



TESIS DOCTORAL

Impacto de la obesidad en los ciclos de fecundación in vitro

Estudio piloto del impacto de la dieta y el ejercicio físico en los resultados de un ciclo de fecundación in vitro en mujeres obesas

Autora: Ana Polo Ramos

Director: Juan José Espinós Gómez

Departamento de Pediatría, Ginecología y Obstetricia

Facultad de Medicina

Universidad Autònoma de Barcelona

2015

**Proyecto de investigación del Fondo de Investigación Sanitaria (PI11/02655)
financiado por el Instituto de Salud Carlos III**

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no habría sido posible sin la colaboración de un gran número de personas a las que deseo expresar mi más sincero agradecimiento.

Pero en especial, quisiera agradecer a mi director de tesis el Dr. Juanjo Espinós su apoyo incondicional, su dedicación, sus consejos, su ayuda y sobretodo su amistad.

Al Dr. Joaquín Calaf por haber creído en mí desde el principio y de quien he aprendido mucho durante estos años, tanto a nivel profesional como personal.

Al Dr. Joan Sánchez por su gran trabajo a nivel endocrinológico con las pacientes del estudio y su gran éxito con el programa de dieta y ejercicio y por su colaboración en la elaboración de la base de datos y análisis de los resultados.

A mis compañeros del equipo de reproducción asistida: Dr. Ramón Bordás, Dr. Pere Parés, Dra. Susana Peón, Dra. M^a Jesús Saiz, Dr. Luis Bassas, Dra. Olga Martínez, Dra. Ana Mata, Dra. Olga López y Dra. Aurora García.

Al servicio de Farmacología Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Mireia, Judit, Maite y a la Dra. Antonijoan)

Al Laboratorio de Hormonas del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y en especial a la Dra. Eulalia Urgell

A las pacientes que han formado parte de este estudio, cuya colaboración y seguimiento han sido muy importantes para poder llevar a término este proyecto.

Y a mi familia, por su cariño, paciencia y por sus ánimos para que lo consiguiera.

Esta tesis está dedicada a mis padres.

Por estar siempre a mi lado.

Hoy estoy aquí, gracias a vosotros.

SUMARIO

1. Introducción	9
1.1. Motivo de la tesis.....	9
1.2. Antecedentes sobre el tema.....	10
1.2.1. Datos y cifras sobre la obesidad	10
1.2.2. Definición de obesidad	13
1.2.3. Consecuencias de la obesidad	15
1.2.4. ¿Qué causa el sobrepeso y la obesidad?	16
1.2.5. Obesidad y reproducción	17
1.2.5.1. La obesidad como causa de esterilidad y/o infertilidad	17
1.2.5.2. La obesidad y la fertilidad en el varón	18
1.2.5.3. Obesidad, subfertilidad y anovulación.....	20
1.2.5.4. Obesidad y subfertilidad en la mujer ovuladora	21
1.2.5.5. Obesidad y técnicas de reproducción asistida	23
1.2.5.6. El papel de la dieta y el ejercicio físico en los resultados de los tratamientos de reproducción asistida	24
2. Hipótesis de trabajo y objetivos	27
2.1. Hipótesis de trabajo.....	27
2.2. Objetivo principal.....	28
2.3. Objetivos secundarios	28
3. Material y métodos	29
3.1. Población estudio.....	29
3.2. Criterios de selección	29
3.3. Metodología para la evaluación de las pacientes.....	30
3.3.1. Plan dietético.....	30
3.3.2. Programa de ejercicio físico	33
3.3.3. Seguimiento médico.....	33
3.3.4. Protocolo de estimulación en el ciclo de FIV	37
3.4. Variables estudiadas.....	38
3.5. Metodología para el análisis de muestras sanguíneas	41
3.6. Análisis estadístico.....	42

4. Resultados	43
4.1. Análisis descriptivo de la población estudiada	43
4.1.1. Parámetros ginecológicos	44
4.1.2. Parámetros analíticos.....	46
4.1.3. Parámetros ecográficos	48
4.1.4. Parámetros antropométricos y de composición corporal	48
4.1.5. Parámetros de salud mental y física	49
4.2. Resultados de la intervención	50
4.2.1. Parámetros antropométricos y de composición corporal.....	50
4.2.2. Parámetros de salud mental y física	59
4.2.3. Parámetros analíticos.....	60
4.2.4. Comparativa entre el grupo estudio al final de la dieta y el grupo control	61
4.3. Análisis de los parámetros relacionados con el ciclo de FIV y sus resultados entre el grupo estudio y el grupo control.....	61
4.4. Análisis de los parámetros relacionados con la FIV entre las mujeres “respondedoras” a la dieta, las “no respondedoras” y las del grupo control.....	67
5. Discusión	75
5.1. Principales aportaciones del estudio	75
5.2. Otras aportaciones y valoraciones del estudio.....	75
5.3. Comparativa entre este estudio y lo publicado en la literatura	80
5.4. Aplicación o repercusiones de este estudio en la población de pacientes obesas que se sometían a TRA.	81
5.5. Limitaciones del estudio	81
5.6. Perspectivas futuras.....	83
6. Conclusiones	85
7. Bibliografía	87
8. Anexos	94
9. Certificado de dirección	101

ABREVIATURAS

AGS	Área de Grasa Subcutánea
AGV	Área de Grasa Visceral
AMH	Hormona AntiMuleriana
E ₂	Estradiol
DM	Diabetes Mellitus
FIV	Fecundación In Vitro
FSH	Hormona Foliculoestimulante
GnRH	Hormona Liberadora de Gonadotropinas
HDLc	High Density Lipoprotein cholesterol
IAC	Inseminación Artificial Conyugal
IMC	Índice de Masa Corporal
IOTF	Grupo Internacional de Trabajo para la Obesidad
ITL	Índice de Testosterona Libre
LDLc	Light Density Lipoprotein cholesterol
LH	Hormona Luteinizante
NIH	National Institute of Health
OCDE	Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAI	Inhibidor del Activador del Plasminógeno
P ₄	Progesterona
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin
SHO	Síndrome de Hiperestimulación Ovárico
SOP	Síndrome del Ovario Poliquístico
T	Testosterona
TAC	Tomografía Computerizada
TRA	Técnicas de Reproducción Asistidas
TSH	Hormona Estimulante de la Tiroides
VEGF	Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Motivo de la tesis

En las últimas décadas se han ido produciendo una serie de cambios en los hábitos de vida que han dado lugar a un aumento significativo de la prevalencia de la obesidad. Desde 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) califica la obesidad como una epidemia global, con más de 670 millones de obesos en el mundo. En España más de la mitad de la población tiene sobrepeso y un 20% presenta obesidad, afectando al 80% del colectivo de amas de casa con edades comprendidas entre 30 y 45 años.

Asimismo y también consecuencia de los cambios sociales del siglo XX, la esterilidad es un problema cada vez más prevalente en el mundo occidental, afectando a un 20 % de las parejas con deseo genésico.

Hoy sabemos que ambos factores interactúan, de forma que por diferentes mecanismos el exceso de peso disminuye la capacidad fértil de los individuos adultos¹. Ya sea por la propia obesidad o consecuencia de otros factores, el resultado final es el aumento de mujeres obesas y estériles que requerirán algún tratamiento con el objetivo de conseguir una gestación. De entre las diferentes opciones terapéuticas, la fecundación in vitro (FIV) se ha mostrado una técnica efectiva en un amplio abanico de indicaciones, que incluyen desde la patología tubárica a los factores masculinos severos.

Aunque existen resultados discrepantes en relación a cómo y con qué importancia la obesidad limita la eficacia de la FIV, hoy podemos afirmar rotundamente que los resultados de esta técnica en mujeres obesas son significativamente inferiores a los de las mujeres con normopeso^{2,3}. Ello significa una tasa de gestación más baja y condiciona unas repercusiones emocionales y económicas importantes.

Por ello, cualquier medida que en estas mujeres, conlleve una disminución de peso previa al inicio del tratamiento se debería acompañar de un beneficio neto en términos de eficiencia. La dieta y el ejercicio físico constituyen el tratamiento de elección en pacientes obesas⁴. Existen evidencias de que reducciones de peso

relativamente pequeñas pueden dar resultados en términos de ovulación, gestación y/o recién nacido vivo⁵, sin necesidad de alcanzar el normopeso. No obstante, apenas existen en la literatura estudios bien diseñados que demuestren el efecto beneficioso potencial en pacientes sometidas a FIV.

1.2. Antecedentes sobre el tema

Tanto las desviaciones del índice de masa corporal (IMC) y sus repercusiones, como la capacidad reproductiva de la población se han convertido en temas de actualidad, llenando portadas de periódicos, revistas y programas televisivos. Los cambios en el estilo de vida de las mujeres durante el siglo XX han condicionado un impacto significativo en su vida reproductiva.

1.2.1. Datos y cifras sobre la obesidad

El número de personas con un IMC superior a 25 kg/m² en el mundo ha aumentado de 857 millones a 2100 millones en los últimos 33 años, existiendo en 2014, 671 millones de personas obesas⁶, lo que representa el 13% de la población adulta. El hecho que la prevalencia mundial de la obesidad se haya duplicado desde 1980 hasta la fecha, justifica plenamente el calificativo de la OMS y del Grupo Internacional de Trabajo para la Obesidad (IOTF) de “Epidemia del siglo XXI”. La mayoría de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad se cobran más vidas que la desnutrición.

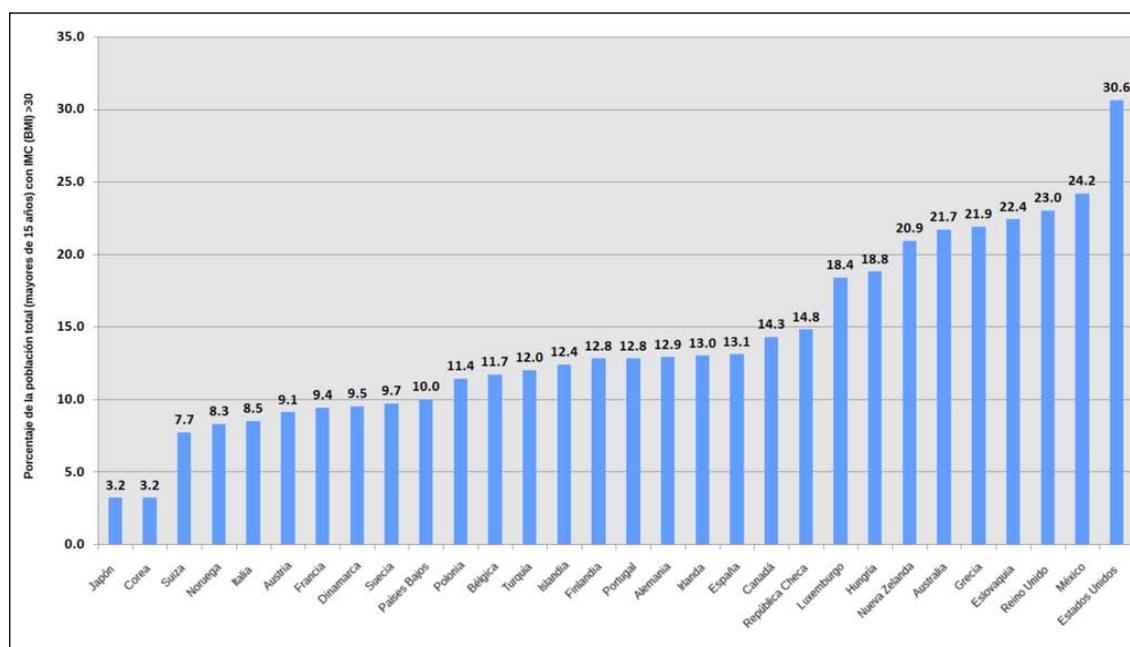
Si bien la obesidad, tiempo atrás era considerada un problema propio de los países de ingresos altos y de la edad adulta, en este momento, está aumentando en los países de ingresos bajos y medianos así como en la infancia y adolescencia⁷. Siendo actualmente, el trastorno metabólico más frecuente en la edad infantil.

En Estados Unidos en 2010 según estadísticas del National Institute of Health (NIH), 35,7% de la población adulta es obesa (8% presentando obesidad mórbida), alcanzando el 50% en las clases sociales más desfavorecidas. Y estando ya presente en un 15% de los jóvenes de más de 19 años.

En América Latina, los estudios de prevalencia de la obesidad varían del 20 al 35%.

En Europa, actualmente, la tasa de obesidad se sitúa alrededor del 20%, habiéndose triplicado en los últimos 30 años y de continuar esta tendencia, la sobrecarga ponderal podría afectar a toda la población europea en el año 2040.(Figura 1.)

Figura 1. Porcentajes de obesidad del total de población en los diferentes países (1997- 2003)



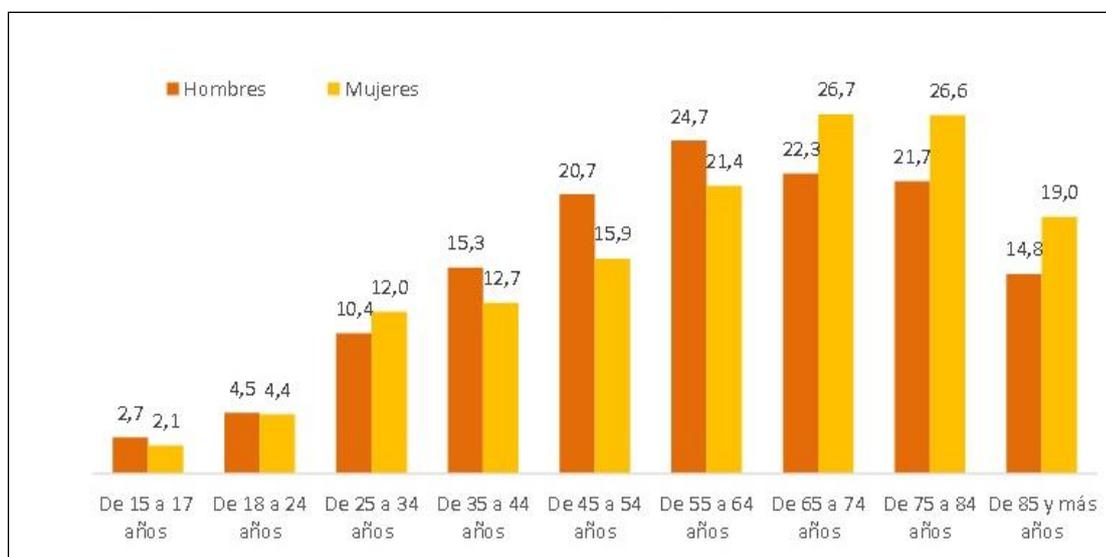
En España, un estudio⁸ realizado entre 1990 y 2000 por la Sociedad Española para el estudio de la obesidad (SEEDO), mostraba una prevalencia global de la obesidad del 14,5% entre los 25 y los 60 años; siendo significativamente más elevada en el colectivo femenino (15,75%) que en el masculino (13,39%) y en las regiones del sur frente a las regiones del norte. Según el estudio DORICA, la prevalencia aumenta significativamente con la edad, siendo del 2% en mujeres de entre 18 y 24 años, del 4,8% entre 25 y 34 años y del 12,2 % entre 35 y 44 años.

Recientemente, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) ha publicado un informe advirtiendo que la progresión del sobrepeso y la obesidad en España desde el año 2000 está siendo una de las más rápidas de Europa.

Según la recién publicada Encuesta Europea de Salud del 2014 (Figura.), el 52,7% de la población española de más de 18 años está por encima del peso considerado como normal. Y a diferencia de lo publicado en estudios anteriores, este problema se da en mayor medida entre los hombres (60,7%) que entre las mujeres (44,7%). En lo que se refiere a la población menor de edad (de 15 a 17 años), un 18,3% se encuentra por encima del peso considerado como normal (el 20,4% en el colectivo masculino y el 16,2% en el femenino). El sobrepeso afecta al 35,7% de la población (43,6% de los hombres y 28,1% de las mujeres). En el caso de los menores (de 15 a 17 años) el sobrepeso afecta 16,0% de la este grupo de edad.

Mientras que la obesidad está presente en el 16,9% de la población de 18 y más años (17,1% de los hombres y 16,7% de las mujeres). En el caso de los menores (de 15 a 17 años) la obesidad afecta al 2,4% de esta población (2,7% de los hombres y 2,1% de las mujeres).

Figura 2. Porcentajes de obesidad por sexo y edad (Encuesta Europea de salud- 2014)



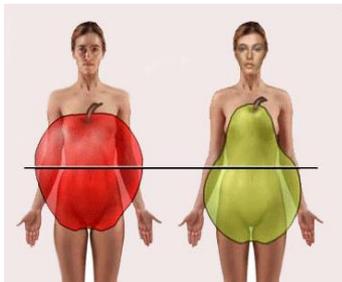
Si fijamos nuestra atención en Cataluña, la tendencia no varía significativamente del resto de países occidentales, con una prevalencia general de sobrepeso del 38,4% y de obesidad del 17,6% de acuerdo con datos del año pasado, muy por encima del 27,8% y 10 % respectivamente de 1989.

1.2.2. Definición de obesidad

La OMS define la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud física, psíquica y social⁹.

Cuando el exceso de tejido graso se acumula a nivel abdominal, ya sea subcutáneo o visceral, la obesidad se denomina androide o central o troncular o superior, mientras que cuando la acumulación es infraabdominal, la obesidad se denomina ginecoide o de predominio inferior (Figura 3.).

Figura 3.

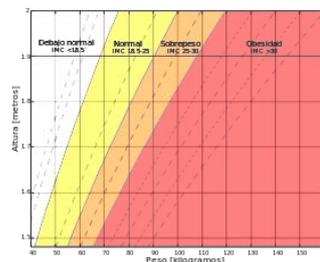


La importancia de diferenciar ambas situaciones estriba en las diferencias metabólicas entre los adipocitos situados en diferentes localizaciones, siendo más activos y más sensibles a estímulos externos aquellos situados a nivel abdominal, que además se suelen vincular a estados de insulinoresistencia. Es por ello que las mujeres con una obesidad androide serán aquellas que presentarán un riesgo superior de complicaciones médicas.

El IMC se considera en la práctica clínica diaria como la medida poblacional más aceptada para la estimación del grado de obesidad, puesto que es la misma para ambos sexos y para los adultos de todas las edades (>19 años). Mantiene una buena correlación con la acumulación de grasa corporal, aunque no es una medida directa de esta. El IMC fue desarrollado por el estadístico y antropometrista belga Adolphe Quetelet y se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su altura en metros, por lo que se expresa en kg/m^2 .

La OMS establece una definición comúnmente en uso con los siguientes valores, acordados en 1997, publicados en 2000 y ajustados en el 2010 (Figura 4 y 5.).

Figuras 4 y 5.



- IMC menor de 18,5: bajo peso
- IMC de 18,5-24,9: normopeso
- IMC de 25,0-29,9: sobrepeso.
- IMC de 30,0-34,9: obesidad clase I.
- IMC de 35,0-39,9: obesidad clase II.
- IMC de 40,0 o mayor: obesidad clase III (o mórbida).

La obesidad puede ser diagnosticada midiendo el IMC pero también en términos de distribución de la grasa mediante la circunferencia de la cintura o la medida del índice cintura/cadera (el IMC no tiene en cuenta la localización de los depósitos de adipocitos, ni las diferencias entre los tejidos adiposos y tejido magro).

La circunferencia de cintura absoluta (>102 cm en hombres y >88 cm en mujeres) o el índice cintura-cadera (>0,9 para hombres y >0,85 para mujeres) son usados como medidas de obesidad central.

Existen otras formas más sensibles y específicas de evaluar el volumen de masa grasa (% de grasa) y su distribución como la determinación del grosor del pliegue cutáneo, el análisis de impedancia bioeléctrica (báscula Tanita) o la tomografía computarizada (TAC) (Figura 6.), aunque por razones de complejidad o de coste no son utilizadas en la práctica clínica habitual.

Se considera que un hombre con más del 25 % de grasa corporal y una mujer con más de 30 % de grasa corporal son obesos.

Figura 6.



Plicómetro

Tanita®

TAC abdominal

1.2.3. Consecuencias de la obesidad

La obesidad favorece la aparición de las llamadas comorbilidades, que constituyen una serie de patologías que se ven inducidas o potenciadas por la presencia de sobrepeso u obesidad.

- Hipertensión arterial
- Hiperlipidemia
- Enfermedad cardiovascular (riesgo multiplicado por 2)
- Enfermedad cerebrovascular (riesgo multiplicado por 2)
- La posibilidad de padecer diabetes tipo 2 es 93 veces mayor cuando el IMC es superior a 35.
- Está claramente asociada a un riesgo multiplicado por dos de sufrir cáncer de riñón así como cáncer de colon, de mama y de endometrio en la mujer menopáusica.
- También aumenta la incidencia de trastornos respiratorios, digestivos, gota, apneas del sueño, problemas articulares, etc. Desde el punto de vista psicológico produce depresión, trastornos de la conducta alimentaria, aislamiento y disminución de la autoestima, lo que afecta las relaciones personales, familiares y académicas.
- La obesidad reduce la esperanza de vida entre cinco y ocho años.

- El riesgo de muerte súbita de las personas obesas es tres veces mayor que el de las personas con normopeso

El riesgo de sufrir las enfermedades anteriormente mencionadas depende según la OMS del grado de obesidad (Tabla 1.).

Tabla 1.

Clasificación	IMC (Kg/m ²)	Riesgo
Normal	18.5 - 24.9	Promedio
Sobrepeso	25 - 29.9	Aumentado
Obesidad grado I	30 - 34.9	Moderado
Obesidad grado II	35 - 39.9	Severo
Obesidad grado III	Más de 40	Muy Severo

Fuente: OMS (Organización Mundial de la Salud)

1.2.4. ¿Qué causa el sobrepeso y la obesidad?

La obesidad, en la mayoría de los casos, tiene un origen multifactorial, siendo consecuencia de la interacción de factores, entre los que destacan los genéticos, los metabólicos, los medioambientales, los culturales y los socioeconómicos.

La causa fundamental es un desequilibrio entre el aporte y el gasto energético. El peso corporal se mantiene por mecanismos complejos que aseguran el aporte constante de energía para las diferentes funciones celulares. Siempre que exista un equilibrio entre el ingreso de energía que aporta la dieta y el consumo consecuencia del gasto de las células para ejercer sus funciones, de la energía consumida en mantener una temperatura estable y de la derivada de la actividad física, el peso se mantendrá estable.

La especie humana es genéticamente ahorradora, hecho que le asegura la supervivencia en épocas de carestía. Sin embargo, cuando el alimento abunda y el esfuerzo requerido para su obtención es reducido, lo que en principio era una ventaja evolutiva se convierte en una debilidad (hipótesis del genotipo/fenotipo económico de Barker¹⁰). El incremento de individuos obesos tan acusado en los últimos 50 años no es atribuible a cambios en el genoma¹¹, que sólo explicarían cambios adaptativos a largo plazo, sino más bien por factores ambientales, como es el desequilibrio entre el ingreso y el gasto de energía. De ahí la importancia del

conocimiento de estos dos últimos factores para definir una estrategia adecuada de prevención. El 95 % de los casos de obesidad tienen en su desarrollo un claro componente ambiental vinculado a unos hábitos dietéticos que favorecen el balance positivo de energía y el depósito paulatino de masa grasa. En las últimas décadas se ha producido un incremento del consumo diario de alimentos per cápita en más de 500 kcal al día en países industrializados, y casi el doble en países en desarrollo. Ello es el resultado de cambios cuantitativos y cualitativos de la dieta con un predominio de comidas rápidas preparadas fuera del hogar, con raciones más grandes pero menos comidas diarias, en especial en lo que hace referencia al desayuno, y un predominio de alimentos densos de energía y con predominio de grasas saturadas, azúcares refinados, refrescos y un bajo consumo de alimentos ricos en fibra, lácteas, frutas y vegetales¹².

Todo ello ha sido propiciado por una sociedad en la que la televisión es el principal canal de publicidad y marketing de estos productos, por la existencia de nuevas formas de llegar al consumidor que eluden el control sanitario como internet o la telefonía móvil y por el coste superior de los alimentos saludables en detrimento de los alimentos hipercalóricos, que han incrementado sus precios en menor proporción en los últimos 15 años¹³. Y en segundo lugar al sedentarismo. El descenso de la actividad física se debe en gran parte al uso de nuevas tecnologías: los transportes públicos y privados o las nuevas actividades de ocio como la televisión o los videojuegos¹⁴. El resultado es que menos del 20% de la población practica ejercicio habitualmente, y en los últimos 20 años, las actividades de ejercicio frecuente se han reducido un 15% en adultos y un 40% en niños.

1.2.5. Obesidad y reproducción

1.2.5.1. La obesidad como causa de esterilidad y/o infertilidad

El efecto deletéreo de la obesidad en la reproducción es un hecho ya constatado desde hace muchos siglos e Hipócrates en su ensayo sobre los escitas comenta que: "Las personas de constitución obesa no pueden ser prolíficas [...] la grasa y la flacidez son las culpables. El útero no puede recibir el semen y ellas menstrúan pocas e infrecuentemente"¹⁵. La esterilidad es casi 3 veces superior en mujeres obesas que en mujeres con normopeso. Existen estudios que han establecido la

relación entre obesidad y esterilidad y entre obesidad y peores resultados reproductivos tanto en concepción espontánea como en reproducción asistida¹⁶.

La obesidad en el ámbito ginecológico y reproductivo se asocia con alteraciones menstruales (hasta cuatro veces más que en pacientes con normopeso), hirsutismo, esterilidad, aborto (el aumento significativo en la incidencia se produce de forma evidente a partir de un IMC superior a 30), complicaciones obstétricas, tasas más bajas de recién nacido vivo y patología perinatal¹⁷. Ello está probablemente relacionado con las alteraciones endocrinas y metabólicas¹⁸ como son una excesiva producción de estrógenos, una disregulación de los metabolitos esteroidales, una disponibilidad reducida de las gonadotropinas, un aumento de la actividad opiácea, así como cambios en la secreción y acción de la insulina y otras hormonas adiposas (leptina, adiponectina, grelina, visfatina y resistina entre otras).

1.2.5.2. La obesidad y la fertilidad en el varón

La influencia del sobrepeso y la obesidad en la fertilidad del hombre no ha sido objeto de una atención especial, sin embargo Avicena en 1593 ya señalaba que "el hombre obeso, por su carácter frío, es infértil, con poco semen e incapaz de embarazar". Según estudios epidemiológicos, los hombres obesos presentan un riesgo de entre un 10 a un 40% superior de esterilidad en población general y esta relación negativa probablemente sea superior, ya que estas publicaciones sólo incluyen población fértil¹⁹. En parejas estériles también se ha demostrado que si el hombre es obeso existen con más frecuencia una esterilidad de origen masculino siendo el IMC significativamente superior en individuos con concentraciones espermáticas más bajas²⁰. La etiología de la esterilidad en el hombre obeso es multifactorial y se han descrito diferentes vías o mecanismos que podrían explicarla. La evidencia más clara es respecto a los cambios hormonales en los esteroides sexuales, existiendo una relación inversa entre el incremento de masa corporal y la reducción en las concentraciones de testosterona total y libre que junto al aumento de los estrógenos (tanto estrona como estradiol), condiciona un descenso del cociente testosterona/estradiol²¹. También se ha señalado el papel potencial que ejercería en estos individuos la insulinoresistencia y el hiperinsulinismo secundario, responsables directos de la disminución en la producción de la proteína portadora de esteroides y posiblemente de la producción de inhibina B en las células de

Sertoli. La reducción en la inhibina y el hipoandrogenismo serían responsables directos de una espermatogénesis insuficiente²². Asimismo, también existen evidencias de la influencia negativa que tienen estos cambios en la función sexual. La disfunción eréctil se presenta con una frecuencia de tres a cuatro veces superior en estos individuos y es el resultado de las alteraciones hormonales ya descritas junto a la disfunción endotelial derivada de un aumento de citoquinas proinflamatorias que alterarán el metabolismo del óxido nítrico²³. Además el tejido graso podría favorecer un cúmulo de sustancias tóxicas solubles que afectarían directamente a la producción testicular de espermatozoides o el papel de la hipertemia al que estarían sometidas las gónadas masculinas rodeadas de un lecho superior de grasa escrotal. Por último y aunque podría formar parte de un capítulo específico, también se ha señalado la relación demostrada entre diferentes alteraciones genéticas y la obesidad, como lo escenifican los síndromes de Klinefelter, LaurenceMoon-Bield, Prader-Willi o las mutaciones en el gen de la leptina o de su receptor.

Existen pocas evidencias de cómo estos cambios antes descritos derivados del exceso de masa grasa se reflejan en una disminución en la capacidad fértil del individuo. Por una parte, parece ser que podría existir una exposición menor, ya que estas parejas (en las que también es frecuente que la mujer también sea obesa) ya sea por barreras físicas o psicológicas (disminución de la libido, la disfunción eréctil antes comentada) presentan una frecuencia coital más baja. No obstante, las evidencias más sólidas hacen referencia a la concentración y número de espermatozoides en el eyaculado, apreciándose una correlación negativa con el peso, especialmente en obesidad de tipo androide²⁴. Jensen en la población danesa apreció una diferencia media de hasta 7 M/mL de espermatozoides en hombres con IMC superior a 25 kg/m², siendo asimismo la tasa de oligozoospermia más elevada entre estos individuos²⁵. No obstante, no existe una uniformidad de resultados entre los diferentes estudios y tampoco se ha podido establecer una relación clara directa, es decir que a mayor peso o IMC se aprecie una reducción progresiva en el número o concentración de espermatozoides. También existen estudios que han mostrado la influencia negativa que tendría la obesidad en el grado de movilidad de los espermatozoides, la morfología o el grado de fragmentación del DNA, aunque de nuevo los resultados son contradictorios²⁶.

1.2.5.3. Obesidad, subfertilidad y anovulación

En la mujer, la subfertilidad/esterilidad secundaria a la obesidad se produce por varias vías, siendo la más común la anovulación. Rich-Edwards en el marco del *Nurses Health Study*, en un grupo de 2.527 mujeres, apreció que el RR de esterilidad anovulatoria se incrementaba a medida que aumentaba el IMC, siendo de 1,1 cuando este se situaba entre 21 y 24 kg/m², de 1,3 entre 24 a 26 kg/m², de 1,7 entre 26 y 28 kg/m² y de 2,7 en mujeres obesas²⁷. La esterilidad en las mujeres obesas y con sobrepeso estaría en la mayoría de casos vehiculada a través de las alteraciones en el desarrollo folicular y la anovulación hiperandrogénica o el síndrome del ovario poliquístico²⁸ (SOP). En esta patología, hasta casi un 50% de las mujeres con IMC patológico presentan alteraciones menstruales. Entre la población femenina occidental, la prevalencia de SOP oscila entre un 5-20%, siendo obesas entre un 40 a 60%. De estas mujeres, un 60-70% presentan insulinoresistencia e hiperinsulinismo secundario, siendo esta independiente del grado de obesidad, aunque su intensidad está ligada al sobrepeso. El grado de obesidad está inversamente relacionado con los niveles de la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG) y en esta relación tiene especial importancia la distribución de la grasa corporal. Además, la mayoría de las hormonas sexuales se concentra preferentemente en el tejido adiposo, y no en la sangre y, por lo tanto, el contenido total de hormonas esteroideas en mujeres con obesidad es mucho mayor que en mujeres de peso normal²⁹.

El patrón de producción y secreción de gonadotropinas también se encuentra alterado en las pacientes poliquísticas obesas. Se ha observado que la amplitud del pulso de la LH es inversamente proporcional al IMC, hecho que estaría acorde con un cociente LH/FSH cercano a la unidad. A diferencia de las mujeres delgadas, en las que existe una hipersecreción de LH (responsable directa del hiperandrogenismo ovárico), en las obesas el sinergismo de LH e insulina podría dar lugar a un efecto similar a la hipersecreción de LH pero con concentraciones más bajas de gonadotropinas. Este patrón de secreción hipofisario podría ser el resultado de un elevado hiperestronismo periférico, derivado de una capacidad periférica de aromatización superior³⁰. Existen estudios que demuestran que la pérdida de peso

en mujeres con SOP mejora su perfil endocrino, su regularidad menstrual, su tasa de ovulación y su posibilidad de conseguir un embarazo⁴.

1.2.5.4. Obesidad y subfertilidad en la mujer ovuladora.

En la mujer ovuladora también se ha constatado una disminución de la fertilidad aunque no existen muchos trabajos que lo demuestren. Uno de ellos fue un estudio prospectivo de cohortes sobre una población de 6.035 mujeres subfértiles no tratadas, donde resultó que las mujeres con IMC superior a 29 kg/m² tenían una probabilidad de embarazo de 0,95 comparadas con las que tenían un IMC entre 21 y 29 kg/m² de forma que por cada kg/m² por encima de 29 existía un 5% menos de probabilidades de gestación³¹. Datos similares son los aportados por Gesink Law que aprecia una disminución de la fecundidad tanto en mujeres con sobrepeso como en las obesas, siendo el RR de 0,92 (0,84-1,01) y de 0,82 (0,7-0,5)¹⁶, respectivamente.

El tejido graso constituye el órgano endocrino más grande del cuerpo humano e interviene en sistemas tan diferentes como el metabolismo glucídico, la producción de esteroides, el sistema inmunitario, la hematopoyesis o la función reproductiva, entre otras. Ello se materializa gracias a un soporte celular compuesto por adipocitos, células endoteliales, pericitos, monocitos, macrófagos y fibroblastos, en el que se produce reacciones metabólicas y se sintetiza sustancias que actuarán tanto a nivel paracrino como endocrino. Estas sustancias, denominadas adipoquinas, incluyen productos tan variados como citoquinas, hormonas, factores de crecimiento o proteínas reguladoras, factores del complemento, etc., siendo liberadas al compartimento periférico. No resultaría extraño que desviaciones en el tejido graso, tanto por defecto como por exceso, se acompañaran de cambios en la producción y metabolización de sustancias que por defecto o exceso pudieran distorsionar procesos fisiológicos³². Entre éstas, la que ha recibido mayor atención es la leptina, proteína de 167 aminoácidos producida en los adipocitos con receptores en hipotálamo, ovario (teca, granulosa y ovocito) y en el endometrio³². En condiciones fisiológicas actúa sobre el hipotálamo disminuyendo la sensación de apetito e incrementando el gasto energético. Sin embargo, la hiperleptinemia de las mujeres obesas, se han relacionado con alteraciones en la producción de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), y consecuentemente de gonadotrofinas. En

el ovario se ha descrito que podría favorecer la resistencia de la célula de la granulosa al estímulo con FSH siendo el resultado una esteroidogénesis insuficiente. También se han apreciado alteraciones vasculares por aumento de la proliferación endotelial, con reducción de las concentraciones de oxígeno intrafolicular y acumulación de radicales tóxicos, una maduración ovocitaria inadecuada. Asimismo se podría ver afectado el endometrio en su capacidad implantatoria.

La adiponectina es otra proteína que merece una mención especial, posee 244 aminoácidos, circula en sangre en forma trimérica, hexamérica o dodecaédrica, está producida en el tejido adiposo y es secretada de forma pulsátil y con patrón circadiano. Ejerce su acción a través de dos receptores (adipo-R1 y adipo-R2) que están presentes en hipófisis, células de la granulosa y teca, ovocito, cuerpo lúteo endometrio y placenta³³. En condiciones normales, su acción es beneficiosa para la capacidad reproductiva, porque niveles elevados de adiponectina aumentan la expresión de las células de la granulosa de la ciclooxigenasa 2, la prostaglandina sintetasa y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) e interactúan con la insulina y la FSH en la regulación del gen folicular ovárico, mejoran la función menstrual y mejoran los resultados en las técnicas de reproducción asistida³⁴.

Otros productos que también podrían interferir en el proceso reproductivo son la visfatina, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleuquina 6, el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) o la resistina. Recientemente también ha llamado la atención el papel de las enteroquinas, hormonas producidas en el aparato digestivo que modifican la producción de insulina y la sensación de apetito a nivel hipotalámico. Aunque la colecistoquinina, la grelina, el péptido insulíntrófico dependiente de la glucosa, el péptido similar al glucagón (GLP-1) o el PYY podrían actuar a nivel hipotálamo-hipofisario, es temprano para conocer la importancia de los cambios que la obesidad genera en estos compuestos y su influencia a nivel reproductivo. Estas hormonas se concentran preferentemente en el tejido adiposo, y no en la sangre y, por lo tanto, el contenido total de hormonas esteroideas en mujeres con obesidad es mucho mayor que en mujeres de peso normal³⁵. La grelina también conocida como la “hormona del apetito o la hormona del hambre” es una hormona que ha despertado muchas expectativas. Sus niveles aumentan con el

apetito y disminuyen con la saciedad, parece tener un efecto antagónico con la leptina y juega un papel importante en la obesidad (estimula la ingesta e induce adiposidad) siendo un indicador de insuficiencia energética.

1.2.5.5. Obesidad y técnicas de reproducción asistida

Existe un importante número de estudios publicados que hacen referencia a los efectos perjudiciales de la obesidad en el resultado de las diferentes técnicas de reproducción asistida³⁶. Aunque la conclusión final que se puede extraer es que el impacto global es claramente negativo, la heterogeneidad de tratamientos y pacientes, el diseño retrospectivo y el número limitado de casos incluidos, limita la homogeneidad de los resultados²⁸.

Se han publicado hasta cuatro metaanálisis. En el primero, que incluía 11 estudios (Maheshwari³⁷, 2007), se apreció una menor tasa de gestación (OR 0.71 (0.62, 0.81) y un aumento en la tasa de abortos (OR 1.33 (1.06, 1.68), siendo asimismo mayor la necesidad de gonadotrofinas administradas (diferencia media de 210.08 UI). Sin embargo, no se apreciaban diferencias en cuanto a la tasa de recuperación ovocitaria, el riesgo de hiperestimulación, la tasa de recién nacidos vivos o los ciclos cancelados. Posteriormente, Metwally³⁸ y cols, analizando la tasa de abortos y con 16 estudios incluidos, confirmó los resultados previos. El tercer metaanálisis es el de Rittenberg³⁹ y cols, en el 2011, y que con 33 estudios incluidos confirmaba resultados previos obteniendo una tasa de recién nacido vivo inferior (RR=0.84, P=0.0002). Por último, en 2014, Sim⁴⁰ ha publicado una revisión sistemática donde 8 de los 11 estudios incluidos muestran que dieta, cambios en el estilo de vida, dietas de choque y cirugía bariátrica aumentan la tasa de gestación y/o recién nacido en mujeres con sobrepeso y/o obesas que realizan TRA.

En relación a la estimulación ovárica se ha descrito que estas pacientes requieren dosis más altas de gonadotrofinas, el período de estimulación es más largo y la tasa de cancelación más alta⁴¹. Estos tres hechos han sido atribuidos a lo que se ha llamado “resistencia gonadotrópica” y que ya hemos descrito previamente. Hallazgos similares han sido encontrados en ciclos de donantes de óvulos obesas, estando la respuesta a la estimulación ovárica inversamente relacionada con el IMC. Junto a la respuesta atenuada, también existiría la posibilidad de que el tejido grado

modificara la capacidad de absorción de los fármacos o al ser el volumen de distribución mayor, la concentración total de gonadotrofinas que alcanza el ovario sea más baja. Esto mismo podría suceder para la hCG, cuyas concentraciones se han mostrado inferiores en líquido intrafolicular en pacientes obesas (Carell y cols⁴²), lo que explicaría el menor número de ovocitos totales y ovocitos metafase II recuperados tras punción folicular. Todo ello también redundaría en una más alta incidencia de asincronismo folicular y una menor tasa de fertilización (de un 10 a un 45%)^{43 44}. Las alteraciones descritas no sólo afectan en cuanto a la cantidad, sino que también se han observado alteraciones cualitativas a nivel mitocondrial, con aumento de los radicales libres de oxígeno (ROS), anomalías metabólicas intracelulares o de la conformación del huso cromático, que en conjunto favorecerían un aumento del número de ovocitos aneuploides. Ello se refleja en la calidad embrionaria⁴⁵, siendo mayor el número de embriones descartados, inferior el de criopreservados, menor la tasa de implantación y mayor la incidencia de abortos por anomalías de la invasión trofoblástica⁴⁵

La obesidad también podría tener un efecto deletéreo sobre el endometrio. Ello estaría vehiculado a través del efecto negativo que ejerce sobre el factor inhibidor de la leucemia (UF), que regula el proceso de implantación o el aumento de insulina que favorecería niveles subóptimos de glicodelina (asociado a abortos de repetición) y de proteína ligadora del factor de crecimiento insulinoide (IGF-BP1) (facilita la adhesión del trofoblasto). También se ha especulado sobre el papel negativo que tendrían algunas adipoquinas como la interleuquina 6, el PAI-1 o el TNF- α , o la disminución de la expresión de transportadores de glucosa como el SLCZA4 o el GLT4 que inducirían un estado de insulinoresistencia a nivel local⁴⁶.

1.2.5.6. El papel de la dieta y el ejercicio físico en los resultados de los tratamientos de reproducción asistida.

La pérdida de peso debería ser la primera medida terapéutica en estas pacientes, ya que en algunos casos se podría restaurar su fertilidad natural y en otros, los que requirieran algún tratamiento específico, mejoraría de manera global su pronóstico de gestación

Sin embargo, apenas existen estudios que se hayan centrado en evaluar el potencial efecto beneficioso que podría tener una dieta y/o el ejercicio físico, en el

peso, y las repercusiones de ello en las TRA. En 1998, Clark y cols realizaron un estudio en mujeres con esterilidad de causa ovulatoria y resistentes al citrato de clomifeno que se sometieron a un programa de ejercicio y dieta durante 6 meses combinado con refuerzos positivos. Trece de dieciocho pacientes completaron el estudio, la concentración de insulina en ayunas y los niveles de testosterona disminuyeron, 12 de ellas ovularon espontáneamente y 11 quedaron gestantes. Pérdidas de peso que podrían no parecían ser significativas (de entre un 5 a un 10%), se acompañan de una gran mejoría tanto en los parámetros clínicos como analíticos⁴⁷.

Kort⁵ y col observaron que las pacientes que habían alcanzado una pérdida de peso significativa superior al 10% tuvieron más probabilidades de lograr un embarazo (88%) que aquellas que no lo consiguieron (54%), diferencias que se mantuvieron significativas para las tasas de recién nacido vivo (77% vs 37%).

En el 2006 Tsagareli⁴⁸ y cols, en la Universidad de Adelaida en Australia; estudiaron el impacto de una dieta hipocalórica de choque durante 3 a 6 semanas antes de un tratamiento de FIV. De las 10 pacientes incluidas, 4 abandonaron prematuramente el estudio, obteniéndose en las mujeres que finalizaron el ensayo pérdidas de peso del 2,2 al 8,8%. Sin embargo, los resultados reproductivos fueron discordantes, hecho que cuestionaba los beneficios de una dieta rápida (de choque) antes de del ciclo FIV.

Posteriormente, en 2011 el grupo de Lisa Moran⁴⁹ publicó un estudio aleatorizado que incluía 38 mujeres con un IMC entre 28 y 45 kg/m² que realizaron una dieta hipocalórica junto a un programa de ejercicio físico durante el mes previo a un ciclo de FIV, apreciándose una reducción de 3,8 kg \pm 3 en el grupo estudio sin que ello se reflejara en unas tasas de gestación o recién nacido vivo superiores, aunque la OR para embarazo fue superior (OR=1.286, p=0.042) en las mujeres en las que se consiguió mayor reducción del perímetro abdominal.

El papel del ejercicio físico en mujeres obesas antes de un ciclo de FIV ha sido estudiado por Palomba⁵⁰ en un estudio observacional de cohortes, encontrando que incluso sin pérdida de peso, la actividad física mejora los resultados reproductivos.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis de trabajo

Nuestra hipótesis de trabajo se basa en considerar que la obesidad, y en especial la androide o central, influye negativamente tanto sobre la capacidad reproductiva natural de las parejas como en el resultado de los tratamientos de reproducción asistida. La subfertilidad en estos casos tiene un origen multifactorial que abarca desde las alteraciones en la producción de hormonas hipotálamo-hipofisarias y gonadales, al desarrollo folicular, la competencia ovocitaria y/o la implantación endometrial. En el caso de las mujeres que deben someterse a un ciclo de FIV, esto se traduce en una eficiencia inferior de la técnica respecto a la de las mujeres con normopeso.

Entre las alteraciones descritas figuran un requerimiento superior de gonadotrofinas, (por resistencia a las gonadotrofinas, un volumen de distribución mayor), un menor número de ovocitos y embriones y alteraciones endometriales locales, siendo en consecuencia necesario un mayor número de intentos para conseguir un embarazo y un recién nacido vivo comparado con la de la población no obesa.

De ello se deduce que la reducción de peso, y en especial la movilización de adipocitos abdominales, deberían restaurar una o varias de las anomalías previamente descritas, reflejándose todo ello en el resultado final del tratamiento reproductivo. El grado de mejoría debería relacionarse directamente con la reducción de peso total y más específicamente con la de la grasa de localización central.

La dieta y el ejercicio físico constituyen el tratamiento de elección de la obesidad. Su efectividad para conseguir una reducción de peso en un periodo relativamente corto de tiempo ha sido demostrada por diferentes autores.^{51, 52}

2.2. Objetivo principal

El objetivo principal del presente estudio consiste en evaluar el impacto de una dieta junto a un programa de ejercicio físico supervisado, en la tasa de gestación clínica de mujeres obesas que se hayan sometido a un ciclo de FIV.

2.3. Objetivos secundarios

1. Estudiar el impacto que tiene la dieta y el ejercicio físico sobre el peso, el IMC, la masa grasa total y la masa grasa visceral.
2. Analizar la influencia del cambio de peso y masa grasa del grupo sometido a intervención en los parámetros de respuesta de un ciclo de FIV, como los días de duración de la estimulación ovárica, la dosis total de FSH administrada, la necesidad de ajuste de dosis, la tasa de cancelación del tratamiento gonadotrópico, las concentraciones de estradiol, el grosor endometrial, el número de folículos superiores a 13 y a 18 mm, el número de ovocitos recuperados, el número de metafase II, la tasa de fertilización, el número de embriones de calidad 1 y 2 y la tasa de implantación.
3. Valorar si existen diferencias entre los dos grupos en relación a la tasa de abortos, tasa de gestación evolutiva y tasa de gestación acumulada
4. Estudiar el impacto que tiene la dieta y el ejercicio físico sobre el estado de salud mental y físico de estas mujeres.
5. Comparar los resultados reproductivos de las pacientes que han respondido a la dieta y ejercicio respecto a las que no lo hicieron o lo hicieron de manera subóptima.
6. Determinar factores predictivos, si los hubiera de la respuesta a la dieta y ejercicio

3. Material y métodos

3.1. Población estudio

Se trata de un estudio piloto, prospectivo, aleatorizado y controlado que incluye a 41 mujeres con un IMC ≥ 30 kg/m² que realizaron un ciclo de FIV en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-Fundació Puigvert de Barcelona desde diciembre 2012 hasta junio 2015.

Para evitar sesgos involuntarios por apartarse de la rutina asistencial, la asignación aleatoria de las pacientes se realizó en el momento en que aceptaron participar en el estudio. Para lo que se elaboró una lista de asignación aleatoria de tratamientos. La asignación consistía en marcar la paciente correspondiente en dicha lista y anotar en la historia de la mujer dicho tratamiento. La siguiente paciente incluida se asignaba al tratamiento inmediato siguiente en dicha lista.

3.2. Criterios de selección

- Criterios de inclusión:
 1. Edad de la mujer entre 18 años y 37 años (ambos inclusive)
 2. IMC \geq a 30 kg/m²
 3. Mujer que desea gestación
 4. Esterilidad primaria que justifique el tratamiento con FIV/ICSI
 5. Estar incluida en un protocolo con antagonista de la GnRH y FSHr
 6. Ausencia de embarazo antes de iniciar la estimulación ovárica
 7. Haber dado su consentimiento por escrito

- Criterios de exclusión:
 1. Factor masculino severo que no permita realizar una FIV/ICSI con muestra de eyaculado

2. Pacientes con baja reserva ovárica (FSH basal \geq a 10 UI/l o recuento de folículos antrales \leq a 7 folículos en ambos ovarios)
3. Enfermedades médicas concomitantes que contraindiquen el tratamiento de FIV, la gestación o el parto.
4. Hemorragias vaginales no diagnosticadas
5. Alergia conocida a los preparados de gonadotropinas o sus excipientes
6. Participación concurrente en otro estudio
7. Pacientes que hayan realizado ciclos previos de FIV/ICSI sin éxito.

3.3. Metodología para la evaluación de las pacientes

3.3.1. Plan dietético

En el grupo estudio, 21 pacientes iniciaron un programa de dieta y ejercicio físico durante las 12 semanas que precedieron al inicio del ciclo de FIV, mientras que el grupo control con 20 pacientes, realizó el tratamiento reproductivo tras su inclusión en el estudio.

A las pacientes pertenecientes al grupo estudio se les prescribió una dieta de restricción calórica basada en una encuesta dietética sobre sus hábitos alimenticios, reduciendo el aporte calórico en 500-800 kcal/d. Tras revisión de los hábitos alimentarios de la paciente (picar entre horas, ingesta compulsiva o rápida,...), así como de los intentos previos de pérdida ponderal realizados, se realizó un cuestionario de hábitos (Anexo 1), y se propuso un objetivo de pérdida ponderal en relación al grado de obesidad. Se elaboró un plan nutricional por raciones como se puede apreciar en las tablas 2, 3 y 4 con disminución del contenido calórico al cálculo teórico necesario para mantener el peso.

Tabla 2. Plan nutricional por raciones

	Comida	Cena
Lunes	Fruta fresca Pasta Ternera (plancha/horno)	Verdura (sopa, vapor o hervida) Una lata de atún sin aceite (escurrida) Un yogur descremado
Martes	Fruta fresca Setas, alcachofas o verduras. Pescado blanco (merluza, bacalao, ..)	Ensalada de tomates Pollo o Pavo (plancha/horno) Un yogur descremado
Miércoles	Fruta fresca Legumbres Un huevo duro o en tortilla	Verdura (sopa, vapor o hervida) Embutido de pavo o jamón serrano Un yogur descremado
Jueves	Fruta fresca Setas, alcachofas o verduras. Pescado Azul (salmón, caballa, atún)	Ensalada de tomates Queso fresco o no graso (< 30% MG) Un yogur descremado
Viernes	Fruta fresca Legumbres Pollo o Pavo (plancha/horno)	Verdura (sopa, vapor o hervida) Embutido de pavo o jamón serrano Un yogur descremado
Sábado	Fruta fresca Ensalada variada o verduras. Ternera, buey, cerdo (lomo o solomillo)	Verdura (sopa, vapor o hervida) Salmón ahumado o sardinas sin aceite Un yogur descremado
Domingo	Fruta fresca Arroz con verduras Calamar, Sepia, pulpo, crustáceos.	Verdura (sopa, vapor o hervida) Un huevo duro o en tortilla Un yogur descremado

Tabla 3.

- DESAYUNO:
- Un zumo de frutas (cítricos preferiblemente) - café, té o infusión con leche descremada, (sin azúcar) - cereales libres de grasa o tostada.
- MEDIA MAÑANA:
- pequeño bocadillo de jamón serrano o pavo
- café, té o infusión (sin azúcar)
- MERIENDA:
- Una pieza de fruta.
- Un yogur descremado.
- café, té o infusión (sin azúcar)

Tabla 4.

*Aditivos permitidos: Vinagre, sal moderada, pimienta, zumo de limón fresco, ajo, cebolla, mostaza de Dijon. ACEITE de oliva para aderezar.
*Cocinar a la plancha, horno, hervidos, microondas, etc. NO FREIR los alimentos.
* Se pueden añadir ensaladas mixtas en todas las comidas
* No consumir refrescos azucarados
* Los edulcorantes artificiales (sacarinas, ciclamatos) no suponen un aporte de calorías y son tolerables para endulzar algunos alimentos.

Se realizaron recomendaciones dietéticas para controlar la ingesta calórica total que han sido recogidas en la Tabla 5.

Tabla 5.

Recomendaciones dietéticas
Comer con platos y cubiertos de postre
Masticar bien todos los alimentos
Comer sin prisas para favorecer la masticación, salivación y digestión
Cocinar a la plancha, horno, hervidos, microondas, no freír los alimentos.
El agua es la bebida fundamental. Es importante beber 2 litros diarios de agua. También se pueden tomar infusiones sin azúcar y agua de Vichy.
No saltarse ninguna comida.
Es conveniente que no pase más de seis horas de ayuno entre comidas e intentar mantener unos horarios regulares.
Realice el desayuno aunque no esté acostumbrado.
Las cenas han de ser suaves y ligeras para una correcta digestión y metabolización en el periodo de sueño y/o descanso.

Todas las mujeres siguieron el mismo régimen dietético (para evitar sesgos), modificándolo ligeramente en casos de intolerancias y/o alergias y adaptado a la situación socio-cultural de cada paciente.

Este tipo de dieta se denomina como hemos comentado anteriormente dieta de restricción calórica y reeducación de hábitos alimentarios y es básicamente una dieta mediterránea con un bajo contenido en grasas.

Para este estudio se prescribió una dieta con más del 50% del contenido calórico en forma de carbohidratos, menos del 10% en forma de grasas saturadas y un 20% procedente de grasas mono/poliinsaturadas (si procedía, hasta un 25% de grasas monoinsaturadas), menos de 300 mg/d de ingesta de colesterol y alrededor de 1,0 gr de proteína/kg peso ideal/día. Asimismo se recomendó una ingesta mínima de 15 gr de fibra/1000 kcal.

Si en la valoración del peso efectuada en las visitas de seguimiento no se había conseguido una disminución del mismo, se procedía a aumentar la reducción calórica a 1000 kcal.

3.3.2. Programa de ejercicio físico

Se diseñó una tabla personalizada de ejercicio físico que nos permitió determinar inicialmente, la intensidad y la duración del mismo siguiendo las pautas descritas a continuación. El programa estaba adaptado a la condición física de cada mujer. Se llevaron a cabo en 3 sesiones semanales de una hora de duración en una bicicleta ergométrica o en una cinta. Todas ellas, iban precedida de 5 minutos de calentamiento y estaban monitorizadas por personal especializado. Ocasionalmente, se permitía el cambio de alguna sesión por la realización de un paseo energético de 120 minutos de duración.

3.3.3. Seguimiento médico

3. Material y métodos

Durante el período de intervención se realizaron distintos controles ginecológicos y endocrinológicos (Tabla 6.) procediéndose con la siguiente metodología:

Tabla 6. Seguimiento médico

Visita:	Acción en la población estudio	Medidas y pruebas
Visita 0 (<i>ginecología</i>)	Evaluación inicial. Cumple criterios de inclusión Firma el consentimiento informado Aleatorización del caso	<ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica • Peso, talla, IMC • Control ecográfico y analítico
Visita inicial (<i>endocrino</i>)	Grupo estudio (dieta y ejercicio) Plan nutricional y tabla de ejercicio Y Grupo control	<ul style="list-style-type: none"> • Peso, IMC • Impedanciometría: Tanita®BC-420* • Tanita® Viscan* • TAC abdominal* inicial • Test depresión/ansiedad* • Test SF-36 calidad de vida*
Visita 15 días (<i>endocrino</i>)	Grupo estudio (dieta y ejercicio)	<ul style="list-style-type: none"> • Peso, IMC • Impedanciometría: Tanita®BC-420* • Tanita® Viscan*
Visita 1 mes (<i>endocrino</i>)	Grupo estudio (dieta y ejercicio)	<ul style="list-style-type: none"> • Peso, IMC • Impedanciometría: Tanita®BC-420* • Tanita® Viscan*
Visita 2 meses (<i>endocrino</i>)	Grupo estudio (dieta y ejercicio)	<ul style="list-style-type: none"> • Peso, IMC • Impedanciometría: Tanita®BC-420* • Tanita® Viscan*
Visita 3 meses (<i>endocrino</i>)	Grupo estudio (dieta y ejercicio)	<ul style="list-style-type: none"> • Peso, IMC • Impedanciometría: Tanita®BC-420* • Tanita® Viscan* • TAC abdominal post-dieta • Test depresión/ansiedad • Test SF-36 calidad de vida
Visita de programación de ciclo (<i>ginecología</i>)	Grupo estudio (dieta y ejercicio) Grupo control	<ul style="list-style-type: none"> • Peso, IMC • Valoración del seguimiento • Control ecográfico

* Impedanciometría: Tanita ® BC-420, (Figura 7)

Este método (impedancia Bioeléctrica) se basa en medir la resistencia que un cuerpo opone al paso de una corriente. La Impedancia Bioeléctrica, se mide mediante unos electrodos que envían una señal eléctrica de bajo amperaje. Posteriormente se calcula de forma automática la resistencia y reactancia de la

señal en Ohms. Al conocerse el potencial aplicado podemos usar la ley de Ohm para conocer la impedancia del cuerpo. En función de esta se puede determinar la cantidad de grasa, ya que ese valor relaciona la proporción de grasa y músculo que está presente. A partir de aquí mediante un software matemático se calculan los valores de grasa total en porcentaje y en kg, masa magra en kg (masa libre de grasa o masa muscular + masa ósea), masa muscular en kg y agua corporal (no importante dada su variabilidad).

Figura 7. Tanita® BC-420



* Tanita® Viscan: Este analizador también basado en la impedancia bioeléctrica, mide el perímetro de la cintura, grasa abdominal troncular y visceral (Figura 8.)

Figura 8. Tanita® Viscan



*TAC abdominal Aquilion One de Toshiba (Figura 9.) con 320 filas de detectores de 0,5 mm, con un tubo de alta capacidad de 7,5 MHU, que genera

640 cortes por rotación y que permite adquirir volúmenes completos en tan sólo una rotación del gantry. Para la valoración del área grasa, de la grasa subcutánea y de la grasa visceral de las mujeres del estudio se realizó un corte a nivel de la zona umbilical, analizándose las imágenes posteriormente con un software específico de Toshiba que delimita automáticamente la grasa subcutánea de la visceral en un sólo corte axial.

Figura 9. TAC abdominal



*Test sobre el estado de salud física y mental: cuestionario SF-36⁵³ consta de 11 preguntas con 5 respuestas cada una, donde se valora de excelente (1) a malo (5) y test de Ansiedad/Depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale, HAD). El test de Ansiedad y Depresión es un cuestionario de 14 ítems, 7 referidos a la ansiedad con una puntuación de 3 (severa sintomatología) a 0 (no sintomatología) cada uno de ellos; y 7 a la depresión con el mismo sistema de puntuación. (ver anexos 2 y 3).

Durante las visitas de las mujeres se realizaba un seguimiento del plan nutricional y de ejercicio de cada mujer, se interrogaba sobre los cambios de hábitos de vida desde la última visita y se monitorizaba el cumplimiento de los consejos dietéticos previos. En la 5ª y última visita endocrinológica (+12 semanas) se proponía un hábito nutricional saludable ante un posible embarazo y se potenciaba los consejos dietéticos y de actividad física.

La finalidad de este programa de dieta y ejercicio era obtener una reducción de peso de entre el 5 y el 10% (coincidiendo con los protocolos de obesidad que marcan objetivos de disminución de peso del 5%-10% según duración 3-6 meses). Decidiéndose que si la disminución de peso era $>$ al 6% de su peso ideal se considerarían pacientes respondedoras, si en cambio era $<$ al 6% se considerarían no respondedoras al program de dieta y ejercicio.

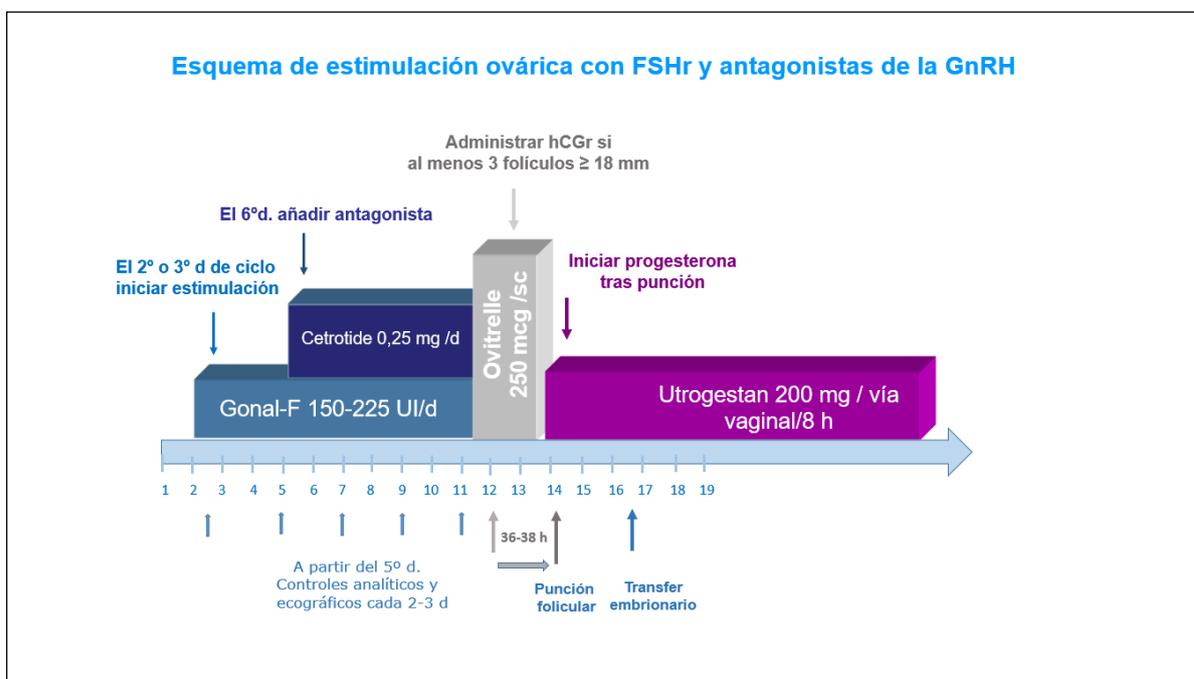
3.3.4. Protocolo de estimulación

Para realizar la estimulación ovárica se utilizó un protocolo con FSHr (Gonal-F[®]) y antagonistas de la GnRH (Cetrotide[®] 0,25 mg/día) (Figura 10).

El tratamiento se inició con la administración de un anticonceptivo oral (Yasmine[®]) durante un mínimo de 16 días. En caso de amenorrea/oligomenorrea se utilizó progesterona micronizada (Utrogestan[®]) a dosis de 200 mg cada 24 h vía oral, durante 10 días para inducir una pérdida por privación. El 2^o-3^o día post-privación se iniciaba la estimulación ovárica con FSHr (Gonal-F[®]). La inyección subcutánea se efectuaba a nivel abdominal cada día a la misma hora. La dosis inicial fue de 225 UI/d o de 150 UI/d cuando el recuento de folículos antrales en uno de los 2 ovarios era superior o igual a 12. A partir del 5^o día de estimulación se procedía -si era necesario- al ajuste individual de dosis según la respuesta ovárica observada (aumentando o disminuyendo la dosis en 75 UI/d). El 6^o día de estimulación se asociaba un análogo antagonista de la GnRH, (Cetrotide[®]) a dosis de 0,25 mg/d, para conseguir la supresión hipofisaria y prevenir un pico espontáneo de LH que indujera la ovulación extemporánea. Tras constatarse la presencia de al menos 3 folículos \geq 18 mm, se procedía a la administración de hCGr (Ovitrelle[®]) a dosis de 250 microgramos para desencadenar la ovulación. En caso de desarrollo de 2 folículos o menos se procedía a la cancelación del ciclo por respuesta folicular insuficiente. La punción folicular se efectuaba a las 36-38 h de la administración de la hCGr, bajo sedación anestésica. El apoyo de la fase lútea, se iniciaba con progesterona natural micronizada (Utrogestan[®]), el día de la punción folicular con una dosis de 200 mg/ 8h /vía vaginal y

continuándose en caso de embarazo hasta las 10 semanas de gestación.

Figura 10.



3.4. Variables estudiadas

La siguiente tabla (Tabla 7.) enumera las variables consideradas en la realización del presente estudio.

Tabla 7.

Parámetros sociodemográficos, antropométricos y de salud mental:
• Edad
• Raza
• Peso

• Talla
• IMC
• IMC pareja
• Resultados de Impedanciometría (Tanita® BC-420)
• Resultados del Tanita® Viscan
• Tac abdominal
• Resultado de test de calidad de vida y ansiedad/depresión

Parámetros analíticos basales bioquímicos y hormonales:

	Valores de normalidad
• Glucosa	3,0-6,0 mg/100mL
• Insulina	26-210 pmol/L
• Homa	< 3,8
• Hemoglobina glicosilada	4,6-5,8%
• Colesterol	< 200 mg/100 m
• Triglicéridos	< 1,65 mmol/L
• HDLc	1,0-1,7 mmol/L
• LDLc	1,81-4,13 mmol/L
• Proteínas	64,0- 83,0 g/L
• Albumina	34,0- 48,0 g/L
• FSH	< 10 UI/L
• LH	- UI/L
• Estradiol	< 80 ng/L
• Prolactina	75-412 ng/ml
• SHBG	40- 99 nmol/l
• Testosterona	0,3-3,2 nmol/l
• ITL	2,0-6,2
• AMH	> 1 ng/mL
• TSH	0,30-5,0 mUI/L

Parámetros médicos:

3. Material y métodos

• Hábitos tóxicos (tabaco y alcohol)
• Comorbilidad
• Tipo menstrual
• Recuento de folículos antrales
• SOP ecográfico
• SOP
• Indicaciones de la FIV
• Alteraciones seminales

Parámetros del ciclo de FIV:

• Dosis inicial de FSHr
• Ajuste de dosis
• Motivo de ajuste de dosis
• Duración de la estimulación ovárica (en días)
• Número de Unidades Internacionales de FSHr
• Ciclos cancelados durante la estimulación
• Determinación sérica basal en 5 ^o -7 ^o d. estimulación, el día de la hCGr y el día de la punción de: FSH, LH, E ₂ , AMH, T, SHBG, ITL, Prolactina y P ₄ .
• Número de folículos > a 13 mm
• Número de folículos > a 18 mm
• Estradiol en el último control folicular
• Grosor endometrial el día del último control folicular

Parámetros ovocitarios:

• Número de ovocitos recuperados
• Número de ovocitos maduros o metafase II

Parámetros embrionarios:

• Tasa de fertilización
• Número de embriones viables

· Número de embriones de calidad 1 y 2
· Número de embriones de calidad 3 y 4
· Calidad del 1º embrión transferido
· Calidad del 2º embrión transferido
· Número de ciclos con criopreservación embrionaria
· Número de embriones criopreservados

Parámetros de resultados clínicos:
· Ciclos cancelados antes del transfer
· Tasa de implantación por embrión transferido
· Número de embarazos clínicos por ciclo iniciado/por punción/por transferencia
· Número de abortos
· Tasa de gestación múltiple
· Tasa de gestación tras criotransferencia embrionaria
· Tasa de gestación acumulada
· Tasa de gestación evolutiva (> 12 semanas de amenorrea)
· Incidencia de transferencias embrionarias difíciles
· Tasa de SHO

3.5. Metodología para el análisis de las muestras sanguíneas

Las extracciones de las muestras en sangre periférica se realizaron de manera centralizada, en el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, así como su procesamiento (centrifugado a 3000 rpm/min durante 10 min. a 1200 G., recogida sobrenadante y congelación de las muestras en alícuotas en congeladores a -20°C). Posteriormente se remitían al Laboratorio de Hormonas, Bioquímica y Hematología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Las diferentes metodologías analíticas y los kits utilizados se enumeran a continuación de manera no exhaustiva. Todas las magnitudes bioquímicas y hormonales se realizaron en muestras de suero procedentes de sangre periférica obtenida por venopunción estándar.

Por aparatos o firma comercial se utilizaron:

- Analizador Architect ci16200, Abbott Diagnostics: inmunoanálisis quimioluminiscente de micropartículas: *Calcio, Glucosa, Proteínas, Albúmina, Colesterol, Triglicéridos, HDL, FSH (Architect FSH), LH (Architect LH), Estradiol (Architect Estradiol)*,
- Cobas e 601, Roche Diagnostics: inmunoensayo de electroquimioluminiscencia: *Insulina, Prolactina (Sistema Elecsys 2010 modular analytics E 170), Testosterona (Sistema Elecsys 2010 modular analytics E 170)*.

El método de determinación de todas estas hormonas es el mismo y es un Inmunoanálisis de electroquimioluminiscencia.

- Immulite 1000, Siemens: *SHBG*
- Steroid/Thyroid Magnetic Panel STTMAG-21K-02: *Progesterona*
- AnshLabs UltraSensitive AMH/MIS Elisa AL-105: *HAM*
- El ITL se obtuvo mediante el cálculo del cociente entre la Testosterona y la SHBG /100.

3.6. Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics Versión 22 (IBM Corporation).

La normalidad de la distribución fue evaluada con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Las diferencias entre grupos fueron realizadas con T de Student o prueba U de Mann-Witney para muestras independientes, para muestras relacionadas se utilizó la prueba T o, en su defecto Wilcoxon. Anova en tres o más subgrupos.

La relación entre las variables cualitativas se determinó usando la prueba del Chi-cuadrado o test de Fisher, las variables cuantitativas se analizaron por medio del Coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman

El nivel de la significación estadística fue fijado en $p < 0.05$

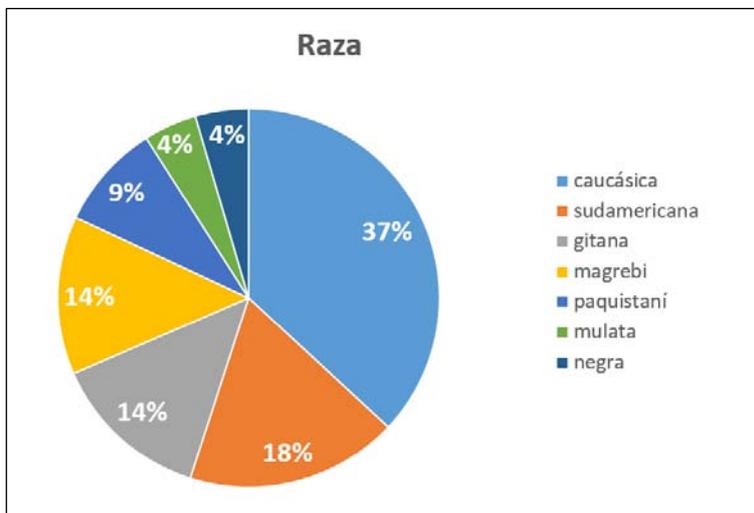
4. Resultados

4.1. Análisis descriptivo de la población estudiada

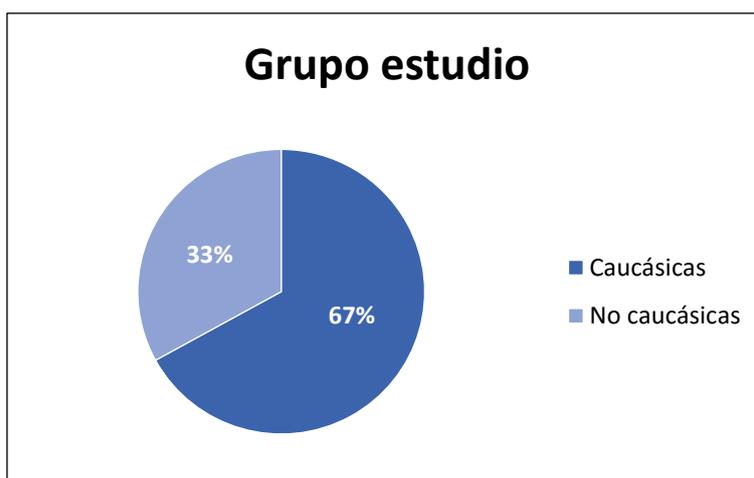
Se incluyeron un total de 41 pacientes (21 en el grupo estudio y 20 en el grupo control). Un 67% de las pacientes de los grupos estudio y un 65% del control eran mujeres de raza caucásica, mientras que el resto de los casos pertenecía a diferentes etnias (Figura 11: a, b y c).

Figura 11. Diferencias étnicas de la población estudiada

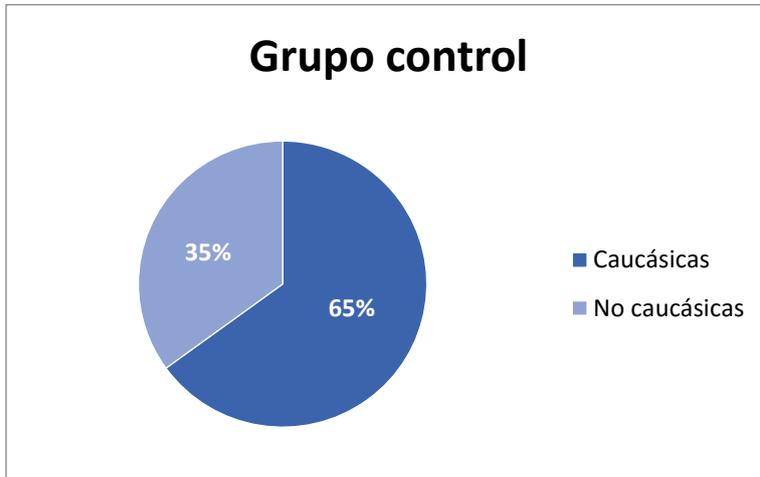
a.



b.



c.

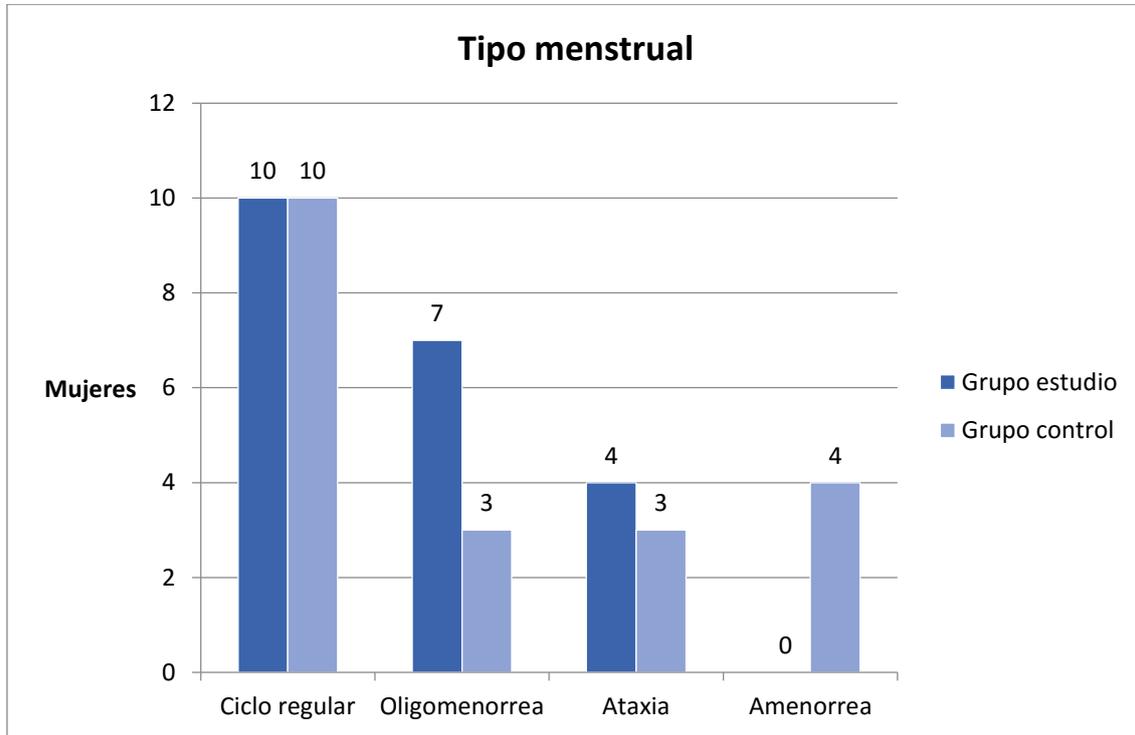


La edad media de las pacientes del grupo estudio era comparable a la del grupo control ($32,0 \pm 3,2$ años frente a $32,9 \pm 3,9$ años, respectivamente). Los valores de tensión arterial sistólica y diastólica estuvieron en todos los casos dentro de la normalidad. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas poblaciones en cuanto al consumo de tabaco (15% de las mujeres eran fumadoras (6/41; 3 en el grupo estudio y 3 en el grupo control)).

4.1.1. Parámetros ginecológicos

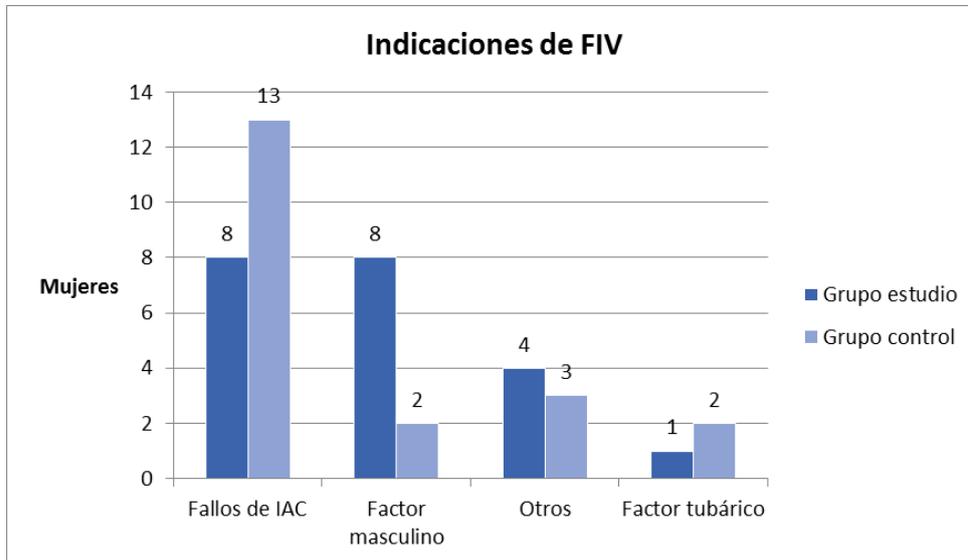
Un 48,8% de las mujeres (20/41) referían un ritmo menstrual normal (10 del grupo estudio y 10 del grupo control) y un 51,2 % presentaba alteraciones en el ciclo (24,4% oligomenorrea, 17,1% ataxia y 2,4% amenorrea) (Figura 12).

Figura 12. Ritmo menstrual de las mujeres de la población estudio



Se apreciaron alteraciones del seminograma en grado moderado o severo en el 42,9 % de las parejas del grupo estudio (9/21) y en el 50% del grupo control (10/20).

En cuanto a las indicaciones de la FIV, 21/41 (51,2%) correspondieron a fallos de inseminación artificial conyugal (8 en el grupo estudio y 13 en el control), en 10 casos la indicación fue un factor masculino (8 del grupo estudio y 2 del control), en 3 casos existía un factor tubárico (1 del grupo estudio y 2 del control) y en los 7 restantes se indicó la FIV por esterilidad de origen desconocido o por disovulación (4 en el grupo estudio y 3 en el control) (Figura 13).

Figura 13. Motivos de la FIV de las mujeres de la población estudio

4.1.2. Parámetros analíticos

En relación a las alteraciones del metabolismo lipídico el colesterol total estaba elevado en 8 casos del grupo estudio (38,09%) frente a 5 del grupo control (26,9%), se detectaron 7 casos de hipertrigliceridemia en el grupo estudio (33,3%) y 5 en el grupo control (25%) y los valores de HDLc se encontraban por debajo de la normalidad en 6 casos del grupo estudio (28,6%) frente 8 (40%) del grupo control. El HOMA fue patológico ($> 3,8$) en el 38,09 % de las mujeres del grupo estudio (8/21) y en el 15% de las mujeres del grupo control (3/20). Tres habían sido diagnosticadas de DM tipo II (2 en del grupo estudio y 1 en el grupo control). Se detectaron 3 casos de síndrome metabólico entre las mujeres del grupo estudio (14,28%) y 5 entre las del grupo control (25%). En cuatro casos se detectó hipotiroidismo clínico o subclínico (2 pacientes del grupo estudio y 2 del control) que requirieron tratamiento o controles posteriores.

En relación a los parámetros hormonales basales, en el grupo estudio el 23,8% tenían unas concentraciones de LH superiores a las de FSH (5/21) sin que en ningún caso el cociente fuera superior a 2, mientras que en el grupo control el

30% presentaba una LH superior a la FSH (6/20) y de estas en el 15 % el cociente fue mayor de 2 (3/20). Respecto a otras determinaciones hormonales, la concentración de proteína portadora de esteroides (SHBG) era inferior a < 40 nmol/l) en el 57% de las pacientes del grupo estudio (12/21) y en el 55% de las del grupo control (11/20), las concentraciones de testosterona total fueron normales en todos los casos del grupo estudio y superiores a 3,2 nmol/l en 1 de los 20 casos del grupo control (5 %). El índice de testosterona libre (ITL) fue patológico (> 6,2) en el 38,1% de las mujeres del grupo estudio (8/21) y en el 15% del grupo control (3/20). Las concentraciones de hormona antimulleriana (HAM) fueron superiores a 3 ng/mL en el 61,9 % de las pacientes del grupo control (13/21) y en el 70% de las pacientes del grupo estudio (14/20) siendo su concentración media de 6,88 ng/ml \pm 8,63 en el grupo estudio y 5,86 \pm 4,91 en el grupo control.

No se apreciaron diferencias significativas entre los grupos estudio y control en relación a los parámetros bioquímicos y hormonales (Tablas 8 y 9).

Tabla 8. Parámetros bioquímicos basales

	Grupo Estudio	Grupo Control	Valor <i>p</i>
Glucemia (mg/100ml)	85,41 \pm 11,43	82,44 \pm 7,38	0,341
Insulina (pmol/L)	98,75 \pm 63,41	117,00 \pm 93,35	0,536
HOMA	3,08 \pm 2,28	3,64 \pm 2,94	0,569
Hb glicosilada (%)	5,34 \pm 0,46	5,28 \pm 0,42	0,674
Colesterol total (mg/100ml)	195,96 \pm 42,83	200,61 \pm 46,68	0,751
Triglicéridos (mg/100ml)	109,25 \pm 51,59	181,89 \pm 183,74	0,106
HDLc (mg/100ml)	45,35 \pm 11,29	42,88 \pm 8,39	0,452
LDLc (mg/100ml)	123,26 \pm 26,44	125,97 \pm 42,86	0,819
Proteínas (gr/L)	74,01 \pm 3,74	74,37 \pm 4,01	0,805
Albúmina (gr/L)	43,36 \pm 2,09	42,49 \pm 2,51	0,325

Tabla 9. Parámetros hormonales basales

	Grupo estudio	Grupo control	Valor <i>p</i>
FSH (UI/L)	5,51 \pm 1,27	5,4 \pm 1,36	0,795
LH (UI/L)	3,84 \pm 1,62	5,35 \pm 4,17	0,132

Estradiol (ng/L)	36,7±10,87	42,98±12,01	0,091
Prolactina (ng/ml)	382,52±204,88	336,18±171,86	0,458
SHBG (nmol/L)	35,42±20,21	41,69±27,21	0,438
Testosterona total (nmol/L)	1,25±0,56	1,46±0,79	0,367
Índice testosterona libre	5,02±3,65	5,21±6,86	0,918
AMH (ngr/ml)	6,88±8,63	5,86±4,91	0,646
TSH (mUI/L)	5,76±12,51	2,49±1,52	0,266

4.1.3. Parámetros ecográficos

El promedio de folículos antrales (RFA) fue de $17,6 \pm 6,58$ para el grupo estudio y de $17,3 \pm 6,48$ para el grupo control. En el grupo estudio el RFA fue > a 20 en el 38% de las mujeres (8/21) por un 65% de los casos del grupo control (13/20). Un 41,6% (17/41) tenía un SOP según los criterios de Rotterdam, 2 de las pacientes sin patrón ecográfico.

4.1.4. Parámetros antropométricos y de composición corporal.

No se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto al peso inicial ($91,7 \pm 11,8$ kg frente a $89,2 \pm 11,5$ kg) o al IMC ($34,6 \pm 3,0$ kg/m² frente a $34,0 \pm 4,1$ kg/m²). El 80,5% (33/41) de las parejas de estas mujeres tenían un IMC \geq a 25 kg/m² de los que un 36,6% eran obesos (15/41), siendo su IMC comparable en los dos grupos ($28,5 \pm 4$ kg/m² vs $29,6 \pm 4,9$ kg/m²) (Tabla 10).

Tabla 10. Parámetros antropométricos basales

	Grupo Estudio	Grupo Control	Valor <i>p</i>
Peso (Kg)	91,7±11,8	89,2±11,5	0,502

Talla (cm)	163,3±7,3	162,2±6,5	0,604
IMC (kg/m ²)	34,6±3,0	34,0±4,1	0,587
IMC pareja (kg/m ²)	28,5±4,3	29,6±4,9	0,429

Tampoco se apreciaron diferencias significativas en relación a los parámetros de distribución de la masa grasa evaluados mediante el Tanita® BC-420, el Tanita® Viscan o el TAC abdominal entre ambos grupos (Tabla 11).

Tabla 11. Distribución de la grasa corporal basal

	Grupo Estudio	Grupo Control	Valor <i>p</i>
Tanita® BC-420			
Masa grasa (%)	43,1±4,2	42,0±4,0	0,37
Masa grasa (Kg)	39,9±8,5	37,8±7,8	0,41
Tanita® Viscan			
Grasa troncular (%)	49,1±5,1	50,2±4,7	0,473
Cintura (cm)	117,1±10,4	117,5±10,0	0,924
Grasa visceral Viscan	14,1±3,1	14,8±3,2	0,521
TAC abdominal			
Área grasa total (cm ²)	511,0±132,8	571,4±137,5	0,172
Área grasa subcutánea (cm ²)	424,3±121,3	462,6±121,9	0,331
Área grasa visceral (cm ²)	86,8±36,5	108,9±40,3	0,081
A visceral/A subcutánea	0,24±0,15	0,25±0,13	0,881

4.1.5. Parámetros de salud mental y física

En la valoración inicial de los cuestionarios de calidad de vida y ansiedad/depresión no se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos estudiados. (Tabla 12)

Tabla 12. Puntuación inicial de los tests de Ansiedad/Depresión y Salud Mental/Física

	Grupo Estudio	Grupo Control	Valor <i>p</i>

Test ansiedad inicial	7,0±4,2	7,9±4,5	0,534
Test depresión inicial	4,9±3,6	4,6±3,8	0,761
Test de salud física inicial	50,5±8,5	51,0±6,1	0,823
Test de salud mental inicial	43,4±11,7	45,9±11,8	0,505

4.2. Resultados de la intervención

De las pacientes incluidas en el grupo estudio, todas completaron el programa de dieta y ejercicio.

4.2.1. Parámetros antropométricos y de composición corporal Comparativa entre inicio y final del periodo de intervención.

En la tabla 13 se puede ver la evolución de los parámetros antropométricos del grupo estudio durante el periodo de seguimiento.

Tabla 13. Evolución de los parámetros antropométricos durante los 3 meses

	Inicial	15 días	1 mes	2 meses	3 meses
Peso (Kg)	91,71±11,76	89,97±11,77	88,78±11,58	87,01±11,14	85,32±11,11
Masa grasa (%)	43,13±4,25	42,52±4,22	41,72±4,33	40,57±4,38	39,97±4,81
Masa grasa (Kg)	39,94±8,53	38,63±8,43	37,43±8,30	35,68±7,99	34,51±8,16
Masa magra (Kg)	51,77±4,03	51,32±4,09	51,36±4,05	51,33±3,90	50,8±13,97
Masa muscular (Kg)	49,15±3,83	48,72±3,90	48,72±3,88	48,65±3,74	48,23±3,78
IMC (Kg/m ²)	34,56±2,98	33,85±3,04	33,24±3,20	32,59±3,14	32,23±3,48
Grasa tronco Viscan (%)	49,13±5,06	48,20±4,79	47,3±4,84	46,51±4,87	45,40±5,31
Cintura Viscan (cm)	117,14±10,46	114,81±10,21	113±10,08	111,86±10,42	110,19±10,90
Grasa visceral Viscan	14,14±3,14	13,31±2,85	12,7±2,76	12,35±2,75	11,68±2,73

Todos los parámetros antropométricos analizados en la Tabla 14 muestran diferencias significativas entre el inicio y el final del periodo de intervención.

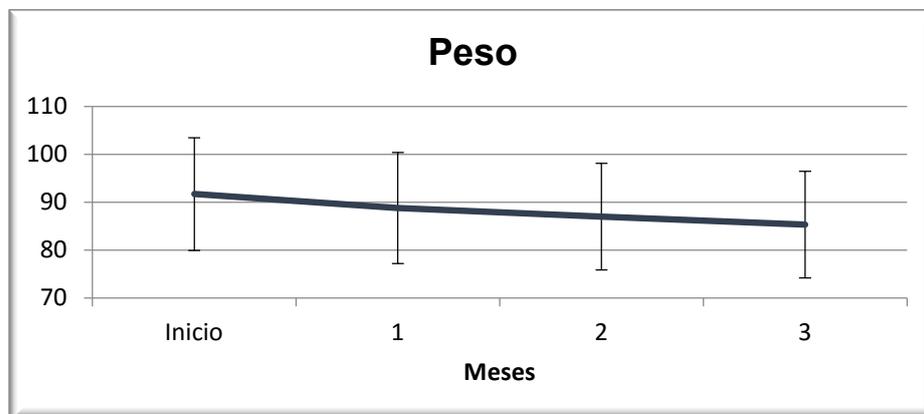
Tabla 14. Diferencias en parámetros antropométricos inicio-final intervención

	Inicial	Final	Valor <i>p</i>	
Peso (Kg)	91,71±11,76	85,32±11,11	<0,001	*

Masa grasa (%)	43,13±4,25	39,97±4,81	<0,001	*
Masa grasa (Kg)	39,94±8,53	34,51±8,16	<0,001	*
Masa magra (Kg)	51,77±4,03	50,8±13,97	0,024	*
Masa muscular (Kg)	49,15±3,83	48,23±3,78	0,024	*
IMC (Kg/m ²)	34,56±2,98	32,23±3,48	<0,001	*
Grasa tronco Viscan (%)	49,13±5,06	45,40±5,31	<0,001	*
Cintura Viscan (cm)	117,14±10,46	110,19±10,90	<0,001	*
Grasa visceral Viscan	14,14±3,14	11,68±2,73	<0,001	*

En el grupo estudio se produjo una reducción significativa del peso inicial respecto al peso de final de $91,7 \pm 11,8$ kg a $85,32 \pm 11,1$ ($p < 0,001$) siendo la diferencia media de $-5,39$ kg (Figura 14). La evolución de la disminución de peso en los 21 casos, fue variable en el tiempo para los diferentes casos individualmente. Del total de 21 casos, en la pérdida de peso se situó entre 1 y 5 kg, en cuatro casos entre 5 y 10 kg y en 5 se objetivó una pérdida superior a los 10 kg durante las 12 semanas que duró el programa.

Figura 14. Evolución del peso medio en el grupo estudio



p valor < 0,001

Como se aprecia en la la figura 15, en todas las pacientes se produjo una reducción de peso que fluctuó entre $-1,1$ kg y $-14,6$ kg, Ello representa una reducción media de peso del $6,97\%$, con una máxima del 15% y una mínima del 1% . (Figuras16 y 17)

Figura 15. Evolución del peso de las 21 pacientes del grupo estudio

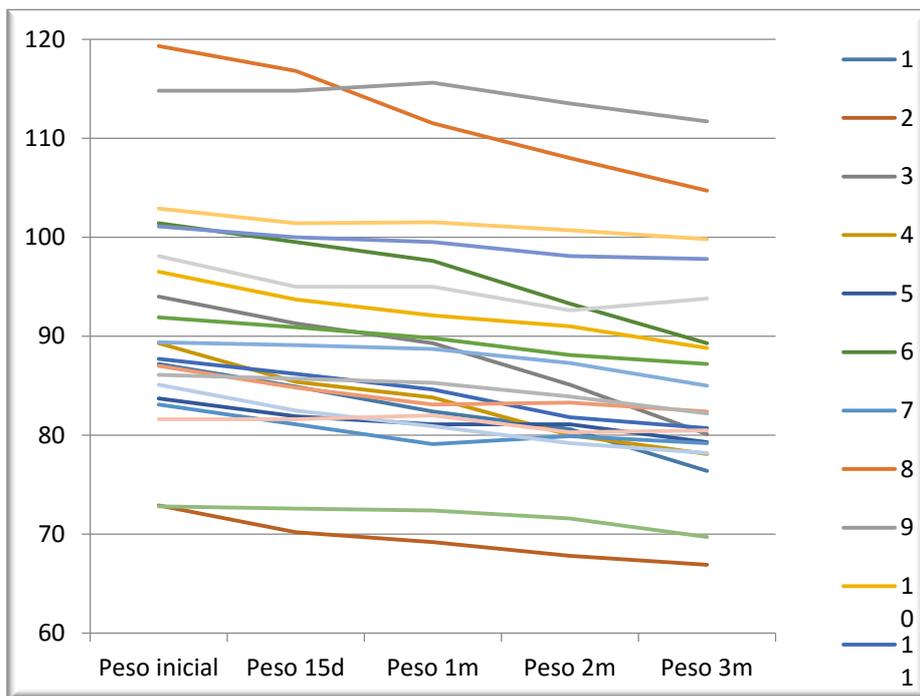


Figura 16. Diferencia de peso en kg tras 3 meses de intervención en el grupo estudio

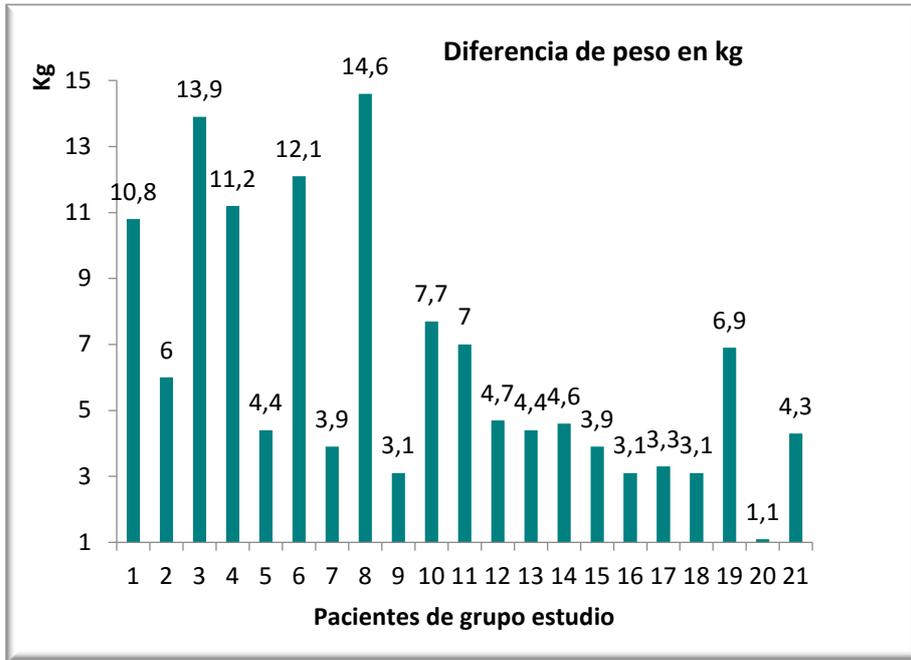
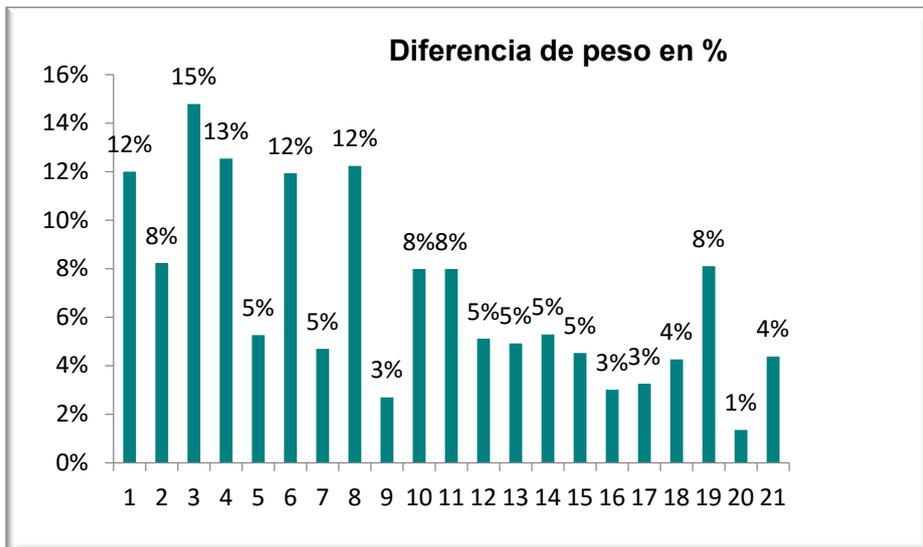
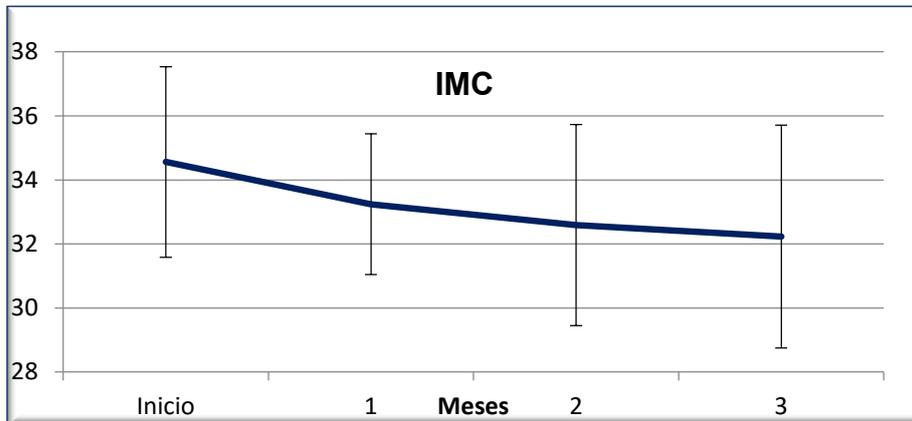


Figura 17. Diferencia de peso en % tras 3 meses de intervención en el grupo estudio



El IMC en el grupo estudio también disminuyó de forma significativa, pasando de $34,5 \pm 2,98 \text{ kg/m}^2$ a $32,2 \pm 3,4 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0,001$) (Figura 18)

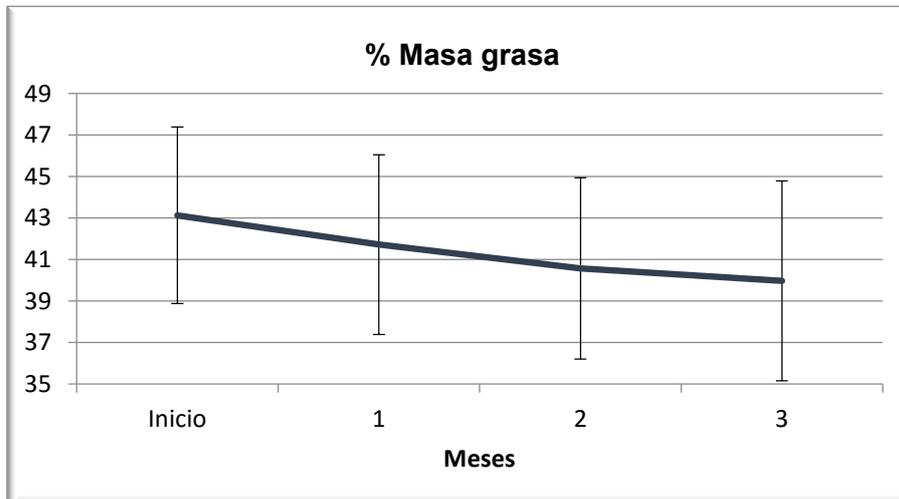
Figura 18. Evolución del IMC del grupo estudio



p valor < 0,001

Asimismo, el porcentaje de masa grasa corporal se redujo en un 3,2%, siendo del 43,1% \pm 4,2 al inicio del estudio y de un 39,9% \pm 4,8 a los 3 meses, lo que corresponde a una disminución de 39,93 \pm 8,5 kg a 34,51 \pm 8,1 kg de masa grasa (p<0,001) (Figura 19).

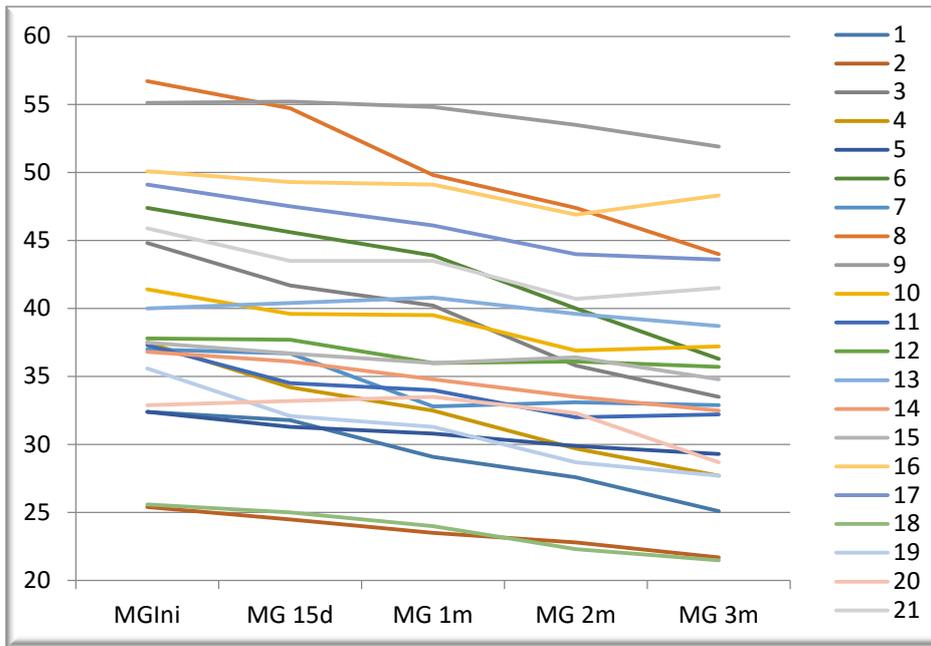
Figura 19. Evolución de la masa grasa en el grupo estudio



p valor < 0,001

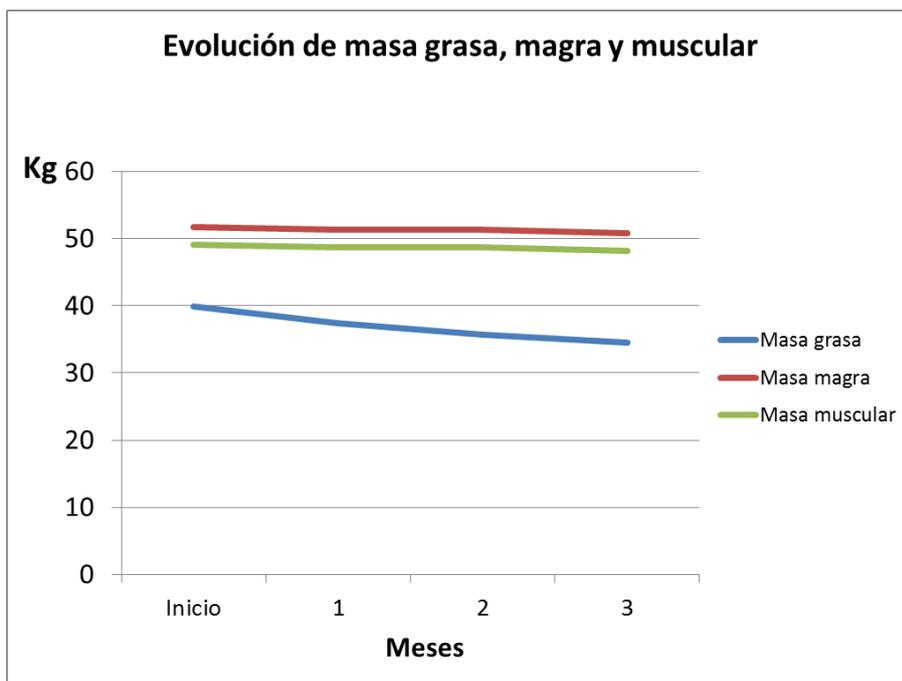
En la Figura 20 se aprecia la disminución de la masa grasa individualmente durante las 12 semanas de intervención.

Figura 20. Evolución de la masa grasa de las 21 pacientes del grupo estudio



Cuando se evaluaron comparativamente los diferentes tipos de masa, se apreció que la reducción de la masa total se produjo a expensas la masa grasa, mientras que los valores de masa magra (la suma de la masa muscular y la masa ósea) se mantuvieron estables a lo largo de la intervención (Figura 21).

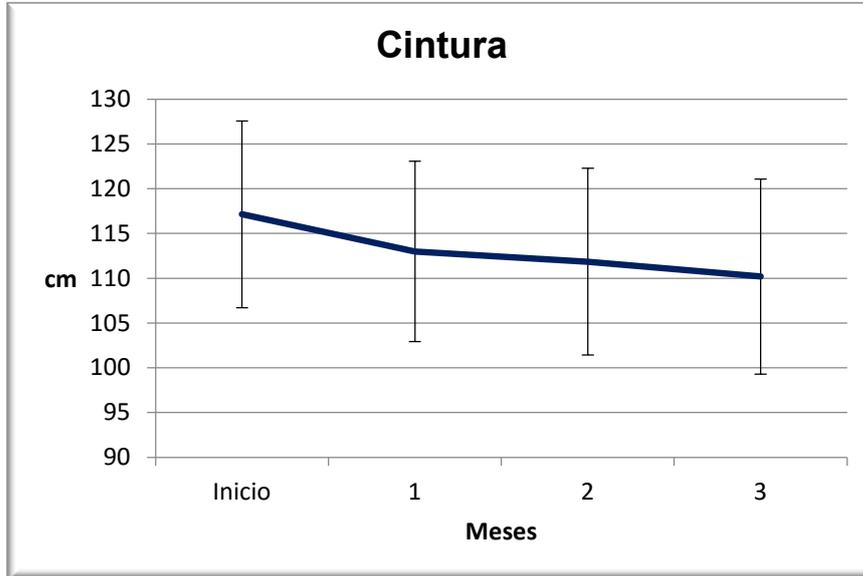
Figura 21. Evolución parámetros del Tanita® BC-420 en el grupo estudio



4. Resultados

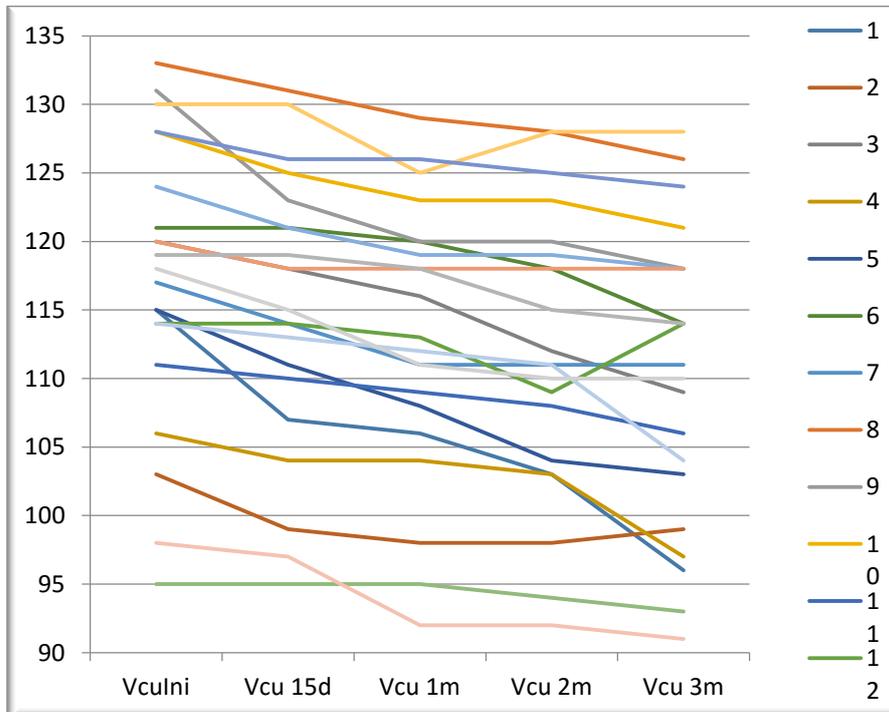
Se apreció una reducción significativa del perímetro abdominal de $117,1 \pm 10,4$ cm a $110,1 \pm 10,8$ ($p < 0,001$) (Figuras 22 y 23).

Figura 22. Evolución del perímetro abdominal del grupo estudio



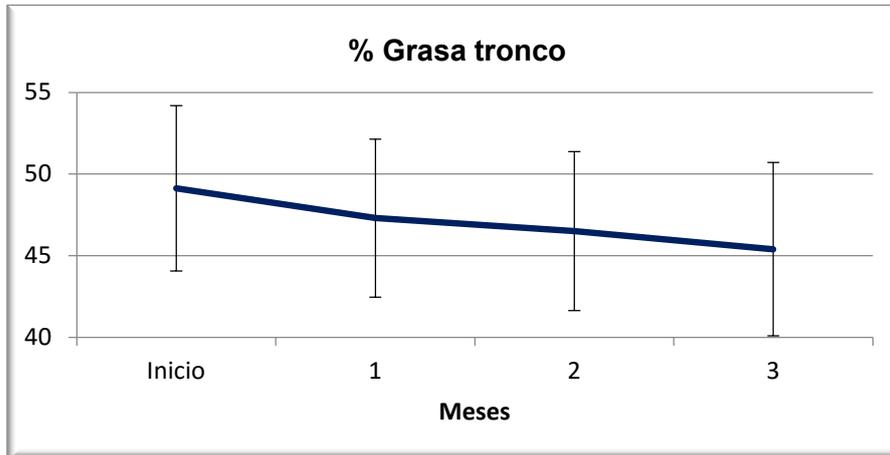
p valor < 0,001

Figura 23. Evolución del perímetro abdominal de las 21 pacientes del grupo estudio



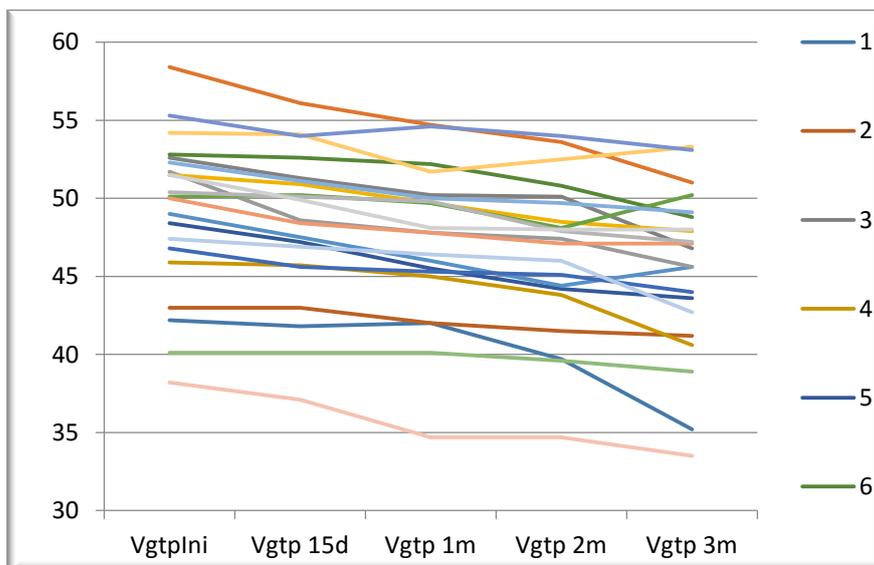
En relación a la grasa troncular, se apreció una reducción significativa desde un $49,1\% \pm 5,6$ en el momento de inicio del estudio al $45,4\% \pm 5,3$ al final del mismo ($p < 0,001$) (Figuras 24 y 25).

Figura 24. Evolución de la grasa troncular en las pacientes del grupo estudio



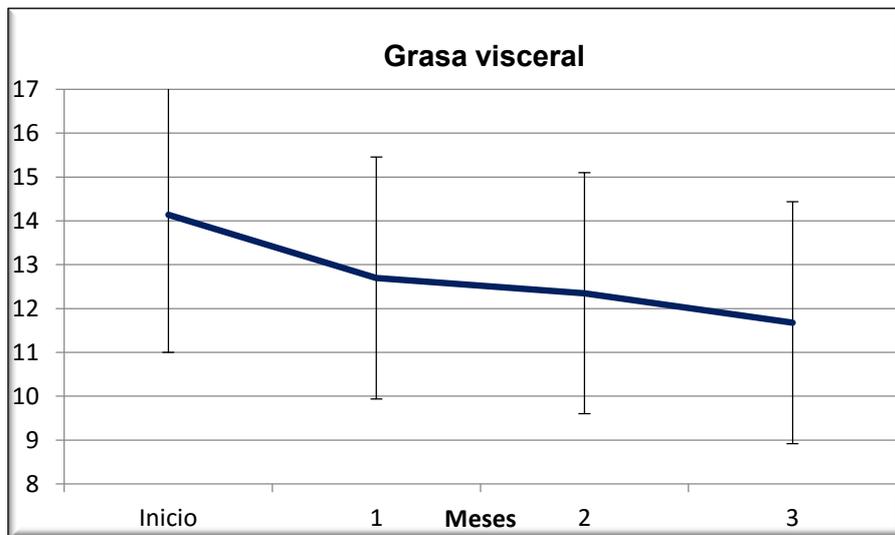
p valor < 0,001

Figura 25. Evolución de grasa troncular de las 21 pacientes del grupo estudio



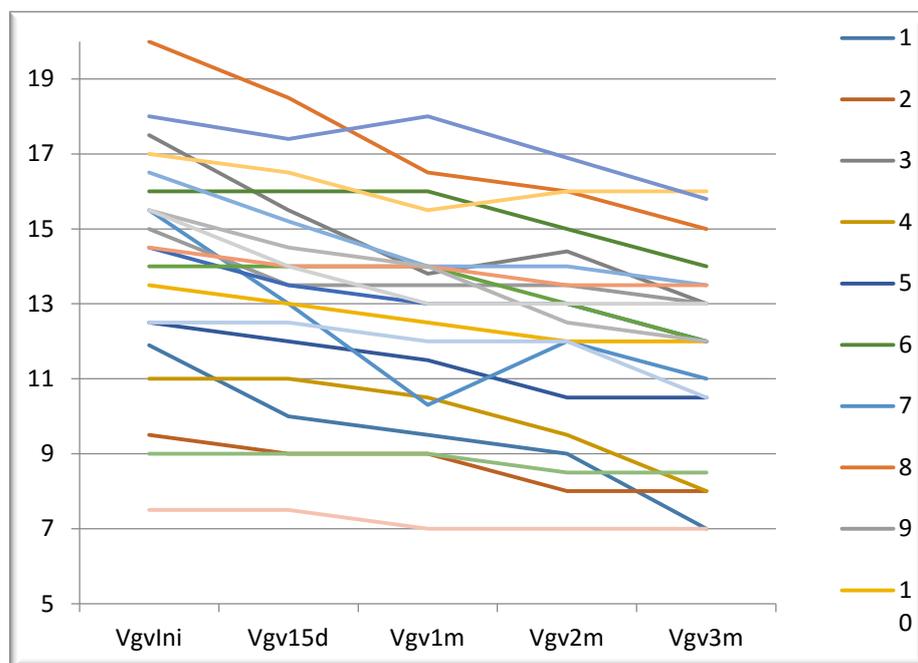
Y la grasa visceral se redujo de un $14,1 \pm 3,1$ al $11,6 \pm 2,7$ ($p < 0,001$) (Figura 26 y 27)

Figura 26. Evolución de la grasa visceral en las pacientes del grupo estudio



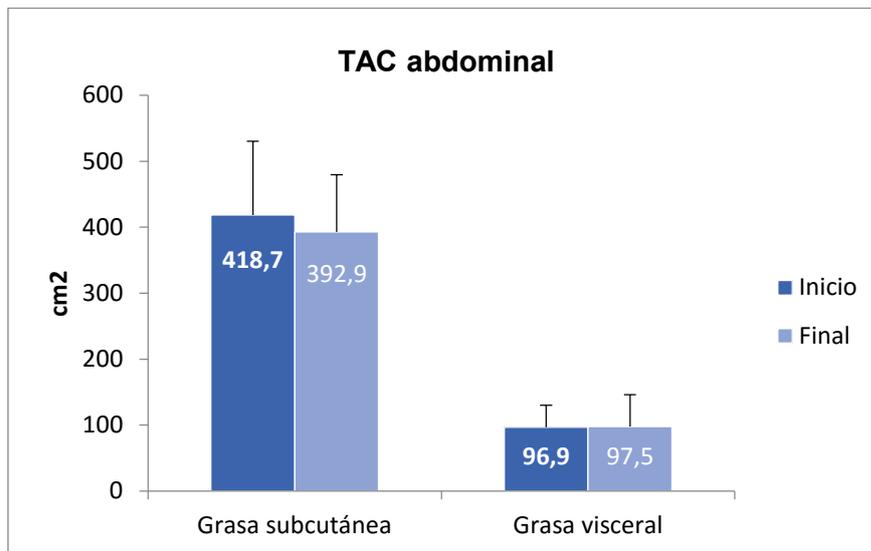
p valor < 0,001

Figura 27. Evolución de la grasa visceral de las 21 pacientes del grupo estudio



La evaluación mediante el TAC abdominal de la grasa subcutánea y visceral comparando los valores al inicio de la intervención respecto a los obtenidos a los 3 meses no demostró diferencias significativas entre ambos puntos ($418,7 \pm$ frente a $329,9 \pm$ y $96,9 \pm$ frente a $97,5$, respectivamente) (Figura 28).

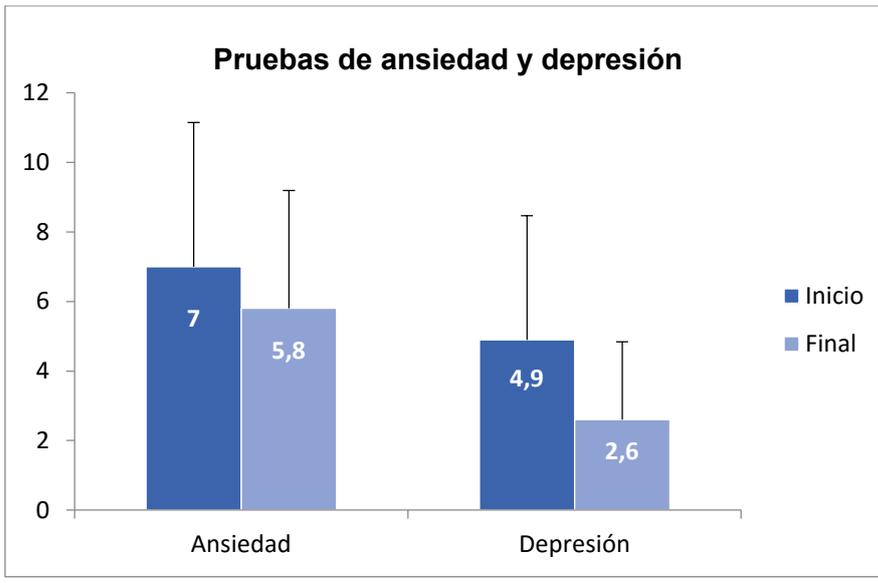
Figura 28. Evolución de los parámetros de los TAC del grupo estudio



4.2.2. Parámetros de salud mental y física del grupo estudio. Comparativa entre inicio y final del periodo de intervención.

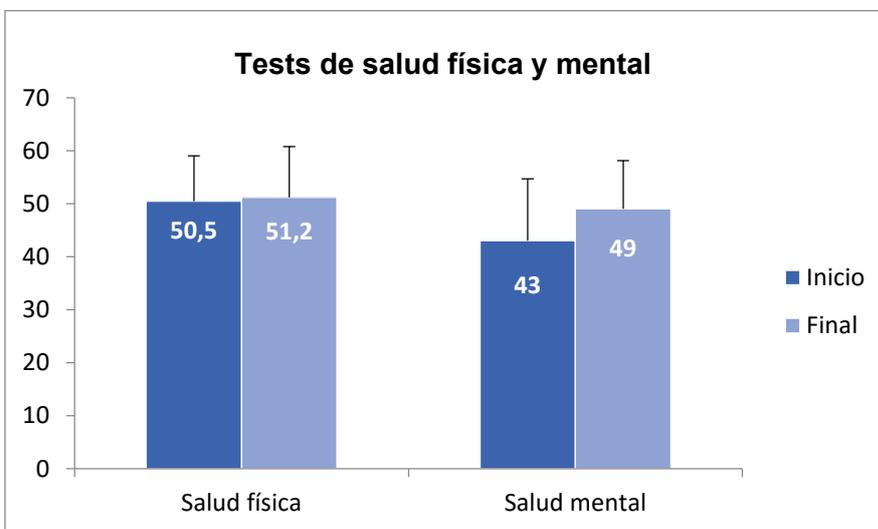
No se apreciaron diferencias entre el nivel de ansiedad inicial y el obtenido al final de la intervención (7 frente a 5,86) ($p= 0,79$). Se apreció una mejoría estadísticamente significativa en la puntuación del test de depresión ($4,90 \pm 3,7$ y la final de $2,62 \pm 2,24$) ($p= 0,008$). (Figura 29)

Figura 29. Evolución de ansiedad y depresión de las pacientes del grupo estudio



El SF-36 de salud física muestra valores similares al inicio en relación al final de la intervención: $50,48 \pm 8,5$ frente a $51,57 \pm 9,6$ ($p=ns$), siendo en ambos casos por encima de 50. El SF-36 de salud mental aumentó de forma significativa de una puntuación de $43 \pm 11,7$ a $49 \pm 9,1$ de media ($p=0,034$) (Figura 30).

Figura 30. Evolución de la salud física y mental de las pacientes del grupo estudio



4.2.3. Parámetros analíticos

Comparativa entre inicio y final del periodo de intervención.

Se apreciaron cambios significativos respecto al basal de las concentraciones de glucosa, albúmina, hemoglobina glicosilada, HDLc, LDLc, prolactina, SHBG, testosterona y el ITL (Tabla 15).

Tabla 15. Parámetros bioquímicos y hormonales de las mujeres del grupo estudio

	Diferencia Media (final – inicio)	Valor <i>p</i>
Glucemia (mg/100ml)	5,83±9,02	0,011
Hb glicosilada (%)	-0,12±0,20	0,041
HDLc (mg/100ml)	-6,78±9,56	0,01
LDLc (mg/100ml)	13,90±16,23	0,003
Albúmina (gr/L)	3,05±2,29	0,001

	Diferencia Media (final – inicio)			Valor <i>p</i>
SHBG (nmol/L)	-86,45±45,011			0,001
Testosterona total (nmol/L)	0,42±0,421			0,001
ITL	4,03±3,55			0,001
Prolactina (ng/ml)	-142,90±225,99			0,016

4.2.4. Comparativa entre el grupo estudio al final de la dieta y el grupo control

Al comparar el grupo estudio tras la intervención con el grupo control, se apreció que la grasa troncular era significativamente inferior en el primero ($45,4\% \pm 5,3$ versus $50,2\% \pm 4,6$, respectivamente) ($p=0,004$). También las pacientes del grupo estudio presentaban un perímetro abdominal y una grasa visceral significativamente más bajas ($110,2 \text{ cm} \pm 10,9 \text{ cm}$ versus $117,4 \text{ cm} \pm 9,9$ y $11,6 \pm 2,7$ frente a $14,7 \pm 3,1$, respectivamente) (Tabla 16). No se apreciaron diferencias significativas respecto al peso, IMC, porcentaje de masa grasa o masa grasa y magra en kg, entre ambos grupos.

Tabla 16. Parámetros antropométricos del grupo estudio post-intervención y del grupo control

	Grupo estudio tras intervención	Grupo control	Valor <i>p</i>
Peso (Kg)	85,3±11,1	89,2±11,5	0,274
Masa grasa (%)	39,97±4,81	41,97±3,99	0,157
Masa grasa (Kg)	34,51±8,16	37,81±7,83	0,196
Masa magra (Kg)	50,81±3,97	51,44±4,37	0,634
Masa muscular (Kg)	48,23±3,78	48,84±4,16	0,631
IMC (Kg/m ²)	32,23±3,48	33,96±4,05	0,151
Grasa tronco Viscan (%)	45,40±5,31	50,24±4,69	0,004
Cintura Viscan (cm)	110,2±10,9	117,5±10,0	0,032
Grasa visceral Viscan	11,68±2,73	14,78±3,16	0,002

4.3. Análisis de los parámetros relacionados con el ciclo de FIV y sus resultados entre el grupo estudio y el grupo control.

La tabla 17 muestra que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros relacionados con el ciclo de FIV entre los 2 grupos estudiados.

Al valorar los parámetros cuantitativos del ciclo de FIV, se observó que la dosis de gonadotropina empleada por las pacientes del grupo estudio fue de 2407,6 UI ± 513,4 frente a 2503,7 ± 875,8 de las pacientes del grupo control (p=ns). Los días de estimulación fueron de 11,3 días ± 2,2 en el grupo estudio y 11,2 ± 1,9 en el grupo control (p=ns). El recuento de folículos > a 13 mm y ≥ a 18 mm el día del último control folicular fue en el grupo estudio de 9,86 ± 5,4 y 5,52 ± 3,2 respectivamente, versus 10,65 ± 5,3 y 6,55 ± 4,1 en el grupo control. Así mismo, la concentración de estradiol (1483,4 ± 935,4 versus 1562,5 ng/L ± 961,1) y el grosor endometrial (9,88 mm ± 1,84 en el versus 10,17 ± 2,0) el día del último control folicular tampoco fueron significativos.

Al valorar los parámetros ovocitarios y embrionarios, tampoco se encontraron diferencias significativas entre el grupo estudio y el grupo control. El número de ovocitos recuperados durante la punción folicular fue de 10,15 ± 7,3 en el grupo

estudio y de $10,73 \pm 4,3$ en el grupo control, mientras que el número de metafase II fue de $7,80 \pm 5,6$ y $7,84 \pm 3,56$ respectivamente, sin diferencias significativas. Tampoco las hubo en el número de embriones totales $4,85 \pm 2,8$ y $4,55 \pm 2,5$ en los 2 grupos. Ni en el número de embriones de calidad 1 y 2: $3,05 \pm 2,6$ frente a $2,88 \pm 1,87$, ni el número de embriones transferidos: $1,89 \pm 0,33$ frente a $1,88 \pm 0,33$.

Tabla 17. Parámetros reproductivos de los dos grupos

	Grupo estudio (n=21)	Grupo control (n=20)	Valor p
Dosis gonadotrofinas (UI)	2407±513	2503±875	0,669
Días estimulación (n)	11,3±2,23	11,25±1,98	0,821
Días antagonistas (n)	5,7±1,7	6,2±2,6	0,439
Folículos >13mm (n)	9,86±5,42	10,65±5,34	0,640
Folículos ≥18mm (n)	5,52±3,30	6,55±4,19	0,387
Estradiol en último control (ng/ml)	1483±935	1562±961	0,794
Grosor endometrial (cm)	9,88±1,84	10,17±2,02	0,303
Ovocitos recuperados (n)	10,15±7,39	10,73±4,35	0,807
Ovocitos M II (n)	7,80±5,66	7,84±3,56	0,978
Embriones totales (n)	4,85±2,8	4,59±2,5	0,455
Embriones de calidad 1 y 2 (n)	3,05±2,66	2,88±1,87	0,827
Embriones calidad 3 y 4 (n)	2,05±2,15	1,82±1,43	0,712
Embriones transferido (n)	1,89±0,33	1,88±0,33	0,510

La tasa de criopreservación y el número de embriones congelados en los 2 grupos no fue diferente significativamente (33,3% versus 45% y 4,29 versus 1,89). Tabla 18

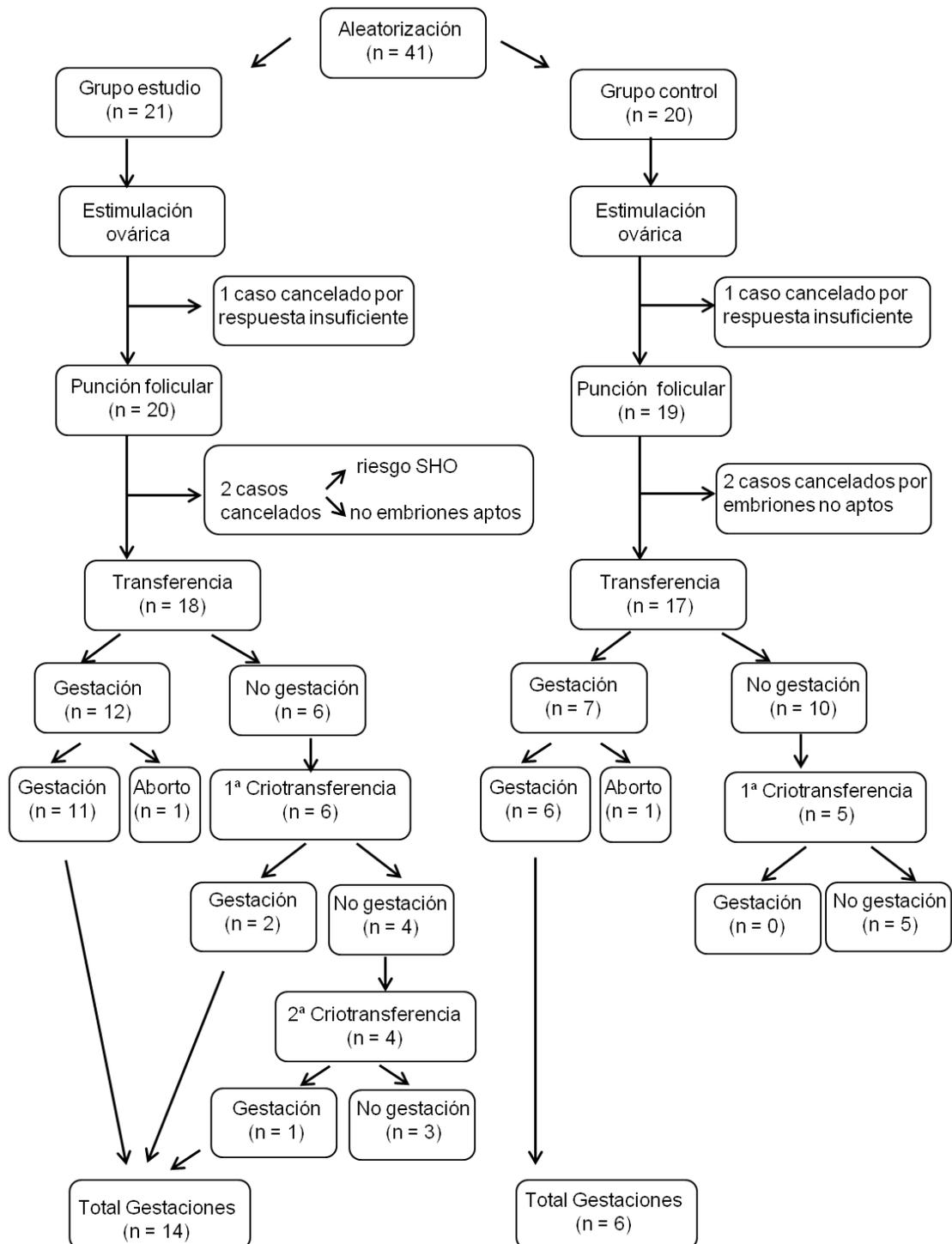
Tabla 18. Parámetros de congelación embrionaria de los dos grupos

4. Resultados

Tasa de criopreservación	33,3%	45,0%	<i>ns</i>
Embriones criopreservados (n)	4,29±2,18	1,89±2,05	<i>ns</i>

En cuanto a los resultados reproductivos del ciclo de FIV de los 2 grupos estudiados se muestran en la Figura 30

Figura 25. Evolución de las pacientes en el ciclo de FIV y resultados reproductivos



En el grupo estudio, de las 21 mujeres que iniciaron la estimulación ovárica 4 (19%) lo hicieron con una dosis de 150 UI/d de FSHr y 17 (81%) con 225 UI/d. Tres de ellas requirieron ajuste de dosis, una de 150 a 225 y 2 de 225 a 300 UI. En el grupo control, de las 20 mujeres que iniciaron la estimulación ovárica, 4 (20%) lo hicieron con una dosis de 150 UI/d y 16 (80%) con 225 UI/d. Siete de ellas requirieron ajuste de dosis (tres en el grupo estudio: una de 150 a 225 y 2

de 225 a 300 UI; y 4 en el grupo control: una de 150 a 225 y 3 de 225 a 300 UI). No se objetivó en ningún caso de ambos grupos que se produjera violaciones en el protocolo de administración de los fármacos. Una paciente de cada grupo fue cancelada durante la estimulación por respuesta folicular insuficiente (lo que implica una tasa de cancelación de la estimulación del 4,76% en el grupo estudio por un 5% en el control).

De las pacientes restantes, en dos casos de cada grupo no se procedió a la transferencia embrionaria en ciclo sincrónico (en un caso del grupo estudio se criopreservaron todos los embriones por riesgo de hiperestimulación ovárica, y en el otro, no se obtuvieron embriones transferibles viables; siendo esta última la causa que imposibilitó la transferencia en los dos casos del grupo control), siendo la tasa de cancelación de transfer del 10% en el grupo estudio (2/20) y de 10,5% en el grupo control (2/19). (Tabla 19)

Tabla 19. Tasas de cancelación

	Grupo estudio	Grupo control	Valor p
Tasas de cancelación			
Tasa de cancelación a la estimulación	4,8%	5,0%	ns
Tasa de cancelación de transfer	10,0%	10,5%	ns

En el grupo estudio se realizaron 15 transferencias de 2 embriones y 3 de embrión único (siendo una de ellas electiva), en el grupo control fueron 15 de 2 y 2 de un único embrión. La tasa de implantación embrionaria fue de 42,0% (14/33) en el grupo estudio versus 30,0% (9/30) en el grupo control (p=ns).

Se consiguió gestación clínica en 12 de las 21 pacientes del grupo estudio y en 7 de las 20 del grupo control. Así pues, la tasa de gestación clínica por ciclo iniciado fue de 57,14% (12/21) en el grupo estudio frente a 35% (7/20) en el grupo control (p=ns); la tasa de gestación por punción fue de 60% (12/20) en el grupo estudio frente a 36,84% (7/19) en el grupo control (p=ns) y la tasa de gestación por transfer fue de 66,67% (12/18) en el grupo estudio frente a 41,18% (7/17) en el control. No hubo ningún caso de síndrome de hiperestimulación ovárica.

A las seis mujeres del grupo estudio que no quedaron gestante se les realizó una primera transferencia de embriones criopreservados, y a cuatro de ellas una segunda. Cinco casos del grupo control realizaron una transferencia de embriones criopreservados. En estos ciclos de criotransferencia se obtuvieron 3 embarazos en el grupo estudio (2 tras una primera criotransferencia y 1 tras un segundo ciclo de criotransfer) y ninguno en el grupo control, siendo la tasa de gestación acumulada para el primer grupo significativamente más elevada que en el segundo grupo: 71,4% frente al 35,0% ($p= 0,019$).

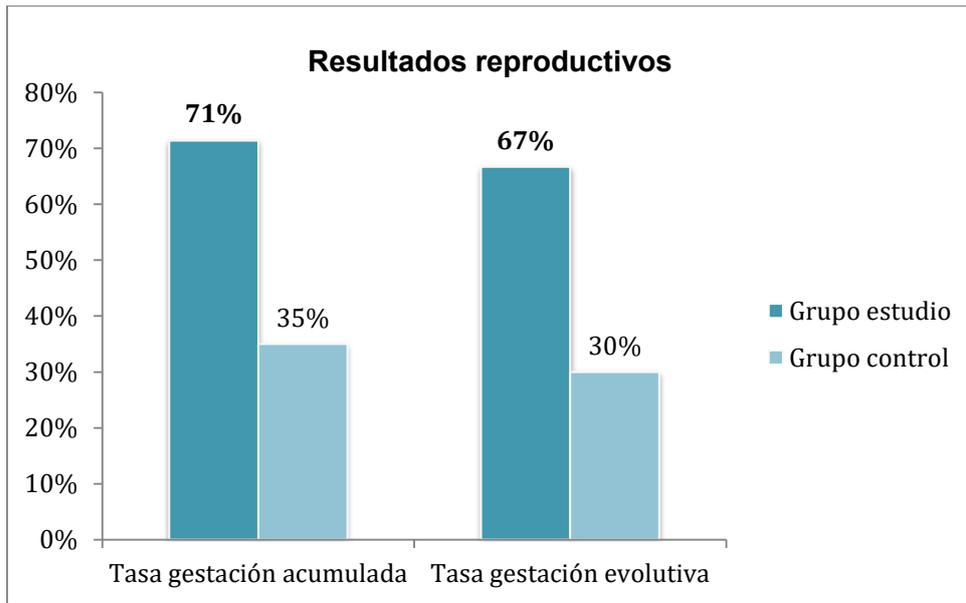
En los 2 grupos hubieron 2 embarazos gemelares, siendo la tasa de gestación múltiple de 13,3% en el grupo estudio y de 28,6% en el grupo control ($p=ns$).

En ambos grupos también, hubo un aborto de primer trimestre, obteniéndose una tasa de gestación evolutiva del 66,7% frente al 30% también estadísticamente significativa ($p= 0,0019$). (Tabla 20 y Figura 26)

Tabla 20. Resultados reproductivos del ciclo de FIV en ambos grupos

	Grupo estudio	Grupo control	Valor <i>p</i>
Tasa implantación	42,0%	30,0%	<i>ns</i>
Tasa gestación clínica por ciclo iniciado	57,1%	35,0%	<i>ns</i>
Tasa gestación clínica por punción	60,0%	36,8%	<i>ns</i>
Tasa gestación clínica por transfer	66,7%	41,2%	<i>ns</i>
Tasa gestación acumulada	71,4%	35,0%	0,019
Tasa aborto	6,7%	14,3%	<i>ns</i>
Tasa gestación evolutiva	66,7%	30,0%	0,019
Tasa gestación múltiple	13,3%	28,6%	<i>ns</i>

Figura 26.



P < 0,019

De las 14 gestaciones evolutivas del grupo estudio, 10 están todavía en curso, y ha habido 4 partos con 4 recién nacidos sanos. De las 7 gestaciones del grupo control, 5 están todavía en curso y han habido 2 partos con 2 recién nacidos sanos.

4.4. Análisis de los parámetros relacionados con el ciclo de FIV entre mujeres “respondedoras” a la dieta y ejercicio, “no respondedoras” y grupo control.

Tras subdividir el grupo estudio en respondedoras (9 pacientes de las 21) y no respondedoras (12 pacientes de las 21), se han comparado la edad y los parámetros antropométricos iniciales con el grupo control y no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 21)

Tabla 21: Medias de edad y antropométricas al inicio del estudio en los subgrupos:

Respondedoras (> 6% pérdida de peso) vs No respondedoras (<6%) y vs grupo Control

	Respondedoras (>6%) (n=9)	No Respondedoras (<6%) (n=12)	Control (n=20)	p valor
Edad al inicio del estudio	32,7 ± 1,9	31,6 ± 3,9	32,9 ± 3,9	0,591
Peso Kg	92,6 ± 12,9	91,0 ± 11,4	89,2 ± 11,5	0,766
Masa Grasa %	42,6 ± 4,4	43,5 ± 4,3	42,0 ± 4,0	0,585
Masa Grasa Kg	39,8 ± 9,1	40,0 ± 8,5	37,8 ± 7,9	0,714
IMC	33,8 ± 2,9	35,2 ± 3,1	34,0 ± 4,1	0,585
Grasa tronco Viscan® %	49,0 ± 5,3	49,3 ± 5,1	50,2 ± 4,7	0,767
Cintura Viscan® cms	116,8 ± 9,8	117,4 ± 11,3	117,5 ± 10,0	0,986
Nivel de Grasa visceral Viscan®	14,0 ± 3,3	12,2 ± 2,3	14,8 ± 3,2	0,810
Total Fat Area cm2	507,9 ± 143,0	512,9 ± 133,1	571,4 ± 137,5	0,397
Subcutaneous Fat Area cm2	431,2 ± 144,0	420,2 ± 112,9	462,6 ± 121,9	0,617
Visceral Fat Area cm2	75,3 ± 36,2	95,4 ± 36,5	108,9 ± 40,3	0,137
p valor * = p < 0,05				

Posteriormente (tras intervención), se compararon los parámetros antropométricos y los relacionados con el ciclo de FIV entre los 3 grupos y se objetivaron diferencias entre ellos en lo referente a los parámetros antropométricos y al número de folículos \geq a 18 mm. (Tabla 22)

Tabla 22. Comparativa de los 3 grupos: > 6% pérdida de peso vs <6% y vs grupo control

	Pérdida >6% peso (9)	Pérdida <6% peso (12)	Control (20)	Valor p
Pérdida de peso (%)	10,68±2,61	4,06±1,22	0,000	<0,001
Pérdida IMC (%)	8,93±6,60	5,15±4,44	0,000	<0,001
Pérdida cintura (%)	7,54±3,89	4,74±3,32	0,000	<0,001
Pérdida masa grasa (%)	20,03±5,70	8,94±3,91	0,000	<0,001
Pérdida grasa visceral (%)	21,31±9,49	13,90±7,20	0,000	<0,001
Folículos \geq 18mm (n)	7,7±3,6	3,9±2,0	6,6±4,2	0,048
Óvulos obtenidos (n)	10,3±5,6	10,0±8,9	10,6±4,3	0,964
Ovocitos Metafase II (n)	8,7±5,9	7,1±5,6	7,8±3,6	0,766
Ovocitos fertilizados (n)	5,8±4,3	4,1±3,7	4,5±2,7	0,519
Embriones calidad 2 (n)	1,7±1,4	1,5±1,4	1,1±1,1	0,462
Dosis gonadotropinas (UI)	2156±426	2597±506	2504±876	0,342
Días de estimulación (n)	11,1±1,8	11,3±2,2	11,2±2,6	0,976
Días de antagonistas (n)	5,6±1,4	5,8±1,9	6,2±2,6	0,729
Estradiol (pg/ml)	1328±614	1611±1150	1563±961	0,778

4. Resultados

Grosor endometrial (mm)	10,9±2,3	9,13±1,0	10,2±2,0	0,098
Embriones totales (n)	4,0±0,0	3,9±0,5	3,6±0,5	0,409

Y por último se realizaron las comparaciones grupo a grupo, observándose diferencias significativas entre respondedoras y control y entre no respondedoras y control en todos los parámetros antropométricos y el número de folículos.

Mientras que entre el grupo de respondedoras a la dieta y el grupo de no respondedoras se hallaron diferencias significativas respecto a pérdida de peso, pérdida de masa grasa, folículos \geq a 18 mm y dosis de gonadotrofinas. (Tablas 23,24 y 25 y Figuras 27 a 33)

Tabla 23. Respondedoras (> 6% pérdida de peso) vs grupo control

	Pérdida >6% peso (n=9)	Control (n=20)	Valor p
Pérdida de peso (%)	10,68±2,61	0	<0,001
Pérdida IMC (%)	8,93±6,60	0	0,004
Pérdida cintura (%)	7,54±3,89	0	<0,001
Pérdida masa grasa (%)	20,03±5,70	0	<0,001
Pérdida grasa visceral (%)	21,31±9,49	0	<0,001
Folículos \geq 18mm (n)	7,7±3,6	6,6±4,2	0,470
Óvulos obtenidos (n)	10,3±5,6	10,6±4,3	0,890
Ovocitos Metafase II (n)	8,7±5,9	7,8±3,6	0,708
Ovocitos fertilizados (n)	5,8±4,3	4,5±2,7	0,436
Embriones calidad 2 (n)	1,7±1,4	1,1±1,1	0,286
Dosis gonadotrofinas (UI)	2155,6±425,9	2503,8±875,8	0,162
Días de estimulación (n)	11,1±1,8	11,2±2,6	0,917
Días de antagonistas (n)	5,6±1,4	6,2±2,6	0,401
Estradiol (pg/ml)	1327,5±613,7	1562,6±961,2	0,436
Grosor endometrial (mm)	10,9±2,3	10,2±2,0	0,430
Embriones totales (n)	4,0±0	3,6±0,5	0,172

Tabla 24. No respondedoras (<6%) y vs grupo control

	Pérdida <6% peso (12)	Control (20)	Valor p
Pérdida de peso (%)	4,06±1,22	0	<0,001
Pérdida IMC (%)	5,15±4,44	0	0,002
Pérdida cintura (%)	4,74±3,32	0	<0,001
Pérdida masa grasa (%)	8,94±3,91	0	<0,001
Pérdida grasa visceral (%)	13,90±7,20	0	<0,001
Folículos ≥18mm (n)	3,9±2,0	6,6±4,2	0,023
Óvulos obtenidos (n)	10,0±8,9	10,6±4,3	0,828
Ovocitos Metafase II (n)	7,1±5,6	7,8±3,6	0,695
Ovocitos fertilizados (n)	4,1±3,7	4,5±2,7	0,735
Embriones calidad 2 (n)	1,5±1,4	1,1±1,1	0,400
Dosis gonadotrofinas (UI)	2597±506	2503,8±875,8	0,706
Días de estimulación (n)	11,3±2,2	11,2±2,6	0,877
Días de antagonistas (n)	5,8±1,9	6,2±2,6	0,577
Estradiol (pg/ml)	1611±1150	1562,6±961,2	0,907
Grosor endometrial (mm)	9,13±1,0	10,2±2,0	0,060
Embriones totales (n)	3,9±0,5	3,6±0,5	0,868

Tabla 25. Respondedoras (> 6% pérdida de peso) vs No respondedoras (<6%)

	Pérdida >6% peso (9)	Pérdida <6% peso (12)	Valor p
Pérdida de peso (%)	10,68±2,61	4,06±1,22	<0,001
Pérdida IMC (%)	8,93±6,60	5,15±4,44	0,162
Pérdida cintura (%)	7,54±3,89	4,74±3,32	0,102
Pérdida masa grasa (%)	20,03±5,70	8,94±3,91	<0,001
Pérdida grasa visceral (%)	21,31±9,49	13,90±7,20	0,070
Folículos ≥18mm (n)	7,7±3,6	3,9±2,0	0,006
Óvulos obtenidos (n)	10,3±5,6	10,0±8,9	0,920
Ovocitos Metafase II (n)	8,7±5,9	7,1±5,6	0,553
Ovocitos fertilizados (n)	5,8±4,3	4,1±3,7	0,363
Embriones calidad 2 (n)	1,7±1,4	1,5±1,4	0,797
Dosis gonadotrofinas (UI)	2156±426	2597±506	0,048
Días de estimulación (n)	11,1±1,8	11,3±2,2	0,803
Días de antagonistas (n)	5,6±1,4	5,8±1,9	0,789
Estradiol (pg/ml)	1328±614	1611±1150	0,491
Grosor endometrial (mm)	10,9±2,3	9,13±1,0	0,053
Embriones totales (n)	4,0±0,0	3,9±0,5	0,175

Figura 27.

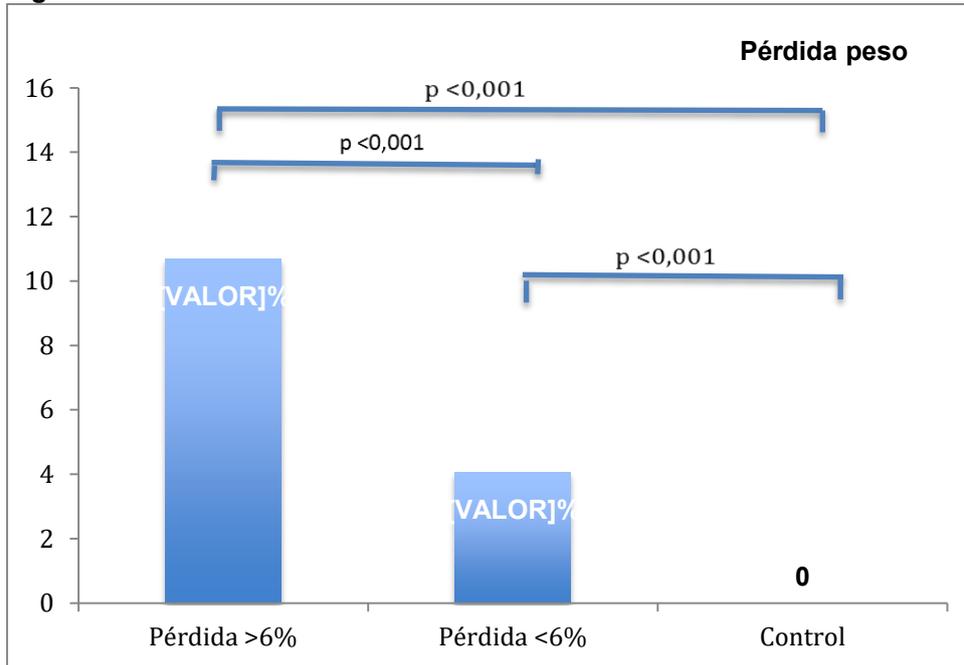


Figura 28.

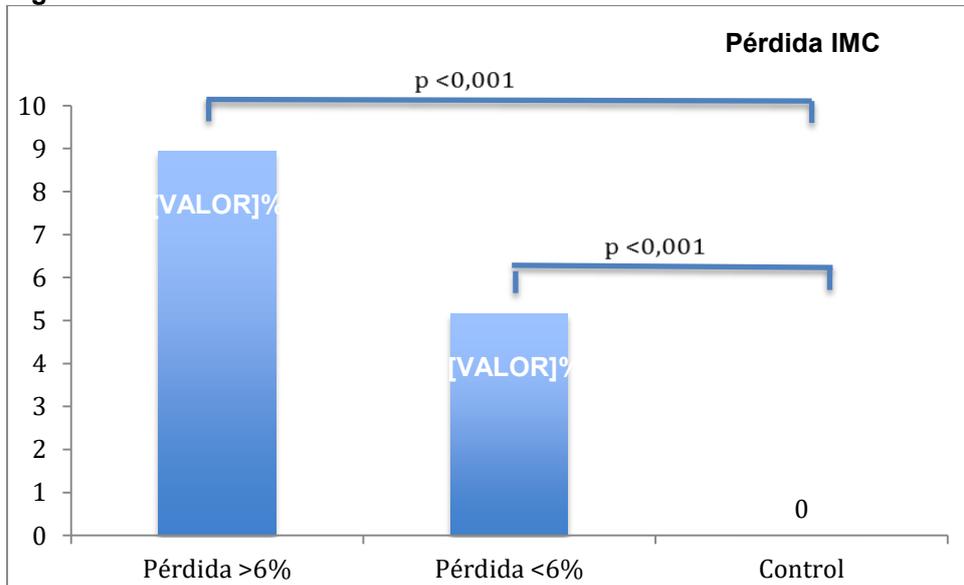


Figura 29.

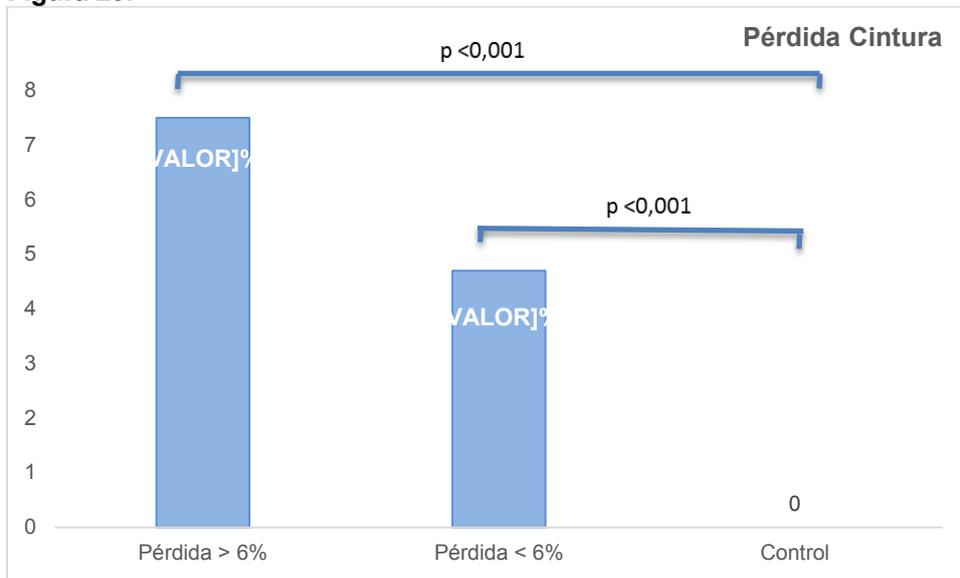


Figura 30.

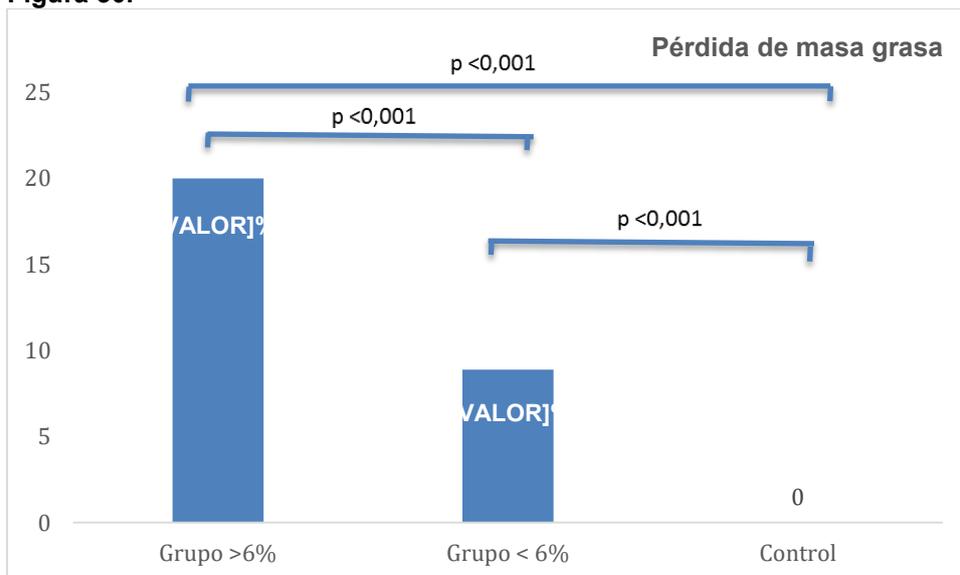


Figura 31.

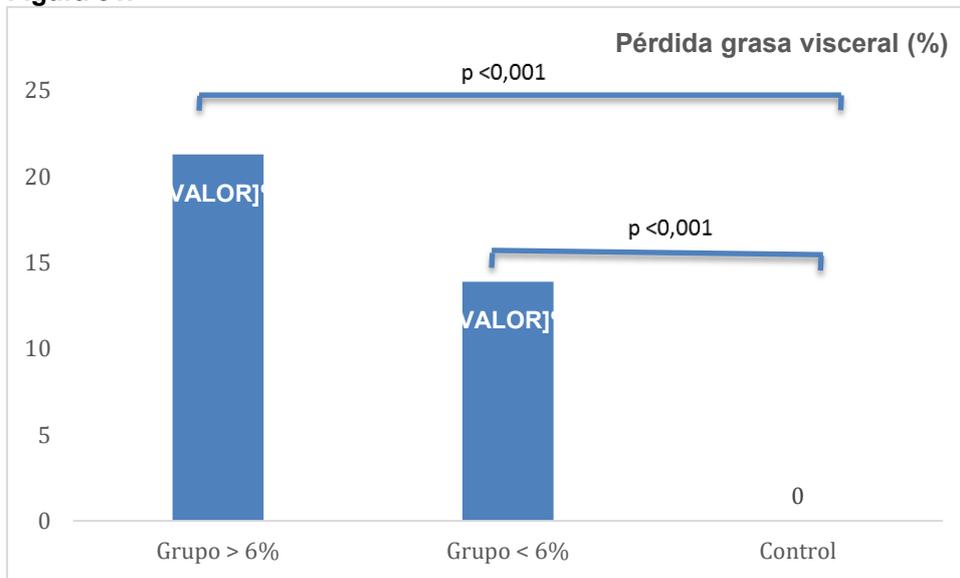


Figura 32.

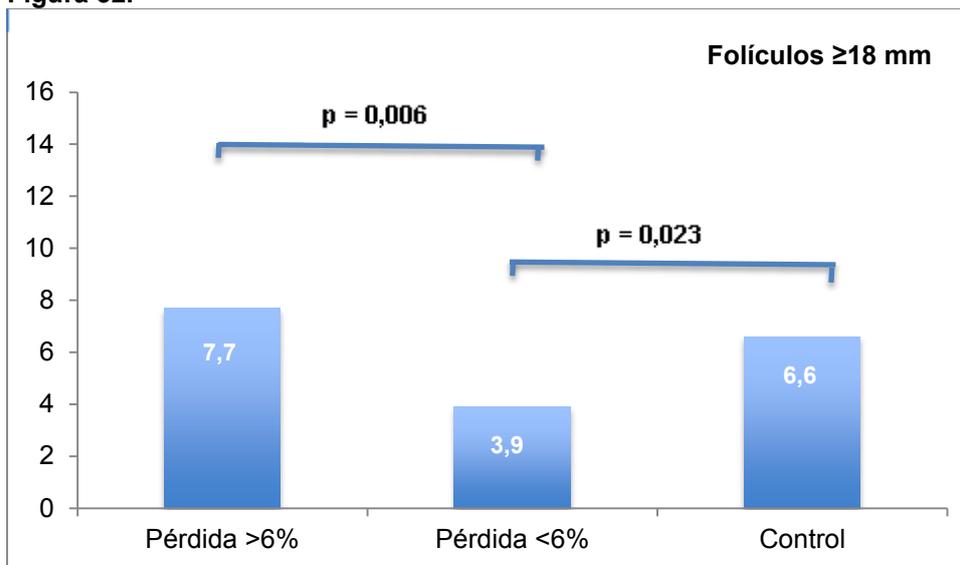
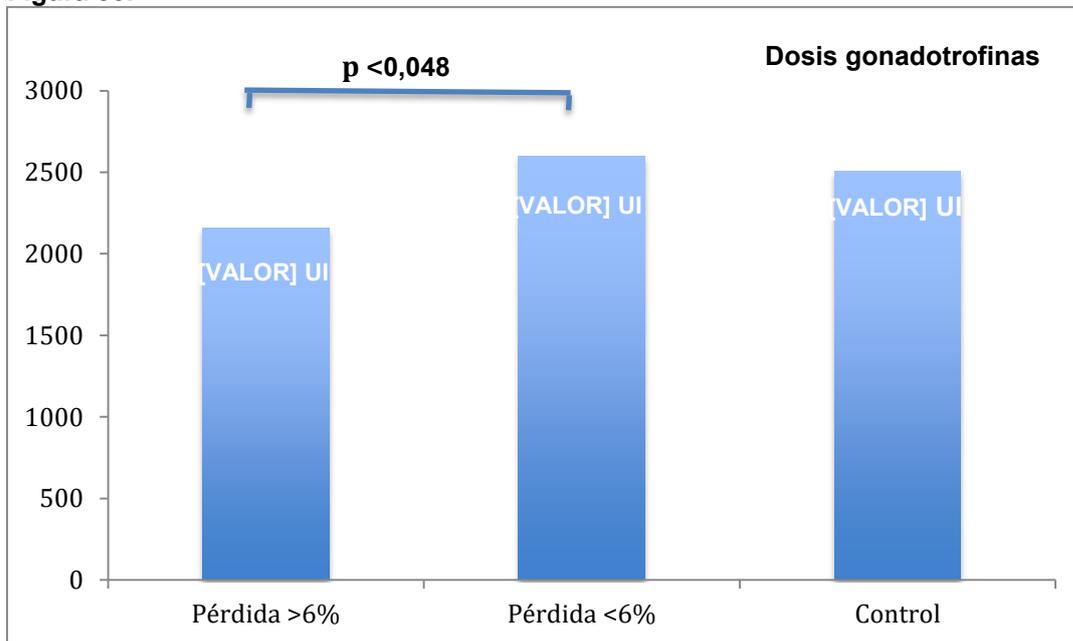


Figura 33.



5. Discusión

5.1. Principales aportaciones del estudio

Según la literatura, nuestro trabajo es el primer estudio prospectivo y aleatorizado que evalúa el impacto de un programa supervisado de dieta y ejercicio de 12 semanas de duración, en mujeres obesas en las que se realizó un ciclo de FIV posterior. Los resultados de este estudio determinan que la implementación de dicho programa en las pacientes estériles con un IMC ≥ 30 kg/m² antes de una FIV aporta una mejora significativa en sus parámetros analíticos (perfil lipídico y de resistencia a la insulina), en su estado de salud mental y en la tasa de gestación acumulada y evolutiva.

Sin embargo, a pesar que la disminución de peso y de masa grasa se traduce en un aumento del éxito de esta TRA, el mecanismo por el cual se produce o a que afecta directamente la obesidad no ha podido ser aclarado. Probablemente, el pequeño número de casos no ha permitido determinar la asociación entre factores causales.

5.2. Otras aportaciones y valoraciones del estudio

El tipo de dieta y la duración de la misma es otra de las aportaciones de este estudio. La dieta propuesta tenía como finalidad alcanzar una disminución de peso, pero a la vez ser una dieta saludable (equilibrada), sin establecer objetivos excesivamente ambiciosos e intentando no hacer pasar hambre para aumentar su cumplimiento. La mayoría de trabajos hacen referencia a dietas hipocalóricas, aunque en la mayoría de ocasiones se trate de una dieta de restricción calórica (de 500 a 1000 kcal/d) con respecto a la ingesta habitual^{12,14,20,24,29}. En nuestro estudio, se prescribió una dieta mediterránea (con bajo contenido en grasas) con restricción calórica (500-800 kcal/d) y reeducación de los hábitos alimentarios. Tras el periodo de intervención, se consiguió el restablecimiento de los ciclos ováricos en 4 de las 7 mujeres con oligomenorrea y 2 de las 4 mujeres con ciclos atáxicos. En la literatura, la recuperación de los ciclos menstruales regulares, parece estar más en relación con la restricción calórica que con la cantidad total de alimentos ingeridos o con los cambios en la composición de la dieta^{12,19,20,26}.

En mujeres obesas se recomienda una serie de cambios en la composición de la dieta que se consideran saludables, y el principal sería la disminución de las grasas saturadas y trans, la reducción de la carga de glucosa, el aumento de fibra y de grasa poliinsaturada, y una mayor ingesta de pan de grano, cereales, frutas y verduras.^{19,24,25} Si bien existe un acuerdo sobre la dieta pobre en grasas (sobre un 30% del valor energético total), no hay consenso sobre si ésta es más beneficiosa cuando incluye un bajo contenido en carbohidratos (sobre 40%) y alto en proteínas (sobre 30%), o cuando el contenido es alto en carbohidratos (sobre 55%) y moderado en proteínas (15%). En teoría, las dietas con alto contenido en proteínas tienen la ventaja de presentar un efecto saciante y termogénico^{14,24,30}, aunque son peores de seguir. Sin embargo, dos pequeños estudios aleatorizados que compararon ambas composiciones dietéticas^{18,34} mostraron reducciones de peso corporal (3,6-7,5%) y mejora de parámetros metabólicos y reproductivos similares en tiempos de tratamiento parecidos. En nuestro estudio hemos optado por una dieta con alto contenido en carbohidratos (50%) ya que las dietas hiperproteicas están desaconsejadas durante el embarazo y nuestro planteamiento, a diferencia de la mayoría de estudio fue el iniciar una dieta que las mujeres pudieran continuar durante la gestación.

Al final del periodo de intervención, 5 de las 7 mujeres con alteración de algún parámetro en el perfil lipídico presentaban valores dentro de la normalidad.

El periodo de 12 semanas de duración del programa supervisado de dieta y ejercicio fue elegido teniendo en cuenta que modificaciones del estilo de vida cortas (3-4 semanas) ya producen pérdidas de peso del 5-10% del peso inicial^{4, 51} y que, por otra parte, la combinación de dieta y ejercicio en periodos mayores de tiempo (6 meses) lleva a reducciones de peso más importantes pero cuenta con el inconveniente de una alta tasa de abandono de las pacientes y en especial en mujeres estériles donde el tiempo y la edad son un factor pronóstico. Tras el estudio hemos podido comprobar que esta duración “media” no se ha acompañado de abandonos por parte de las mujeres y la satisfacción de las mismas era alta. Las dietas llamadas “de choque” son dietas para la disminución rápida de peso, que funcionan en casos de necesidad puntual de bajar peso (antes del verano o por una boda...) pero no son

recomendables si existen deseos genésicos¹¹ y además al finalizarlas suelen recuperar peso.

El ejercicio físico ha sido en este estudio el tema más complicado. Se trataba de realizar una actividad moderada: bicicleta o cinta durante 1 a 2 h, de 3 a 5 veces por semana, para ayudar al menos, a mantener el peso perdido con la dieta y no recuperarlo.²⁴ Pero su cumplimiento es difícil por falta de tiempo y sobre todo por falta de costumbre, por lo que se decidió realizarlo de manera supervisada a diferencia de la mayoría de trabajos. El ejercicio físico intenso puede generar reducción de peso al incrementar el gasto energético, pero se ha asociado más al mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso obtenida^{12,36,37}. Otra ventaja adicional del ejercicio es que aumenta la sensibilidad a la insulina y en nuestro estudio se comprobó que tras la intervención, 4 de las 8 mujeres con HOMA patológico presentaban una mejoría de la insulinoresistencia. La sensibilidad a la insulina está incrementada por el ejercicio directamente debido a la acción sobre el metabolismo muscular e indirectamente por la ayuda a la reducción ponderal^{14,19,38}. Por último, el incremento en la actividad física también evita la pérdida de masa muscular¹⁴ y ayuda al cumplimiento de la dieta establecida.³⁹ En nuestro estudio el ejercicio era de intensidad moderada y no estaba previsto que se produjera un incremento en la masa muscular. La obligación de acudir a gimnasia ayudaba a disminuir el consumo de calorías (al estar menos tiempo en casa ociosas).

Así pues, en nuestro estudio, la terapia de estilo de vida que se llevó a cabo ha sido apropiada para conseguir mejoría de parámetros bioquímicos, hormonales y reproductivos.

El enfoque del tratamiento de la obesidad es multidisciplinar, siendo el apoyo psicológico uno de los puntales del mismo. En este estudio se hace referencia a la salud mental de las mujeres participantes. Existe en ellas, un aumento de los estados de ansiedad y depresión (muchas veces secundarios a la obesidad y agravado por la esterilidad) y el hecho que tengan que hacer un programa de dieta y ejercicio no ayudaba a una mejoría de sus síntomas en muchas ocasiones. Por lo que, en el grupo estudio fue muy importante el soporte

psicológico. Las medidas de dieta y ejercicio físico son a menudo insuficientes o inútiles si no se realizan como parte de una pauta de seguimiento a medio o largo plazo con apoyo psicológico y refuerzos positivos. Este puede hacerse por un psicólogo o en su defecto por la persona encargada de monitorizar la dieta y el ejercicio, como en el caso de nuestro estudio. Se intentó concienciar a estas mujeres sobre la dificultad y el esfuerzo que conlleva la pérdida de peso para disminuir la probabilidad de abandono del programa por frustración²⁹, poniendo énfasis en el objetivo final, la gestación. Esta ha sido la motivación más importante para el correcto cumplimiento del protocolo⁵⁴. Algunas de estas mujeres comen, no porque tengan hambre sino por otros motivos como son el estrés, el aburrimiento, la depresión, los malos hábitos dietéticos, etc; y necesitan a una persona que supervise de cerca las modificaciones en sus costumbres, que les enseñe como controlar los excesos en la ingesta y que intente mejorar su estatus emocional. El acompañamiento de la pareja en este proceso es muy importante y se recomendó de manera explícita en todos los casos, lo que implicó que el 60% de las parejas se sumaran a la dieta familiar.

En este estudio la ansiedad tiende a mejorar después del periodo de intervención, pero en cambio la depresión mejora de forma significativa sin necesidad de medicación, probablemente secundaria a la mejora del peso corporal y del estado de ánimo.

Este programa de dieta y ejercicio físico aporta beneficios a nivel de los parámetros antropométricos, objetivándose en el análisis comparativo entre el final de la intervención y el grupo control una reducción de peso y en especial una movilización de los adipocitos situados a nivel central. Esto último queda reflejado en la disminución de grasa troncular, perímetro abdominal y grasa visceral, parámetros relacionados con la obesidad de tipo androide o central que es la que se correlaciona con complicaciones metabólicas. Por lo tanto, la dieta de restricción calórica asociada a un aumento de la actividad física se ha mostrado efectiva en la reducción de peso, con una pérdida promedio de 6,39 kg, a expensas, sobretodo de la movilización del tejido adiposo de localización abdominal.

Tras la pérdida de peso, los parámetros derivados del ciclo de FIV no muestran diferencias significativas entre los 2 grupos. En nuestro estudio, las mujeres del grupo control no requieren más dosis de gonadotropinas, los días de estimulación no son superiores, ni existe una menor respuesta en cuanto a folículos. Tampoco se recuperan menos ovocitos tras la punción, ni menos metafase II. Por último, en este grupo control, tampoco hubieron, menos embriones de buena calidad, ni se transfirieron menos embriones, sugiriendo que la obesidad de estas mujeres no afecta a su respuesta al tratamiento de estimulación, ni a la calidad ovocitaria (a pesar que hubieron 3 casos de no fertilización con muestras seminales dentro de la normalidad), ni a la calidad ni embrionaria.

En este estudio no se han podido demostrar diferencias significativas en la tasa de gestación clínica por ciclo iniciado, puncionado o por transfer y sin embargo, sí que encuentra diferencias significativas en cuanto a tasa de gestación acumulada y tasa de gestación evolutiva. Abriendo interrogantes que están relacionados con qué modificaciones generadas, son responsables entonces, de los efectos positivos observados, ya que los factores cuantitativos y cualitativos que se han controlado no han mostrado diferencias significativas entre los 2 grupos. Una de las teorías que adquiere más fuerza con estos resultados es el papel que el endometrio pudiera tener en estos casos como responsable último del mal pronóstico reproductivo de estas parejas, como apuntaba Bellver⁵⁵ en 2014 en un estudio realizado en donantes de óvulos o Kim⁵⁶ en 2009 o Mioni⁵⁷ en 2012. Estos últimos, relacionaban el estado de insulino-resistencia con expresión de proteínas endometriales. En nuestro trabajo, el único parámetro que valora el endometrio es el grosor endometrial y este no presenta diferencias significativas entre los 2 grupos, lo que nos lleva a pensar en buscar otras maneras de identificar si existe alguna alteración a nivel endometrial que pudiera ejercer una acción negativa sobre los embriones. Una de ellas podría ser la valoración de las llamadas hormonas adiposas. El endometrio podría estar alterado por interacciones de citoquinas y hormonas como la grelina, leptina, adiponectina, visfastina, resistina y otras adipoquinas que interaccionan con el endometrio y podría tener un papel relevante. Otros trabajos que tampoco encuentran diferencias significativas en calidad

ovocitaria, ni embrionaria valorar la posibilidad de problemas de implantación relacionados con la euploidía embrionaria⁵⁸.

5.3. Comparativa entre este estudio y lo publicado en la literatura

Nuestro trabajo muestra, al igual que en el artículo de Clark en 1998 que, una disminución de peso que podría no parecer ser significativa (de entre un 5 a un 10%), se acompaña de una gran mejoría tanto en los parámetros clínicos como analíticos⁴⁷. Sin embargo, tras dividir el grupo estudio en respondedoras a la dieta y no respondedoras, no hemos podido demostrar, que a más reducción se obtengan más beneficios y por lo tanto a raíz de este estudio no podemos afirmar que cuanto más nos acerquemos al normopeso, más aumentaremos la probabilidad de embarazo y que la evolución de este será más favorable. Esto, sin embargo podría deberse al valor de corte del 6% escogido o bien al pequeño número de casos de estos subgrupos.

En el momento de escribir esta tesis el único estudio prospectivo aleatorizado sobre mujeres obesas que realizaron un programa combinado de dieta y ejercicio antes de un ciclo de FIV era un trabajo de Moran⁴⁹ del 2011. La población estudio no incluía únicamente mujeres obesa, sino también con sobrepeso, se aleatorizaron un total de 42 pacientes, pero llama la atención, a diferencia de en nuestro estudio, el alto porcentaje de abandono (8 de 42; 3 del grupo dieta y 5 del grupo control; lo que representa un 14 y 20% respectivamente). Se trata, además, a diferencia del nuestro, de un estudio de más corta duración (5 a 9 semanas) y con supervisión telefónica tanto para la dieta como para el ejercicio, en vez de personalizada, obteniéndose un pérdida de peso únicamente de 3,8 kg \pm 3,0 frente a 6,4 \pm 3,8 de nuestro trabajo. El tipo de dieta en este estudio australiano es de restricción calórica pero a diferencia del nuestro, era con alto contenido en proteínas (y por eso quizás también el alto índice de abandono). La conclusión del mismo fue que las mujeres del grupo estudio reducían peso, pero no se encontraban diferencias en cuanto a

tasa de gestación, ni de recién nacido vivo, no especificándose la tasa de gestación acumulada, ni la evolutiva. Sorprende que en los 2 grupos se produce una reducción de la circunferencia abdominal, hecho que se atribuye en las mujeres del grupo control, a una disminución “involuntaria” (no tenían pautada una dieta) de peso, motivadas por la proximidad de la FIV y de obtener una gestación.

Asimismo existen estudios que evalúan dieta o ejercicio por separado en mujeres estériles que requieren algún tratamiento^{48, 50, 59} (inducción de la ovulación inseminaciones artificiales y algunos en el contexto de la FIV), pero la mayoría son retrospectivos y con un número de casos pequeño.

La revisión sistemática de Sim⁴⁰ en 2014 sobre el efecto de la pérdida de peso en mujeres con obesidad o sobrepeso que requieran TRA (independientemente que sea con dieta, ejercicio, tratamiento médico o quirúrgico) encuentra un aumento de la tasa de gestación en 8 de los 11 estudios.

5.4. Aplicación o repercusiones de este estudio en la población de mujeres obesas candidatas a TRA

Por primera vez tenemos evidencias que un programa de dieta y ejercicio de 3 meses de duración mejora el pronóstico reproductivo antes de un ciclo de FIV en mujeres obesas. Con estos datos podremos asesorar más adecuadamente a nuestras pacientes y probablemente aumentar la motivación para bajar peso.

5.5. Limitaciones del estudio

El tamaño muestral es pequeño pero significativo ($n > 30$ para diferencias significativas) para la tasa de gestación acumulada y evolutiva. Las tasas de gestación clínica por ciclo iniciado, por punción o por transfer son superiores en el grupo estudio que en el grupo control pero no alcanzan significancia; y quizás si el número de mujeres incluidas hubiera sido más elevado hubiéramos podido observar diferencias significativas. La inclusión de pacientes fue larga

por requerirse una edad < a 38 años, siendo la edad media de las mujeres que hacen un primer ciclo de FIV en nuestro hospital de 37 años.

El “incumplimiento” de la dieta y del ejercicio fue una de las limitaciones de este y de la mayoría de estudios que impliquen modificaciones del estilo de vida.

Todas las mujeres del grupo estudio estaban muy motivadas, y no se produjo ningún abandono, ni ninguna pérdida por seguimiento, pero la adhesión o el estricto seguimiento del programa fue moderado como se puede apreciar en las gráficas de pérdida de peso individualizadas por caso. En general les costaba seguir la dieta, por motivos de trabajo, de estrés, de ausencia de apoyo por parte de su pareja, etc. El 42,86% (9/21) bajaron menos de un 5% de su peso inicial, considerando este resultado consecuencia de un cumplimiento dietético moderado o bajo. Sólo 5 de las 21 mujeres del grupo estudio realizaron todas las sesiones de ejercicio, 5 fallaron en una o dos ocasiones, 5 entre 3 y 4 y 6 mujeres no acudieron en 5 o más ocasiones (refiriendo que habían realizado un paseo energético equivalente en algunas ocasiones). El incumplimiento de la dieta en algunos casos era debido a la dificultad de ciertas personas para tener acceso a un modo de vida saludable (por ejemplo: trabajar todo el día en los mercadillos ambulantes...). Por consiguiente, en el plano social es importante lograr que la actividad física periódica y los hábitos alimentarios más saludables sean económicamente asequibles y fácilmente accesibles para todos, en particular las personas más pobres.

Así mismo, algunas de las mujeres enroladas en el grupo control se adelgazaron al saber que iban a hacer un ciclo de FIV durante el periodo desde su inclusión en el estudio hasta el momento del ciclo de FIV (en ocasiones podían pasar 2 meses antes del inicio de la FIV, según el momento en que esperasen la regla y debido a que los ciclos iban precedidos de la toma de un ACO al menos 16 días).

En general se considera que la terapia de estilo de vida para la reducción de peso ha fracasado cuando en un periodo de 6 meses la paciente ha perdido menos del 10% del peso corporal inicial, siendo el $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidad asociada.^{20, 50,}

En nuestro estudio hemos considerado que el programa de dieta y ejercicio ha tenido un éxito parcial cuando la pérdida ponderal ha sido inferior al 6% de su peso inicial, lo que en nuestro estudio corresponde a 12 pacientes, mientras que las otras 9 mujeres del grupo estudio, consiguieron una reducción de peso > al 6% y las consideramos como respondedoras o cumplidoras del programa de dieta y ejercicio. Esta elección del 6% aunque fue escogida teniendo en cuenta la pérdida media en kg de las mujeres del grupo estudio, puede no ser la adecuada para discriminar realmente entre las respondedoras que tendrán beneficios reproductivos y las no respondedoras a la dieta que no tendrán beneficios reproductivos. Seguramente cuanto más alto sea el nivel de corte, más beneficios se podrían encontrar.

Otro factor a tener en cuenta es que en el seguimiento de estas mujeres durante el ciclo de FIV han intervenido un equipo de especialistas en reproducción asistida y no se puede despreciar la existencia de una variabilidad interoperador a la hora de realizar el RFA, las medidas de los folículos...A pesar de tratarse de un estudio con unos criterios comunes, establecidos previamente, para el desarrollo del ciclo de FIV, la variabilidad interoperador puede provocar pequeñas diferencias a la hora de decidir ajustes de dosis o criopreservación de embriones por riesgo de SHO.

5.6. Perspectivas futuras

Dado los buenos resultados conseguidos en este estudio en cuanto a tasa de gestación clínica y al alto grado de satisfacción por parte de las pacientes participantes nos planteamos implementar un programas de tratamiento integral de la mujer estéril con obesidad con el objetivo de conseguir pérdidas de peso superiores al 10% del inicial en periodos de 3 meses de terapia. La combinación de dieta, ejercicio y reeducación de hábitos puede ayudar a reinstaurar el patrón menstrual, la ovulación y la fertilidad espontánea o tras TRA. Siendo también importantes la mejora de la calidad de vida de estas mujeres. Por último debemos tener en cuenta que se reduciría el gasto económico que puede generar una mujer obesa gestante con comorbilidades.

Estudios actuales en marcha:

Así, en nuestro grupo se está realizando un estudio complementario de las llamadas hormonas adiposas y en especial la leptina, la grelina, la visfastina, la resistina y la adiponectina y ver como interaccionan en el sistema reproductivo y quizás nos ayuden a determinar a qué nivel y porque mecanismos la obesidad afecta a la fertilidad.

Por último también se están recogiendo los datos para poder valorar la tasa de recién nacido vivo en este grupo de mujeres.

6. Conclusiones

- 1- Un programa de dieta y ejercicio físico supervisado en mujeres con obesidad que requieren un ciclo de FIV, se acompaña de un aumento significativo en la tasa de gestación acumulada y en la tasa de gestación evolutiva.
- 2- La disminución de peso de las mujeres obesas del grupo estudio objetivada en kg, en disminución del IMC o de masa grasa, se relaciona directa y significativamente con un aumento de la tasa de gestación acumulada y gestación evolutiva.
- 3- Un programa de dieta y ejercicio físico de 12 semanas de duración en mujeres obesas se acompaña de una disminución significativa del peso corporal, del IMC, de la masa grasa, del perímetro abdominal y de la grasa visceral.
- 4- La reducción de la masa grasa total se produce principalmente a expensas de una disminución de la masa grasa troncular o central.
- 5- No se han apreciado diferencias significativas entre el grupo estudio y el grupo control en relación a los parámetros de respuesta ovárica, ni de calidad ovocitaria, ni de calidad embrionaria.
- 6- En los 2 grupos estudiados no ha habido diferencias significativas en cuanto a tasa de gestación clínica por ciclo iniciado, a tasa de gestación clínica por punción, ni a tasa de gestación clínica por transferencia. Tampoco se hallaron diferencias en la tasa de aborto, ni de gestación múltiple.
- 7- El programa de dieta y ejercicio físico ha supuesto una mejora de la calidad de vida objetivada en los cuestionarios de ansiedad y depresión y de salud física y mental.

6. Conclusiones

- 8- Las mujeres pertenecientes al subgrupo de “respondedoras” a la dieta y ejercicio requirieron menos dosis de gonadotrofinas y su respuesta folicular fue mejor respecto al subgrupo de “no respondedoras”, mientras que no se encontraron diferencias para el resto de parámetros analizados.
- 9- El establecimiento de objetivos a cumplir no excesivamente ambiciosos (reducción del 6% de su peso inicial en 12 semanas) y la motivación de estas mujeres (consecución de una gestación) ha ayudado al cumplimiento del programa.
- 10- Este estudio no ha permitido determinar factores predictivos de la respuesta a la dieta y ejercicio.

7. Bibliografía

1. Linne, Y., Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. *Obes Rev* **2004**, 5 (3), 137-43.
2. Lintsen, A. M.; Pasker-de Jong, P. C.; de Boer, E. J.; Burger, C. W.; Jansen, C. A.; Braat, D. D.; van Leeuwen, F. E., Effects of subfertility cause, smoking and body weight on the success rate of IVF. *Hum Reprod* **2005**, 20 (7), 1867-75.
3. Bellver, J.; Ayllon, Y.; Ferrando, M.; Melo, M.; Goyri, E.; Pellicer, A.; Remohi, J.; Meseguer, M., Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertil Steril* **2010**, 93 (2), 447-54.
4. Norman, R. J.; Noakes, M.; Wu, R.; Davies, M. J.; Moran, L.; Wang, J. X., Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update* **2004**, 10 (3), 267-80.
5. Kort, J. D.; Winget, C.; Kim, S. H.; Lathi, R. B., 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.
6. Ng, M.; Fleming, T.; Robinson, M.; Thomson, B.; Graetz, N.; Margono, C.; Mullany, E. C.; Biryukov, S.; Abbafati, C.; Abera, S. F.; Abraham, J. P.; Abu-Rmeileh, N. M.; Achoki, T.; AlBuhairan, F. S.; Alemu, Z. A.; Alfonso, R.; Ali, M. K.; Ali, R.; Guzman, N. A.; Ammar, W.; Anwari, P.; Banerjee, A.; Barquera, S.; Basu, S.; Bennett, D. A.; Bhutta, Z.; Blore, J.; Cabral, N.; Nonato, I. C.; Chang, J. C.; Chowdhury, R.; Courville, K. J.; Criqui, M. H.; Cundiff, D. K.; Dabhadkar, K. C.; Dandona, L.; Davis, A.; Dayama, A.; Dharmaratne, S. D.; Ding, E. L.; Durrani, A. M.; Esteghamati, A.; Farzadfar, F.; Fay, D. F.; Feigin, V. L.; Flaxman, A.; Forouzanfar, M. H.; Goto, A.; Green, M. A.; Gupta, R.; Hafezi-Nejad, N.; Hankey, G. J.; Harewood, H. C.; Havmoeller, R.; Hay, S.; Hernandez, L.; Hussein, A.; Idrisov, B. T.; Ikeda, N.; Islami, F.; Jahangir, E.; Jassal, S. K.; Jee, S. H.; Jeffreys, M.; Jonas, J. B.; Kabagambe, E. K.; Khalifa, S. E.; Kengne, A. P.; Khader, Y. S.; Khang, Y. H.; Kim, D.; Kimokoti, R. W.; Kinge, J. M.; Kokubo, Y.; Kosen, S.; Kwan, G.; Lai, T.; Leinsalu, M.; Li, Y.; Liang, X.; Liu, S.; Logroscino, G.; Lotufo, P. A.; Lu, Y.; Ma, J.; Mainoo, N. K.;

Mensah, G. A.; Merriman, T. R.; Mokdad, A. H.; Moschandreas, J.; Naghavi, M.; Naheed, A.; Nand, D.; Narayan, K. M.; Nelson, E. L.; Neuhauser, M. L.; Nisar, M. I.; Ohkubo, T.; Oti, S. O.; Pedroza, A.; Prabhakaran, D.; Roy, N.; Sampson, U.; Seo, H.; Sepanlou, S. G.; Shibuya, K.; Shiri, R.; Shiue, I.; Singh, G. M.; Singh, J. A.; Skirbekk, V.; Stapelberg, N. J.; Sturua, L.; Sykes, B. L.; Tobias, M.; Tran, B. X.; Trasande, L.; Toyoshima, H.; van de Vijver, S.; Vasankari, T. J.; Veerman, J. L.; Velasquez-Melendez, G.; Vlassov, V. V.; Vollset, S. E.; Vos, T.; Wang, C.; Wang, X.; Weiderpass, E.; Werdecker, A.; Wright, J. L.; Yang, Y. C.; Yatsuya, H.; Yoon, J.; Yoon, S. J.; Zhao, Y.; Zhou, M.; Zhu, S.; Lopez, A. D.; Murray, C. J.; Gakidou, E., 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.

7. Todd, A. S.; Street, S. J.; Ziviani, J.; Byrne, N. M.; Hills, A. P., Overweight and obese adolescent girls: the importance of promoting sensible eating and activity behaviors from the start of the adolescent period. *Int J Environ Res Public Health* **2015**, *12* (2), 2306-29.

8. Aranceta, J.; Perez Rodrigo, C.; Serra Majem, L.; Ribas Barba, L.; Quiles Izquierdo, J.; Vioque, J.; Tur Mari, J.; Mataix Verdu, J.; Llopis Gonzalez, J.; Tojo, R.; Foz Sala, M.; Grupo colaborativo para el Estudio de la Obesidad en, E., [Prevalence of obesity in Spain: results of the SEEDO 2000 study]. *Med Clin (Barc)* **2003**, *120* (16), 608-12.

9. who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html.

10. Hales, C. N.; Barker, D. J., The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* **2001**, *60*, 5-20.

11. Lane, M.; Zander-Fox, D. L.; Robker, R. L.; McPherson, N. O., Peri-conception parental obesity, reproductive health, and transgenerational impacts. *Trends Endocrinol Metab* **2015**, *26* (2), 84-90.

12. Drewnowski, A.; Darmon, N., The economics of obesity: dietary energy density and energy cost. *Am J Clin Nutr* **2005**, *82* (1 Suppl), 265S-273S.

13. Halford, J. C.; Boyland, E. J.; Hughes, G.; Oliveira, L. P.; Dovey, T. M., Beyond-brand effect of television (TV) food advertisements/commercials on caloric intake and food choice of 5-7-year-old children. *Appetite* **2007**, *49* (1), 263-7.

14. Cameron, A. J.; Welborn, T. A.; Zimmet, P. Z.; Dunstan, D. W.; Owen, N.; Salmon, J.; Dalton, M.; Jolley, D.; Shaw, J. E., Overweight and obesity in Australia: the 1999-2000 Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Med J Aust* **2003**, *178* (9), 427-32.
15. Brewer, C. J.; Balen, A. H., The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction* **2010**, *140* (3), 347-64.
16. Gesink Law, D. C.; Macle hose, R. F.; Longnecker, M. P., Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod* **2007**, *22* (2), 414-20.
17. Catalano, P.; deMouzon, S. H., Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int J Obes (Lond)* **2015**, *39* (4), 642-9.
18. Metwally, M.; Ledger, W. L.; Li, T. C., Reproductive endocrinology and clinical aspects of obesity in women. *Ann N Y Acad Sci* **2008**, *1127*, 140-6.
19. Hammoud, A. O.; Gibson, M.; Peterson, C. M.; Meikle, A. W.; Carrell, D. T., Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertil Steril* **2008**, *90* (4), 897-904.
20. Aggerholm, A. S.; Thulstrup, A. M.; Toft, G.; Ramlau-Hansen, C. H.; Bonde, J. P., Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile? *Fertil Steril* **2008**, *90* (3), 619-26.
21. Fejes, I.; Koloszar, S.; Zavaczki, Z.; Daru, J.; Szollosi, J.; Pal, A., Effect of body weight on testosterone/estradiol ratio in oligozoospermic patients. *Arch Androl* **2006**, *52* (2), 97-102.
22. Sallmen, M.; Sandler, D. P.; Hoppin, J. A.; Blair, A.; Baird, D. D., Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* **2006**, *17* (5), 520-3.
23. Magnusdottir, E. V.; Thorsteinsson, T.; Thorsteinsdottir, S.; Heimisdottir, M.; Olafsdottir, K., Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod* **2005**, *20* (1), 208-15.
24. Kort, H. I.; Massey, J. B.; Elsner, C. W.; Mitchell-Leef, D.; Shapiro, D. B.; Witt, M. A.; Roudebush, W. E., Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl* **2006**, *27* (3), 450-2.
25. Jensen, T. K.; Andersson, A. M.; Jorgensen, N.; Andersen, A. G.; Carlsen, E.; Petersen, J. H.; Skakkebaek, N. E., Body mass index in relation to

semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* **2004**, *82* (4), 863-70.

26. MacDonald, A. A.; Herbison, G. P.; Showell, M.; Farquhar, C. M., The impact of body mass index on semen parameters and reproductive hormones in human males: a systematic review with meta-analysis. *Hum Reprod Update* **2010**, *16* (3), 293-311.

27. Rich-Edwards, J. W.; Spiegelman, D.; Garland, M.; Hertzmark, E.; Hunter, D. J.; Colditz, G. A.; Willett, W. C.; Wand, H.; Manson, J. E., Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology* **2002**, *13* (2), 184-90.

28. Sermondade, N.; Dupont, C.; Massart, P.; Cedrin-Durnerin, I.; Levy, R.; Sifer, C., [Impact of polycystic ovary syndrome on oocyte and embryo quality]. *Gynecol Obstet Fertil* **2013**, *41* (1), 27-30.

29. Kirschner, M. A.; Samojlik, E.; Drejka, M.; Szmal, E.; Schneider, G.; Ertel, N., Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* **1990**, *70* (2), 473-9.

30. Gambineri, A.; Pelusi, C.; Vicennati, V.; Pagotto, U.; Pasquali, R., Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* **2002**, *26* (7), 883-96.

31. van der Steeg, J. W.; Steures, P.; Eijkemans, M. J.; Habbema, J. D.; Hompes, P. G.; Burggraaff, J. M.; Oosterhuis, G. J.; Bossuyt, P. M.; van der Veen, F.; Mol, B. W., Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* **2008**, *23* (2), 324-8.

32. Pasquali, R.; Gambineri, A., Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reprod Biomed Online* **2006**, *12* (5), 542-51.

33. Pierre, P.; Froment, P.; Negre, D.; Rame, C.; Barateau, V.; Chabrolle, C.; Lecomte, P.; Dupont, J., Role of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2, in the steroidogenesis of the human granulosa tumor cell line, KGN. *Hum Reprod* **2009**, *24* (11), 2890-901.

34. Michalakis, K. G.; Segars, J. H., The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. *Fertil Steril* **2010**, *94* (6), 1949-57.

35. Crujeiras, A. B.; Diaz-Lagares, A.; Abete, I.; Goyenechea, E.; Amil, M.; Martinez, J. A.; Casanueva, F. F., Pre-treatment circulating leptin/ghrelin ratio

- as a non-invasive marker to identify patients likely to regain the lost weight after an energy restriction treatment. *J Endocrinol Invest* **2014**, *37* (2), 119-26.
36. Bellver, J.; Busso, C.; Pellicer, A.; Remohi, J.; Simon, C., Obesity and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod Biomed Online* **2006**, *12* (5), 562-8.
37. 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.
38. Metwally, M.; Ong, K. J.; Ledger, W. L.; Li, T. C., 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.
39. Rittenberg, V.; Seshadri, S.; Sunkara, S. K.; Sobaleva, S.; Oteng-Ntim, E.; El-Toukhy, T., Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online* **2011**, *23* (4), 421-39.
40. Sim, K. A.; Partridge, S. R.; Sainsbury, A., Does weight loss in overweight or obese women improve fertility treatment outcomes? A systematic review. *Obes Rev* **2014**, *15* (10), 839-50.
41. Crosignani, P. G.; Colombo, M.; Vegetti, W.; Somigliana, E.; Gessati, A.; Ragni, G., Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* **2003**, *18* (9), 1928-32.
42. Carrell, D. T.; Jones, K. P.; Peterson, C. M.; Aoki, V.; Emery, B. R.; Campbell, B. R., Body mass index is inversely related to intrafollicular HCG concentrations, embryo quality and IVF outcome. *Reprod Biomed Online* **2001**, *3* (2), 109-111.
43. Kably, A.; Castelazo, E.; Barroso, G., [Comparative analysis of multifollicular development with the application of recombinant FSH vs. urinary FSH in the results of in vitro fertilization]. *Ginecol Obstet Mex* **2001**, *69*, 304-9.
44. Matalliotakis, I.; Cakmak, H.; Sakkas, D.; Mahutte, N.; Koumantakis, G.; Arici, A., Impact of body mass index on IVF and ICSI outcome: a retrospective study. *Reprod Biomed Online* **2008**, *16* (6), 778-83.
45. Robker, R. L., Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos. *Pathophysiology* **2008**, *15* (2), 115-21.

46. Mioni, R.; Chiarelli, S.; Xamin, N.; Zuliani, L.; Granzotto, M.; Mozzanega, B.; Maffei, P.; Martini, C.; Blandamura, S.; Sicolo, N.; Vettor, R., Evidence for the presence of glucose transporter 4 in the endometrium and its regulation in polycystic ovary syndrome patients. *J Clin Endocrinol Metab* **2004**, *89* (8), 4089-96.
47. Clark, A. M.; Thornley, B.; Tomlinson, L.; Galletley, C.; Norman, R. J., 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.
48. Tsagareli, V.; Noakes, M.; Norman, R. J., Effect of a very-low-calorie diet on in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril* **2006**, *86* (1), 227-9.
49. Moran, L.; Tsagareli, V.; Norman, R.; Noakes, M., Diet and IVF pilot study: short-term weight loss improves pregnancy rates in overweight/obese women undertaking IVF. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* **2011**, *51* (5), 455-9.
50. Palomba, S.; Falbo, A.; Valli, B.; Morini, D.; Villani, M. T.; Nicoli, A.; La Sala, G. B., Physical activity before IVF and ICSI cycles in infertile obese women: an observational cohort study. *Reprod Biomed Online* **2014**, *29* (1), 72-9.
51. Moran, L. J.; Brinkworth, G.; Noakes, M.; Norman, R. J., Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* **2006**, *12* (5), 569-78.
52. Group, E. C. W., Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update* **2006**, *12* (3), 193-207.
53. Alonso, J.; Regidor, E.; Barrio, G.; Prieto, L.; Rodriguez, C.; de la Fuente, L., [Population reference values of the Spanish version of the Health Questionnaire SF-36]. *Med Clin (Barc)* **1998**, *111* (11), 410-6.
54. Funk, K. L.; LeBlanc, E. S.; Vesco, K. K.; Stevens, V. J., Women's attitudes towards a pre-conception healthy lifestyle programme. *Clin Obes* **2015**, *5* (2), 67-71.
55. Bellver, J.; Pellicer, A.; Garcia-Velasco, J. A.; Ballesteros, A.; Remohi, J.; Meseguer, M., Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil Steril* **2013**, *100* (4), 1050-8.
56. Kim, J. Y.; Song, H.; Kim, H.; Kang, H. J.; Jun, J. H.; Hong, S. R.; Koong, M. K.; Kim, I. S., Transcriptional profiling with a pathway-oriented analysis

- identifies dysregulated molecular phenotypes in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **2009**, *94* (4), 1416-26.
57. Mioni, R.; Mozzanega, B.; Granzotto, M.; Pierobon, A.; Zuliani, L.; Maffei, P.; Blandamura, S.; Grassi, S.; Sicolo, N.; Vettor, R., Insulin receptor and glucose transporters mRNA expression throughout the menstrual cycle in human endometrium: a physiological and cyclical condition of tissue insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* **2012**, *28* (12), 1014-8.
58. Bellver, J.; Cruz, F.; Martinez, M. C.; Ferro, J.; Ramirez, J. F.; Pellicer, A.; Garrido, N., Female overweight is not associated with a higher embryo euploidy rate in first trimester miscarriages karyotyped by hysteroembryoscopy. *Fertil Steril* **2011**, *96* (4), 931-3.
59. (a) Palomba, S.; Giallauria, F.; Falbo, A.; Russo, T.; Oppedisano, R.; Tolino, A.; Colao, A.; Vigorito, C.; Zullo, F.; Orio, F., Structured exercise training programme versus hypocaloric hyperproteic diet in obese polycystic ovary syndrome patients with anovulatory infertility: a 24-week pilot study. *Hum Reprod* **2008**, *23* (3), 642-50; (b) Palomba, S.; Falbo, A.; Giallauria, F.; Russo, T.; Rocca, M.; Tolino, A.; Zullo, F.; Orio, F., Six weeks of structured exercise training and hypocaloric diet increases the probability of ovulation after clomiphene citrate in overweight and obese patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* **2010**, *25* (11), 2783-91.

8. ANEXOS**Anexo 1****CUESTIONARIO DE HÁBITOS**

Fecha		NUNCA	POCAS VECES	VARIAS VECES	MUCHAS VECES	SIEMPRE
1	Al cocinar pongo (o digo que pongan) en la sartén la cantidad mínima de aceite					
2	Soy consciente de las calorías que tomo al cabo del día					
3	Si pico, tomo alimentos bajos en calorías (fruta, zanahoria, etc.)					
4	Como verdura todos los días					
5	Los lácteos que tomo son desnatados					
6	Como las carnes y pescados a la plancha					
7	Tomo alimentos frescos en vez de precocinados					
8	Me sirvo raciones pequeñas					
9	Realizo ejercicio físico					
10	Picoteo si estoy bajo de ánimo					
11	Cuando tengo hambre entre horas tomo alimentos bajos en calorías					
12	Como carnes grasas					
13	Hago ejercicio físico regularmente					
14	Cuando me apetece tomar algo, espero unos minutos antes de tomarlo					
15	Picoteo si tengo ansiedad					
16	Saco tiempo cada día para hacer ejercicio					
17	Cuando me aburro me da hambre					
18	Cuando como en un restaurante tengo en cuenta las calorías					
19	Reviso las etiquetas de los alimentos para conocer las calorías que contienen					
20	Compro principalmente alimentos precocinados					
		NUNCA	UNA VEZ MES	UNA VEZ SEMANA	VARIAS VECES SEMANA	TODOS LOS DIAS
21	Tomo bebidas de baja graduación alcohólica					

	(cerveza, vino)					
22	Tomo bebidas de alta graduación alcohólica (licores, ginebra, whisky,...)					

Anexos 2 y 3

Cuestionario SF-36 sobre el estado de salud			
Instrucciones: Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales. Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.			
1. En general, diría que su salud es:			
Excelente	1		
Muy buena	2		
Buena	3		
Regular	4		
Mala	5		
2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?			
Mucho mejor ahora que hace un año	1		
Algo mejor ahora que hace un año	2		
Más o menos igual que hace un año	3		
Algo peor ahora que hace un año	4		
Mucho peor ahora que hace un año	5		
3. Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. ¿Su salud actual le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?			
Actividades	Sí mucho	Me limita un poco	No me limita
a. <i>Esfuerzos intensos</i> (correr, levantar objetos pesados o participar en deportes agotadores)	1	2	3
b. <i>Esfuerzos moderados</i> (mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora)	1	2	3
c. Coger o llevar la bolsa de la compra	1	2	3
d. Subir <i>varios</i> pisos por la escalera	1	2	3
e. Subir <i>un solo</i> piso por la escalera	1	2	3
f. Agacharse o arrodillarse	1	2	3
g. Caminar <i>1 Km. o más</i>	1	2	3
h. Caminar <i>varias manzanas</i> (varios centenares de metros)	1	2	3
i. Caminar <i>una sola manzana</i> (unos 100 metros)	1	2	3
j. Bañarse o vestirse por sí mismo	1	2	3
4. Durante las 4 últimas semanas ha tenido algunos de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?		Si	No

a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas?	1	2				
b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer?	1	2				
c. ¿Tuvo que dejar de hacer tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	1	2				
d. ¿Tuvo dificultad para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (p. ej., le costó más de lo normal)?	1	2				
5. Durante las 4 últimas semanas ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (estar triste, deprimido o nervioso)?	Si	No				
a. ¿Tuvo que reducir el tiempo dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas por algún problema emocional?	1	2				
b. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional? 1 2	1	2				
c. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, por algún problema emocional?	1	2				
6. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?						
Nada	1					
Un poco	2					
Regular	3					
Bastante	4					
Mucho	5					
7. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?						
No, ninguno	1					
Sí, muy poco	2					
Sí, un poco	3					
Sí, moderado	4					
Sí, mucho	5					
Sí, muchísimo	6					
8. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el estar fuera de casa y las tareas domésticas)?						
Nada	1					
Un poco	2					
Regular	3					
Bastante	4					
Mucho	5					
9. Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las 4 últimas semanas. En cada pregunta responda lo que más se parezca a cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo...						
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Alguna vez	Nunca
a. ...se sintió lleno de vitalidad?	1	2	3	4	5	6
b. ...estuvo muy nervioso?	1	2	3	4	5	6
c. ...se sintió tan bajo de moral que nada podía aliviarle?	1	2	3	4	5	6
d. ...se sintió calmado y tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e. ...tuvo mucha energía?	1	2	3	4	5	6
f. ...se sintió desanimado y triste?	1	2	3	4	5	6
g. ...se sintió agotado?	1	2	3	4	5	6
h. ...se sintió feliz?	1	2	3	4	5	6
i. ...se sintió cansado?	1	2	3	4	5	6

10. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia su salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a amigos o familiares)?					
Siempre	1				
Casi siempre	2				
Algunas veces	3				
Sólo algunas veces	4				
Nunca	5				
11. Por favor, diga si le parece cierta o falsa cada una de las siguientes frases:					
	<i>Totalmente cierta</i>	<i>Bastante cierta</i>	<i>No lo se</i>	<i>Bastante falsa</i>	<i>Totalmente falsa</i>
a. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas	1	2	3	4	5
b. Estoy tan sano como cualquiera	1	2	3	4	5
c. Creo que mi salud va a empeorar	1	2	3	4	5
d. Mi salud es excelente	1	2	3	4	5

Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (Hospital Anxiety and Depression Scale, HAD)	
<p>Los médicos conocen la importancia de los factores emocionales en la mayoría de enfermedades. Si el médico sabe cuál es el estado emocional del paciente puede prestarle entonces mejor ayuda. Este cuestionario ha sido confeccionado para ayudar a que su médico sepa cómo se siente usted afectiva y emocionalmente. No es preciso que preste atención a los números que aparecen a la izquierda. Lea cada pregunta y subraye la respuesta que usted considere que coincide con su propio estado emocional en la última semana. No es necesario que piense mucho tiempo cada respuesta; en este cuestionario las respuestas espontáneas tienen más valor que las que se piensan mucho.</p>	
<p>A.1. Me siento tenso/a o nervioso/a:</p> <p>3. Casi todo el día 2. Gran parte del día 1. De vez en cuando 0. Nunca</p>	<p>D.1. Sigo disfrutando de las cosas como siempre:</p> <p>0. Ciertamente, igual que antes 1. No tanto como antes 2. Solamente un poco 3. Ya no disfruto con nada</p>
<p>A.2. Siento una especie de temor como si algo malo fuera a suceder:</p> <p>3. Sí, y muy intenso 2. Sí, pero no muy intenso 1. Sí, pero no me preocupa 0. No siento nada de eso</p>	<p>D.2. Soy capaz de reírme y ver el lado gracioso de las cosas:</p> <p>0. Igual que siempre 1. Actualmente, algo menos 2. Actualmente, mucho menos 3. Actualmente, en absoluto</p>
<p>A.3. Tengo la cabeza llena de preocupaciones:</p> <p>3. Casi todo el día 2. Gran parte del día 1. De vez en cuando 0. Nunca</p>	<p>D.3. Me siento alegre:</p> <p>3. Nunca 2. Muy pocas veces 1. En algunas ocasiones 0. Gran parte del día</p>
<p>A.4. Soy capaz de permanecer sentado/a tranquilo/a y relajado/a:</p> <p>0. Siempre 1. A menudo 2. Raras veces</p>	<p>D.4. Me siento lento/a y torpe:</p> <p>3. Gran parte del día 2. A menudo 1. A veces 0. Nunca</p>

3. Nunca	
<p>A.5. Experimento una desagradable sensación de «nervios y hormigueos» en el estómago:</p> <p>0. Nunca 1. Sólo en algunas ocasiones 2. A menudo 3. Muy a menudo</p>	<p>D.5. He perdido el interés por mi aspecto personal:</p> <p>3. Completamente 2. No me cuido como debería hacerlo 1. Es posible que no me cuide como debiera 0. Me cuido como siempre lo he hecho</p>
<p>A.6. Me siento inquieto/a como si no pudiera parar de moverme:</p> <p>3. Realmente mucho 2. Bastante 1. No mucho 0. En absoluto</p>	<p>D.6. Espero las cosas con ilusión:</p> <p>0. Como siempre 1. Algo menos que antes 2. Mucho menos que antes 3. En absoluto</p>
<p>A.7. Experimento de repente sensaciones de gran angustia o temor:</p> <p>3. Muy a menudo 2. Con cierta frecuencia 1. Raramente 0. Nunca</p>	<p>D.7. Soy capaz de disfrutar con un buen libro o con un buen programa de radio o televisión:</p> <p>0. A menudo 1. Algunas veces 2. Pocas veces 3. Casi nunca</p>
Puntuación A:	Puntuación D:

9. Certificado de dirección

Juan José Espinós Gómez asociado de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Autónoma de Barcelona

Hace constar:

Que Ana Polo Ramos ha llevado a cabo el trabajo “Impacto de la obesidad en los ciclos de fecundación in vitro” bajo su dirección, para la obtención del grado de Doctor en Medicina, según la normativa vigente. El estudio mencionado está en condiciones de ser defendido por la aspirante.

Juan José Espinós Gómez

Noviembre 2015