intervalo de confianza. DS=desviación estándar.

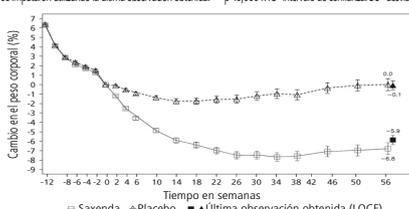


Figura 3 Cambio en el peso corporal (%) con el tiempo desde la aleatorización (semana 0) para el ensayo 4

Antes de la semana 0, el tratamiento de los pacientes consistió exclusivamente en una dieta baja en calorías y ejercicio. En la semana 0 los pacientes fueron aleatorizados para recibir Saxenda o placebo. El tratamiento de acuerdo con las propiedades farmacológicas de los fármacos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos antirrituálicos tras el tratamiento con liraglutida. En los ensayos clínicos, el 25% de los pacientes tratados con liraglutida desarrolló anticuerpos antirrituálicos. La formación de anticuerpos no se ha asociado con una reducción en la eficacia de liraglutida. Evaluación cardiovascular. Un grupo de expertos independiente y externo se encargó de valorar los acontecimientos adversos cardiovasculares graves (MACE) y los defínio como infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal y muerte cardiovascular. En todos los ensayos clínicos a largo plazo realizados con Saxenda, se produjeron 6 MACE en pacientes tratados con liraglutida y 10 MACE en pacientes que recibieron placebo. El índice de riesgo y el IC (95%) es 0,33 [0,12; 0,90] para liraglutida en comparación con placebo. En los ensayos clínicos de fase 3 se ha observado que liraglutida produce un aumento medio de la frecuencia cardíaca desde el valor inicial de 2,5 latidos por minuto (el valor varía entre los ensayos de 1,6 a 3,6 latidos por minuto). La frecuencia cardíaca alcanzó su valor máximo después de 6 semanas de aleatorización. No se ha determinado el impacto clínico a largo plazo de este aumento medio de la frecuencia cardíaca. Este cambio en la frecuencia cardíaca fue reversible tras la interrupción del tratamiento con liraglutida (ver sección 4.4). El ensayo "Efecto y acción de la liraglutida en la diabetes: evaluación de los resultados de criterios de valoración cardiovascular" (LEADER) incluyó a 9.340 pacientes con diabetes tipo 2 que no estaban controlados de forma adecuada. La gran mayoría de estos pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a liraglutida en una dosis diaria de hasta 1,8 mg (4,668 o placebo (4,672)), ambos con un tratamiento estándar de base. La duración de la exposición fue de entre 3,5 años y 5 años. La edad media fue de 64 años y el IMC medio fue de 31,3 kg/m<sup>2</sup>. La HbA<sub>1c</sub> basal media fue de 8,1 con una muestra después de 3 años del 1,2% en pacientes asignados a liraglutida y del 0,8% en pacientes asignados a placebo. El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de cualquier acontecimiento adverso cardiovascular grave (MACE): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. Liraglutida redujo significativamente la tasa de acontecimientos adversos cardiovasculares graves (acontecimientos de la variable principal, MACE) frente a placebo (3,41 frente a 3,90 por 100 paciente-años de observación en los grupos de liraglutida y placebo respectivamente) con una disminución del riesgo del 13%, HR: 0,87, [0,78; 0,97] (95% IC) (p=0,005) (ver figura 4).

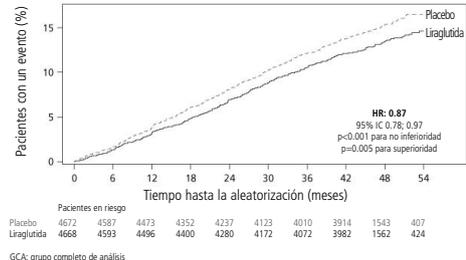


Figura 4: Serie de tiempo Kaplan Meier hasta el primer MACE - Población GCA

Población pediátrica. La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Saxenda en uno o más grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la obesidad y del síndrome de Prader-Willi (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica). En un ensayo doble ciego comparando la eficacia y seguridad de Saxenda frente a placebo en la pérdida de peso en adolescentes con obesidad de 12 años en adelante, Saxenda fue superior a placebo en la reducción de peso leveado como Aumentación de la Desviación Estándar del IMC después de 56 semanas de tratamiento (tabla 9). Una mayor proporción de pacientes alcanzó reducciones de  $\geq 5\%$  y  $>10\%$  en el IMC con liraglutida que con placebo, además de mayores reducciones en la medida de la cintura y el peso corporal (tabla 9). Se observó una ganancia de peso, después de 26 semanas del periodo de seguimiento del producto una vez finalizado el ensayo con liraglutida vs placebo (tabla 9).

Tabla 9 Ensayo 4180: Cambios en peso corporal e IMC en la semana 56 respecto al valor inicial y cambios en el IMC SDS (por sus siglas en inglés) desde la semana 56 a la 82

	Saxenda (N=125)	Placebo (N=126)	Saxenda vs. placebo
<b>IMC SDS</b>			
Valor inicial, IMC SDS (DS)	3,14 (0,65)	3,20 (0,77)	
Cambio medio en la semana 56 (95% IC)	-0,23	-0,00	-0,22* (-0,37; -0,08)
semana 56, IMC SDS (95% IC)	2,88 (0,94)	3,14 (0,98)	
Cambio medio desde la semana 56 a la 82, IMC SDS (95% IC)	0,22	0,07	0,15** (0,07; 0,23)
<b>Peso corporal</b>			
Valor inicial, kg (DS)	99,3 (19,7)	102,2 (21,6)	
Cambio medio en la semana 56, % (95% IC)	-2,65	2,37	-5,01** (-7,63; -2,39)
Cambio medio en la semana 56, kg (95% IC)	-2,26	2,25	-4,50** (-7,17; -1,84)
<b>IMC</b>			
Valor inicial, kg/m <sup>2</sup> (DS)	35,3 (5,1)	35,8 (5,7)	
Cambio medio en la semana 56, kg/m <sup>2</sup> (95% IC)	-1,39	0,19	-1,58** (-2,47; -0,69)
Proporción de pacientes que pierden $\geq 5\%$ de IMC en la semana 56, % (95% IC)	43,25	18,73	3,31** (1,78; 6,16)
Proporción de pacientes que pierden $\geq 10\%$ de IMC en la semana 56, % (95% IC)	26,08	8,11	-4,00** (1,81; -8,83)

Grupo completo de análisis. Para IMC SDS, peso e IMC, los valores iniciales son medias, los cambios con respecto a estos valores iniciales en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 56 son diferencias estimadas de tratamiento. Para el IMC SDS, el valor en la semana 56 son medias estimadas (mínimos cuadrados) y los contrastes de tratamiento en la semana 82 son diferencias estimadas de tratamiento. Se presentan índices de probabilidad estimados para la proporción de pacientes que pierden  $\geq 5\%$  de IMC basal. La falta de valores se imputaron al grupo de placebo a una referencia múltiple (x100) del enfoque de imputación. \* p<0,01. \*\* p<0,0001. IC=intervalo de confianza. DS=desviación estándar. Basado en la tabeabilidad, 103 pacientes de (82,4%) escalaron y se mantuvieron en la dosis de 3,0 mg, 11 pacientes (6,8%) escalaron y se mantuvieron en la dosis de 2,4 mg, 4 pacientes (3,2%) escalaron y se mantuvieron en la dosis de 1,8 mg, 4 pacientes (3,2%) escalaron y se mantuvieron en la dosis de 1,2 mg y 3 pacientes (2,4%) escalaron y se mantuvieron en la dosis de 0,6 mg. No se encontraron efectos en el crecimiento en el desarrollo puberal de las niñas de 6 semanas de tratamiento.

**5.2 Propiedades farmacológicas Absorción.** La absorción de liraglutida tras la administración por vía subcutánea fue lenta, alcanzando su concentración máxima aproximadamente a las 11 horas tras la administración. La media de la concentración en estado estacionario de liraglutida (AUC<sub>0-24</sub>) alcanzó aproximadamente los 31 nmol/l en pacientes con obesidad (IMC 30-40 kg/m<sup>2</sup>) tras la administración de 3 mg de liraglutida. La exposición a liraglutida aumentó proporcionalmente con la dosis. La biodisponibilidad absoluta de liraglutida tras su administración por vía subcutánea es de aproximadamente el 55%. Distribución. El volumen de distribución aparente tras la administración subcutánea es de 20-25 (para una persona que pesa unos 100 kg). Liraglutida se une en gran medida a proteínas plasmáticas (>98%). Biotransformación. Durante 24 horas tras la administración de una única dosis de <sup>14</sup>C-liraglutida, el componente mayoritario en plasma fue liraglutida intacta. Se detectaron dos metabolitos minoritarios en plasma (5% y 5% de la exposición a radioactividad plasmática total). Eliminación. Liraglutida se metaboliza endógenamente de un modo similar al de las proteínas grandes sin un órgano específico como ruta principal de eliminación. Tras una dosis de <sup>14</sup>C-liraglutida, no se detectó liraglutida intacta en orina o heces. Únicamente una proporción menor de la radioactividad administrada se excretó en forma de metabolitos relacionados con liraglutida a través de orina o heces (6% y 5% respectivamente). La radioactividad en orina y heces se excretó principalmente durante los primeros 8 días y correspondió a tres metabolitos minoritarios respectivamente. El saldo medio neto tras la administración por vía subcutánea de liraglutida es de aproximadamente 0,9 - 1,4 litro con una vida media de eliminación de aproximadamente 13 horas. Poblaciones especiales. Edad avanzada. La edad no tuvo ningún efecto clínico determinante sobre la farmacocinética de liraglutida según los resultados de un análisis farmacocinético de la población de pacientes con obesidad y sobrepeso (edad entre 18 y 82 años). No se realizó un ajuste de dosis en función de la edad. Sexo. Según los resultados de los análisis farmacocinéticos de la población, las mujeres tienen un aclaramiento de liraglutida ajustado al peso que es inferior en un 24% al de los hombres. Según los datos de respuesta a la exposición, no se realizó un ajuste de dosis en función del sexo del paciente. Qilogen. El origen étnico no tuvo ningún efecto clínico determinante sobre la farmacocinética de liraglutida según los resultados del análisis farmacocinético de la población en el que se incluyeron pacientes con obesidad y sobrepeso de grupos de población blanca, negra, asiática, hispanoamericana y no hispanoamericana. Peso corporal. La exposición a liraglutida disminuye con un aumento de peso corporal inicial. La dosis diaria de 3 mg de liraglutida proporcionó exposiciones sistémicas adecuadas sobre el rango de peso de 60 a 234 kg cuya respuesta a la exposición se evaluó en los ensayos clínicos. No se estudió la exposición a liraglutida en pacientes con un peso corporal superior a los 234 kg. Insuficiencia hepática. Se evaluó la farmacocinética de liraglutida en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática en un ensayo de dosis única (0,75 mg). La exposición a liraglutida disminuyó un 13-25% en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada en comparación con los sujetos sanos. La exposición fue significativamente menor (44%) en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina Chlburg >3,5 mg/dL o bilirrubina total >3 mg/dL). La exposición a liraglutida disminuyó en pacientes con insuficiencia renal en comparación con los individuos con función renal normal en un ensayo de dosis única (0,75 mg). La exposición a liraglutida disminuyó un 33%, 14%, 27% y 26%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina, CrCl 30-80 ml/min), moderada (CrCl 30-50 ml/min) y grave (CrCl <30 ml/min) y con enfermedad renal en etapa terminal con necesidad de diálisis. Población pediátrica. Las propiedades farmacocinéticas de liraglutida 3 mg en pacientes adolescentes con obesidad y sobrepeso con edades entre los 12 hasta menos de 18 años (134 pacientes, peso corporal entre 62-178 kg), se evaluaron en estudios clínicos. La exposición a liraglutida en adolescentes (edad entre 12 hasta menos de 18 años) fue similar a la de los adultos con obesidad. Las propiedades farmacocinéticas se evaluaron también en un estudio de farmacología clínica en población pediátrica con obesidad con edades de 7-11 años (13 pacientes, peso corporal entre 54-87 kg) respectivamente. Se observó que la exposición asociada con 3 mg de liraglutida era comparable entre los niños de 7 a 11 años de edad, adolescentes y adultos con obesidad tras la corrección por peso corporal. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad. Se observaron tumores no letales en células C3 de brotes en estudios de carcinogenicidad de dos años de duración en ratas y ratones. En ratas no se ha observado el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL). Estos tumores no se observaron en monjes tratados durante 20 meses. Estos hallazgos en roedores están provocados por un mecanismo específico no genotóxico mediado por el receptor GLP-1 al que los roedores son especialmente sensibles. La relevancia en humanos es probablemente baja pero no se puede excluir completamente. No se ha detectado ningún otro tumor relacionado con el tratamiento. Los estudios en animales no sugieren efectos perinatales directos o indirectos de la liraglutida, pero sí un leve aumento de las muerres embrionarias tempranas a las dosis más altas. La administración de liraglutida durante el periodo intermedio de gestación provocó una reducción en el peso de la madre y en el crecimiento del feto con efectos, no claros sobre las costuras en ratas y en la variación de longitud en el conejo. El crecimiento retardado se debió en el caso de las ratas durante su exposición a liraglutida y continuó durante el periodo de lactancia en el grupo de dosis elevada. Se desconoce si la disminución en el crecimiento de las crías se debió a una reducción en la ingesta de leche debido a un efecto directo del GLP-1 o a una reducción de la producción de leche materna a causa de una disminución de la ingesta calórica. Liraglutida ocasionó un retraso en la maduración sexual en ratas jóvenes tanto en machos como hembras en exposiciones crónicas relevantes. Estos retrasos no tuvieron impacto en la fertilidad y la capacidad reproductiva en ambos sexos, o en la capacidad de las hembras de mantener el embarazo. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes.** Fosfato disódico dicitrato, Propilenglicol, Fenil Acido dicloro (para ajuste del pH), Hidrocloruro de sodio (para ajuste del pH) Agua para preparaciones inyectables **6.2 Incompatibilidades.** Las sustancias añadidas a Saxenda pueden provocar la degradación de liraglutida. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **6.3 Periodo de validez.** 30 meses. Después del primer uso: conservar por debajo de 30°C o en nevera entre 2°C y 8°C. Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Cartucho (vidrio tipo I) con un embudo (promoldado) y una jeringa de caucho laminado (promoldado/polipropileno) de una única preinyección desechable multidosis hecha de polipropileno, policarbonato y acetilbutileno butadieno estireno. Cada pluma contiene 3 ml de solución inyectable suministrada en dosis de 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg y 3,0 mg. Frascos con 1,3 o 5 plumas preinyectadas. Puede usarse solamente estos comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** La solución no se debe utilizar si no tiene un aspecto transparente e incoloro o casi incoloro. Saxenda no se debe utilizar si se ha congelado. La pluma está diseñada para ser utilizada con agujas desechables NovoFine o NovoTwin de hasta 8 mm de longitud y de calibre 32 G. Las agujas no se deben utilizar si se detecta un rasguño o si la aguja deshecha la aguja deshecha de cada inyección y que conserve la pluma sin la aguja puesta. De esta forma se evita la contaminación, las infecciones y la pérdida de producto. Así también se garantiza que la dosificación es precisa. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novo Nordisk A/S, Novo Alle DK-2880 Baysvaerd Dinamarca. **8. NUMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/115992/01-019. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fedra de la primera autorización: 23marzo2015 Fedra de la última renovación: 09diciembre2019. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 04/2021. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **Presentación, precio y condiciones de prescripción y financiación:** Saxenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma preinyectada en envase con 5 plumas preinyectadas de 3 ml. PVP IVA: 263,05 €. Medicamento no financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica. 19 Saxenda 6 mg/ml solución inyectable en pluma preinyectada en envase con 3 plumas preinyectadas de 3 ml. PVP IVA: 185,81 €. Medicamento no financiado por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento sujeto a prescripción médica.

Muchos problemas comunes relacionados con la salud de la mujer como el **síndrome de ovario poliquístico<sup>1</sup>**, la **hipertensión<sup>2</sup>** y el **empeoramiento de los síntomas en la menopausia<sup>3,4</sup>** pueden estar relacionados con el peso

La **pérdida de peso** conlleva beneficios significativos para la salud<sup>5-9</sup>



# Saxenda<sup>®</sup> puede ayudar

IMAGEN DE PACIENTE FICTICIO

Saxenda<sup>®</sup> es el único análogo de GLP-1 indicado junto con dieta y ejercicio\* para el control del peso con beneficios en factores de riesgo cardiometabólicos<sup>10</sup>

Con programa de Apoyo a pacientes



Ahora Sí: 900 922 432  
[www.ahora-si.es](http://www.ahora-si.es)



\*Indicado en adultos con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (obesidad) o  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> a  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> (sobrepeso) que presentan al menos una comorbilidad relacionada con el peso, como alteraciones de la glucemia (prediabetes o diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia o apnea obstructiva del sueño. Indicado en Adolescentes ( $\geq 12$  años) en combinación a una nutrición saludable y un aumento de la actividad física, para controlar el peso en pacientes adolescentes desde 12 años en adelante con obesidad (IMC correspondiente a  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> para adultos por puntos de corte internacionales) y peso corporal superior a 60 kg.  
**Referencias:** 1. Sam S. *Obes Manag.* 2007;3(2):69-73. 2. Wolk R, et al. *Hypertension.* 2003;1:9. 3. Romero-Pérez I y cols. *Salud Unimorte. Barranquilla (Col.)* 2014;30(2):180-191. 4. Thurston RC, et al. *Menopause.* 2015;22(1):59-65. 5. Tuomilehto H, et al. *Sleep Med.* 2014;15(3):329-335. 6. Knowler WC, et al. *N Engl J Med.* 2002;346(6):393-403. 7. Foster GD, et al. *Arch Intern Med.* 2009;169(17):1619-1626. 8. Riddle DL, Stratford PW. *Arthritis Care Res.* 2013;65(1):15-22. 9. Wing RR, et al. *Diabetes Care.* 2011;34(7):1481-1486. 10. Ficha técnica de Saxenda<sup>®</sup>

**Saxenda<sup>®</sup>**  
liraglutida