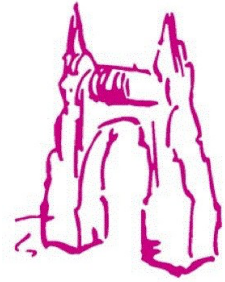




UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Farmàcia
i Ciències de l'Alimentació



FACULTAT DE FARMÀCIA I
CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

Treball Final de Grau

Grau de Farmàcia

NOU TRACTAMENT PER A LA SÍNDROME DE L'OVARI POLIQUÍSTIC A PARTIR DEL REPOSICIONAMENT DELS FÀRMACS ESPIRONOLACTONA, PIOGLITAZONA I METFORMINA

Ona Viñas Riera

Àmbit principal - Farmacologia i Terapèutica

Àmbits secundaris - Fisiologia i Fisiopatologia. Farmàcia Clínica, Atenció
Farmacèutica i Farmàcia Assistencial

Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

Universitat de Barcelona

Barcelona, Juny 2024



Aquesta obra està subjecta a una llicència [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

En primer lloc, vull destacar que aquest treball no hauria estat possible sense l'oportunitat que em va proporcionar la Dra. Judit Bassols, juntament amb l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona (IDIBGI), de participar com a observadora en certes sessions de l'assaig clínic SPIOMET4HEALTH.

També vull expressar el meu agraïment a l'Anna Maria Albert, la coordinadora de l'assaig clínic a Girona, que em va acollir durant les visites de reclutament, em va ensenyar i em va proporcionar molta de la informació utilitzada per elaborar aquesta memòria. De nou, moltes gràcies.

A la meva tutora, li agraeixo els consells i les hores dedicades per aconseguir el millor resultat possible amb aquest treball.

A la meva família, especialment a la meva mare Marta, per introduir-me en el meravellós món de la farmàcia i ensenyar-me que amb treball, esforç i positivisme tot és possible.

ABREVIATURES

AEMPS: Agència Espanyola del Medicament i Productes Sanitaris.

AINES: Antiinflamatoris No Esteroidals

ASRM: Societat Americana de Medicina Reproductiva o *American Society for Reproductive Medicine*

CEIM: Comitè d'Ètica de la Investigació amb Medicaments

DHT: Dihidrotestosterona

EMA: Agència Europea del Medicament o *European Medicines Agency*

ESHRE: Societat Europea de Reproducció Humana i Embriologia o *European Society of Human Reproduction and Embryology*

EU: Europa

EUA: Estats Units d'Amèrica

FAI: Índex d'Andrògens lliures o *Free Androgen Index*

FDA: Administració de Medicaments i Aliments o *Food and Drug Administration*

FGe: Filtrat Glomerular estimat

FLU: Flutamida

FSH: Hormona fol·liculostimulant o *Follicle-Stimulating Hormone*

GLP-1: Pèptid similar al glucagó tipus 1 o *1-Glucagon-Like Peptide*

GDF15: Factor 15 De Diferenciació del creixement

HA: Hiperandrogenisme

HOMA-IR: Model Homeostàtic per Avaluar la Resistència a la Insulina o *Homeostatic Model Assessment*

HU: Hospital Universitari

IDIBGI: Institut D'investigació Biomèdica De Girona

IMC: Índex de Massa Corporal

IGFBP-1: *Insulin-like Growth Factor-1 Binding Protein*

LH: Hormona Luteïnitzant o *Luteinizing Hormone*

MET: Metformina

OC: Anticonceptius Orals o *Oral Contraceptives*

ODS: Objectius de Desenvolupament Sostenible

PCOM: Morfologia d'Ovaris Poliquístics o *Polycystic Ovarian Morphology*

PCOS: Síndrome de l'Ovari Poliquístic o *Polycystic Ovary Syndrome*

PIO: Pioglitazona

SHBG: Globulina Transportadora d'Hormones Sexuals o *Sex Hormone-Binding Protein*

SOP: Síndrome de l'Ovari Poliquístic

SPI: Espironolactona o *Spirolactone*

T: Testosterona

TZD: Tiazolidindiones

RESUM

La **Síndrome de l'Ovari Poliquístic (SOP)**, també coneguda com a **hiperandrogenisme ovàric**, és el trastorn endocrí-metabòlic més freqüent entre dones en edat reproductiva amb una prevalença que oscil·la entre el 10% i el 13%. Tot i això, encara no es disposa d'un tractament específic aprovat per aquesta indicació. Actualment, el tractament utilitzat són els anticonceptius orals, entre altres, però aquests no reverteixen la fisiopatologia subjacent de la SOP, sinó que només alleugen els símptomes clau com la irregularitat menstrual o l'hirsutisme.

Diversos estudis preliminars han aportat nous coneixements sobre la patogènesi de la SOP, dirigint la recerca cap al desenvolupament de nous tractaments específics a nivell metabòlic per abordar l'arrel del problema. L'objectiu principal del tractament és reduir l'excés de greix hepato-visceral, considerat la causa principal, per així normalitzar tot el fenotip de la SOP, i consisteix en la combinació de tres fàrmacs a dosis baixes (espironolactona [SPI-50 mg] + pioglitazona [PIO-7,5 mg] + metformina [MET-850 mg]).

En aquest treball es du a terme una revisió bibliogràfica de les teràpies actuals per a la SOP i es descriu la recerca que s'està duent a terme en l'àmbit europeu, amb la participació de l'Hospital de Sant Joan de déu de Barcelona i l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Es tracta d'un estudi anomenat SPIOMET4HEALTH que consisteix en un assaig clínic en fase II que té com a objectiu avaluar l'eficàcia, la tolerabilitat i la seguretat dels fàrmacs mencionats, en un únic comprimit (**SPIOMET**) i en una població més àmplia.

Segons aquesta revisió, els beneficis del tractament dirigit a l'arrel del problema metabòlic semblen ser prometedors. A llarg termini, això podria permetre el desenvolupament de medicaments específics per a aquesta síndrome, tant per tractar els símptomes com pels desordres metabòlics.

ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), also known as **ovarian hyperandrogenism**, is the most common endocrine-metabolic disorder among women of reproductive age with a prevalence ranging from 10% to 13%. However, there is still no approved specific treatment for this condition. Currently, treatments such as oral contraceptives, among others, are used, but these do not reverse the underlying pathophysiology of PCOS; they only alleviate key symptoms, such as menstrual irregularity or hirsutism.

Several preliminary studies have provided new insights into the pathogenesis of PCOS, guiding research towards the development of new targeted treatments at the metabolic level to address the root of the problem. The main goal of treatment is to reduce excess hepato-visceral fat, considered the main cause, thereby normalising the entire PCOS phenotype. This approach involves the combination of three low-dose drugs (spironolactone [SPI-50mg] + pioglitazone [PIO-7,5mg] + metformin [MET-850mg]).

This paper performs a literature review of current therapies for PCOS and describes the research being carried out at the European level, with the participation of the *Hospital Sant Joan de Déu* from Barcelona and the *Hospital Univeritari de Girona Dr. Josep Trueta*. This research is part of a study called SPIOMET4HEALTH, a phase II clinical trial that aims to evaluate the efficacy, tolerability, and safety of the mentioned drugs in a single pill (SPIOMET) and in a broader population.

According to this review, the benefits of targeted treatment at the root of the metabolic problem appear promising. In the long term, this could allow the development of syndrome-specific drugs to treat both symptoms and metabolic disorders.

1. Farmacologia i Terapèutica: El projecte SPIOMET4HEALTH és un estudi que investiga una nova estratègia terapèutica per a la síndrome de l'ovari poliquíctic (SOP) utilitzant tres fàrmacs actualment comercialitzats; Espironolactona, Pioglitazona i Metformina. Aquesta investigació s'integra perfectament dins de les àrees de la farmacologia i la terapèutica, les quals treballen conjuntament per comprendre els medicaments, siguin nous o existents, analitzant els seus mecanismes d'acció i determinant la seva aplicació terapèutica específica. Aquest treball implica la investigació d'aquests fàrmacs ja existents, per a una patologia que actualment no disposa d'un tractament farmacològic autoritzat, requerint una comprensió detallada dels mecanismes d'acció de cada un i com interactuen amb els processos biològics de la SOP.

2. Fisiologia i Fisiopatologia: La fisiologia és la ciència que estudia els processos biològics que permeten el bon funcionament de l'organisme, mentre que la fisiopatologia es basa en comprendre com les alteracions d'aquests processos poden conduir a malalties com la SOP. Aquesta comprensió és essencial per identificar els objectius terapèutics necessaris per restablir la funció normal del cos. En aquest context, el tractament SPIOMET intervé en aquesta relació fisiològica i fisiopatològica de diverses maneres. A través de la seva acció farmacològica, modula els desequilibris metabòlics i hormonals, així com la resistència a la insulina, abordant disfuncions pròpies de la SOP com l'hiperandrogenisme i la irregularitat menstrual, amb l'objectiu de restaurar la funció normal dels sistemes biològics afectats.

3. Farmàcia Clínica, Atenció Farmacèutica i Farmàcia Assistencial: SPIOMET4HEALTH és un assaig clínic on se seleccionen, es dosifiquen i es monitoritzen els pacients per implementar una nova forma terapèutica eficaç per tractar la SOP. Aquest projecte millora directament la part clínica, ja que optimitza l'atenció i el tractament de les pacients amb aquesta malaltia. Addicionalment, el coneixement i l'estudi de diferents trastorns és fonamental per als farmacèutics, perquè poden jugar un paper molt important en la seva identificació, maneig i el seguiment clínic. Per tant, l'estudi d'aquest nou ús terapèutic encaixa perfectament dins d'aquest àmbit.

OBJECTIUS de DESENVOLUPAMENT SOSTENIBLE (ODS)

Aquest treball contribueix principalment a dos dels Objectius de Desenvolupament Sostenible (ODS) de les Nacions Unides (1).

Primerament, compleix amb l'*Objectiu 3*, el qual fa referència a la **Salut i benestar**. Aquest objectiu busca reduir la taxa de mortalitat, sobretot infantil i materna, prevenir i tractar malalties, millorar els sistemes de salut i garantir una cobertura sanitària universal, tot reduint les desigualtats en l'accés als serveis sanitaris i promoure pràctiques de vida saludables. La SOP pot tenir greus repercussions en la salut reproductiva de les dones, especialment en un alt risc d'infertilitat i complicacions en l'embaràs. Per aquest motiu, la recerca i aplicació de nous tractaments per a la síndrome, com és SPIOMET, poden ajudar a reduir aquests riscos, millorar la qualitat de vida de les pacients i reduir la progressió de la malaltia, contribuint així en el benestar general.

Altrament, la investigació de nous usos terapèutics per a malalties específiques com la SOP també contribueix amb l'*Objectiu 5* dels ODS, que promou la **Igualtat de gènere**. Aquest objectiu té com a finalitat aconseguir un món més just i sostenible, centrant-se a assolir la igualtat de gènere i empoderar a totes les noies en tots els aspectes de la vida. Donat que la SOP és una condició que afecta principalment les noies i les dones en edat reproductiva, la recerca i implementació de nous tractaments específicament per a elles ajuda a reduir la discriminació i la marginació cap al sexe femení en el sistema de salut. A més, el fet de desenvolupar un tractament que millori la fertilitat permet que les dones tinguin un major control sobre les seves opcions reproductives futures, fomentant així una major igualtat de gènere en aquest àmbit.

1. INTRODUCCIÓ.....	1
1.1 SÍNDROME DE L'OVARI POLIQUÍSTIC (SOP).....	1
PATOGENESI.....	1
SIMPTOMATOLOGIA	3
DIAGNÒSTIC.....	5
TERÀPIES ACTUALS PER A LA SOP	6
1.2 REPOSICIONAMENT DE FÀRMACS EN SOP	10
1.3 SPIOMET4HEALTH.....	11
2. OBJECTIUS	12
3. MATERIALS I MÈTODES.....	12
4. RESULTATS.....	13
4.1 FARMACOLOGIA I USOS TERAPÈUTICS DE SPI, PIO I MET EN EL TRACTAMENT DE LA SOP.....	13
FARMACOLOGIA DE L'ESPIRONOLACTONA (SPI)	14
FARMACOLOGIA DE LA PIOGLITAZONA (PIO).....	15
FARMACOLOGIA DE LA METFORMINA (MET).....	16
4.2 ÚS TERAPÈUTIC COMBINAT DELS 3 MEDICAMENTS EN SOP; SPIOMET	18
4.3 EVIDÈNCIA PILOT PRÈVIA A SPIOMET4HEALTH	19
4.4 DESCRIPCIÓ I DESENVOLUPAMENT DE L'ASSAIG CLÍNIC SPIOMET4HEALTH	23
4.5 RESULTATS DESCRIPTIUS PRELIMINARS.....	26
5. DISCUSSIÓ	30
6. CONCLUSIÓ.....	32
7. BIBLIOGRAFIA	33

ANNEXES

ÍNDEX DE TAULES I FIGURES

Taules

Taula 1. Criteris diagnòstics de la SOP	5
Taula 2. Fàrmacs utilitzats de forma no autoritzada en el tractament de SOP	9
Taula 3. Indicació, dosis i posologia dels tres fàrmacs comercialitzats de SPIOMET.....	13
Taula 4. Resum ús terapèutic dels tres medicaments per separat i combinats en SPIOMET. ...	18
Taula 5. Resultats ovulatoris post-tractament en noies adolescents amb SOP.....	21
Taula 6. Motius d'exclusió de les pacients excloses de l'estudi.	28
Taula 7. Descriptiva població de l'assaig a Girona fins a data de 13/05/24	28
Taula 8. Nombre de pacients actives en les diferents visites de l'assaig de Girona.	29
Taula 9. Variables d'estudi de les pacients de Girona fins a data de 13/05/24.....	29
Taula 10. Resistència a la insulina a partir de la fórmula HOMA-IR	30

Figures

Figura 1. Representació gràfica de la patogènesi de la SOP	3
Figura 2. Efectes farmacològics dels fàrmacs que constitueixen SPIOMET	11
Figura 3. Accions farmacològiques de la Pioglitazona.....	15
Figura 4. Principals efectes sistèmics de la metformina per reduir la glucèmia.....	16
Figura 5. Efectes de la hiperinsulinèmia en la SOP.....	17
Figura 6. <i>Flow Chart</i> dels estudis ISRCTN29234515 i ISRCTN11062950.	20
Figura 7. Canvis longitudinals en el % de greix hepàtic en adolescents amb SOP, després rebre tractament amb OC o amb SPIOMET	21
Figura 8. Canvis longitudinals en els nivells de Testosterona lliure en adolescents amb SOP després rebre tractament amb OC o amb SPIOMET	22
Figura 9. Diagrama de flux del disseny de l'assaig clínic.....	25
Figura 10. <i>Flow Chart</i> participacions al centre IDIBGI i HU Dr. Josep Trueta de Girona.....	27

1. INTRODUCCIÓ

1.1 SÍNDROME DE L'OVARI POLIQUÍSTIC (SOP)

La **Síndrome de l'Ovari Poliquístic** (SOP o PCOS - Polycystic Ovary Syndrome), també coneguda com a **hiperandrogenisme ovàric**, és un dels trastorns endocrins-metabòlics més freqüents entre les dones en edat reproductiva. La seva prevalença oscil·la entre el 10% i el 13%, segons l'última actualització de l'any 2023 de la Guia Internacional basada en l'Evidència per a l'avaluació i el Tractament de la Síndrome de l'Ovari Poliquístic. Tot i això, és important destacar que un 70% de les dones amb SOP no estan ben diagnosticades (2) (3).

Per al 2026, s'ha estimat que 120 milions de dones pateixin aquest trastorn, el que evidencia que no és una malaltia minoritària. No obstant això, encara no compta amb un tractament específic aprovat (4).

Les característiques principals del SOP inclouen desequilibris hormonal amb un augment dels nivells d'hormones masculines en sang (hiperandrogenisme), alteracions en els cicles menstruals amb períodes irregulars o absència de la menstruació, ovaris poliquístics que provoquen oligo-anovulació i que poden conduir a una possible infertilitat femenina a causa del mal desenvolupament de nombrosos fol·licles que impedeixen alliberar òvuls amb regularitat. Addicionalment, les dones amb SOP també poden presentar problemes endocrino-metabòlics (dislipèmia, diabetis tipus 2 i altres problemes de risc cardiovasculars), així com problemes psicològics (depressió, ansietat i menor qualitat de vida) (4) (5).

Tot i que la malaltia es conegui com la Síndrome de l'Ovari poliquístic, en noies joves és poc probable que una ecografia reveli la presència de quists ovàrics, ja que aquesta condició no es considera part de la SOP en adolescents. No obstant això, en dones més grans, la SOP sí que es correlaciona amb la presència de quists en els ovaris. Per aquest motiu, alguns endocrinòlegs prefereixen referir-se a aquesta alteració com a **Hiperandrogenisme Ovàric Funcional** (6).

PATOGÈNESI

Al llarg dels anys, s'han formulat diverses hipòtesis per explicar l'origen i causes de l'aparició de la SOP. Aquesta complexitat és deu al gran nombre de factors que poden influir en la fisiopatologia de la malaltia, els quals no afecten de manera uniforme a cada individu. La SOP

es considera, per tant, una afecció d'origen multifactorial que engloba aspectes genètics, epigenètics, neuroendocrins, hormonals, metabòlics, ambientals i de qualitat de vida (5).

Estudis recents suggereixen que la causa de la síndrome de l'ovari poliquístic, es deu a un excés de greix en la regió hepatovisceral, també conegut com a hiperextensió del teixit adipós (4) (7).

Aquest fenomen pot ser causat per diversos factors, com ara la hipertròfia dels adipòcits subcutanis en intentar emmagatzemar l'excés de lípids (fenotips SOP obès), o per una disminució en la capacitat d'emmagatzematge a causa d'un desequilibri entre l'augment de pes prenatal i l'augment de pes desproporcionat i ràpid postnatal (fenotip SOP no obès). En perdre aquesta capacitat habitual i saludable d'emmagatzematge dels lípids en el teixit adipós subcutani, el greix addicional es diposita de forma ectòpica, com ara en el fetge i altres òrgans interns de l'abdomen, conegut com a greix visceral (4). Aquest patró d'emmagatzematge de greix hepatovisceral contribueix a les disfuncions metabòliques comentades en persones amb SOP, donant lloc a una combinació de lipotoxicitat i a l'aparició d'una resistència a la insulina seguida d'un hiperinsulinisme compensador, ja des de la infància (8).

Com a resposta compensatòria a l'excés de greix central, es desenvolupa un accelerat creixement puberal en les noies, a causa d'una sobreproducció d'hormona luteïnitzant (LH) i consegüentment d'andrògens ovàrics. Aquest fenomen pot explicar-se pel fet que les cèl·lules gonadotròpiques que segreguen LH i les cèl·lules de la teca dels ovaris que segreguen andrògens, són un tipus de cèl·lules que poden mantenir la sensibilitat a la insulina, funció que es troba afectada (8).

Un cop s'assoleix l'alçada adulta (aproximadament dos anys post-menarquia), aquest mecanisme homeostàtic del creixement corporal per compensar el greix hepatovisceral s'atura, però la segregació d'hormones continua. En conseqüència, es desencadena una hipersecreció de LH i un excés d'andrògens amb una alteració de la funció ovàrica, donant lloc a un trastorn endocrí que pot provocar problemes com la interrupció o la irregularitat dels cicles menstruals i la oligo-anovulació, que poden explicar el desenvolupament de SOP en noies i dones amb o sense obesitat (9).

El següent esquema és un resum sintetitzat de la patogènesi de la SOP, realitzat a partir de la plataforma Canva.

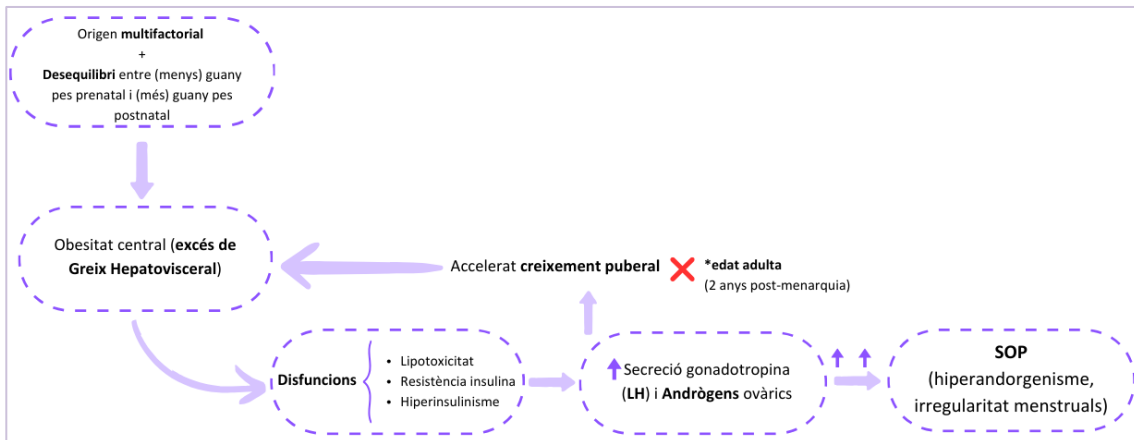


Figura 1. Representació gràfica de la patogènesi de la Síndrome de l'Ovari Poliquístic (SOP).

SIMPTOMATOLOGIA

El conjunt de manifestacions clíniques de la SOP és molt variat i pot variar segons l'edat de la pacient. Generalment, es detecten en adolescents post-menstruals o en l'edat adulta, caracteritzades per períodes menstruals poc freqüents o absents (oligomenorrea o amenorrea), acompanyats d'una manca d'ovulació que incrementa el risc d'infertilitat en el futur i una possible presència d'ovaris poliquístics. També es pot observar hiperandrogenisme, que pot manifestar-se de manera clínica (hirsutisme, acne o alopecía androgènica) o bioquímica (nivells elevats de la testosterona total i de FAI – *Free Androgen Index*) (10).

Altrament, es produeix una distribució anormal del greix corporal, principalment a la zona central, que comporta una resistència a la insulina, generant problemes metabòlics els quals incrementen el risc de desenvolupar certes malalties associades a llarg termini. Aquestes poden ser la diabetis mellitus tipus 2, envelliment vascular prematur, càncer d'endometri, hiperplàsia, complicacions obstètriques (4) (10) i malalties cardiovasculars com l'ateroesclerosi o hipertensió (8).

Tots aquests símptomes no només afecten la salut física, sinó que també poden tenir un impacte negatiu en l'autoconfiança i l'autoestima de les dones, podent conduir al desenvolupament de depressió o ansietat.

- **Hiperandrogenisme (HA):** Pot ser tant clínic (hirsutisme, acne o alopecía androgènica) com bioquímic (nivells elevats d'andrògens en sèrum) o una combinació dels dos. Pel que fa a les manifestacions clíniques, l'hirsutisme és el marcador més significatiu i fiable de l'excés d'andrògens (6), ja que l'acne (en absència de HA) és el trastorn de la pell més comú en l'adolescència. Tot i això, els andrògens també poden empitjorar aquest fenomen, augmentant la producció de greix de les cèl·lules sebàcies, que posteriorment serà aprofitat i colonitzat per el bacteri *P.acnes*, desencadenant una inflamació del fol·licle pilós (10). D'altra banda, l'alopecía és poc comuna en dones amb HA i a part té un rang ampli d'altres etiologies no relacionades amb l'excés d'andrògens (10).

Així doncs l'hirsutisme, definit com el creixement excessiu de pèl en un patró típicament masculí, és el símptoma més comú en la SOP i afecta entre el 60 i el 70% de les noies amb aquesta condició (6). L'hirsutisme es pot qualificar utilitzant l'escala de puntuació de Ferriman-Gallwey (**Annex 1**). Aquesta escala consisteix a puntuar del 0-4 el creixement de pèl en nou zones del cos (llavi superior, barbata, pit, braç, abdomen superior i inferior, esquena superior, lumbar i cuixes). Tot i que el llindar pot variar per diferents factors (variacions de raça, tractament personal de depilació...), una puntuació total per sobre o igual a 8 es considera anormal (6) (8) (11).

Respecte a les manifestacions bioquímiques, és necessari fer proves d'andrògens precises, com ara l'avaluació de la testosterona total o lliure (la qual no es troba unida a la globulina fixadora d'hormones sexuals - SHBG, que és un marcador més sensible per al diagnòstic bioquímic). Aquestes proves han de ser realitzades mitjançant assajos d'alta qualitat, com ara l'espectrometria de masses per cromatografia líquida (6).

- **Oligo-anovulació:** És el resultat d'unes menstruacions irregulars en pacients amb SOP, que poden presentar oligomenorrea (interval de més de 35 dies entre menstruacions) o polimenorrea (interval de menys de 21 dies). No obstant, fins i tot si les menstruacions es produeixen regularment en l'interval de 21-35 dies en dones amb HA, això no garanteix una funció ovàrica normal. És per aquest motiu, que si en qualsevol cas hi ha una forta sospita clínica de SOP en una pacient, es recomana avaluar els nivells sèrics de progesterona durant la fase lútea del cicle menstrual per confirmar si hi ha o no ovulació (6) (10).

- **Morfologia d'ovaris poliquístics (PCOM):** S'estudia la morfologia i l'augment de volum dels ovaris, que es caracteritza per un augment de l'estroma i possibles múltiples quists perifèrics petits, mitjançant la tecnologia més avançada d'ecografia transvaginal (8). Cal destacar que aquests quists formats no són cancerígens i generalment no és necessari extirpar-los quirúrgicament (12).

Considerant que els quists en els ovaris no es poden associar a totes les nenes i/o dones amb SOP, la presència o absència d'aquests no es pot utilitzar com a únic element de diagnòstic.

DIAGNÒSTIC

Criteris de diagnòstic per la SOP en dones adultes

Tres conferències internacionals han establert criteris diagnòstics per la SOP, els quals són lleugerament diferents però se superposen. Aquests criteris poden incloure característiques com l'**hiperandrogenisme** (clínic i/o bioquímic), l'**oligo-anovulació** i/o els canvis en la morfologia d'ovaris poliquístics (**PCOM**) (6), els quals es detallen a la **Taula 1**.

El primer intent de criteri diagnòstic es coneix com a **criteri NIH** i va ser proposat l'any 1990 per l'Institut Nacional de la Salut (NIH). Aquest criteri tenia en compte la presència clínica o bioquímica d'hiperandrogenisme i d'oligo-anovulació, però no incloïa la determinació de quists ovàrics mitjançant ultrasons. Aquest aspecte va ser objecte de debat fins al 2003, quan en una conferència a Rotterdam patrocinada per les dues organitzacions ESHRE (Societat Europea de Reproducció Humana i Embriologia) i ASRM (Societat Americana de Medicina Reproductiva), es va establir el nou **criteri de Rotterdam**, actualment més utilitzat a nivell global, i es torna a tenir en compte la morfologia de poliquists ovàrics com a possible criteri diagnòstic. Finalment, l'any 2006, la Societat de l'Excés Androgènic (AES) i PCOS va proposar un últim criteri anomenat **criteri AE-PCOS** (6).

Segons aquest últim criteri, l'HA és el determinant més fort de la fisiopatologia de SOP i per tant un element clau en el diagnòstic combinat amb la presència de disfunció ovàrica com l'oligo-anovulació i/o la PCOM (13) (14).

Taula 1. Criteris diagnòstics de la SOP (13) (14).

	NIH 1990	Rotterdam 2003	AE-PCOS 2006
HA (clínic i/o bioquímic)	<i>sí</i>	<i>sí</i>	<i>sí</i>
Oligo-anovulació	<i>sí</i>	<i>sí</i>	<i>sí</i>
PCOM		<i>sí</i>	
Limitacions	Dos dels dos criteris són necessaris pel diagnòstic	Dos dels tres criteris són necessaris pel diagnòstic	Dos dels dos criteris són necessaris pel diagnòstic

El 2012 es recuperen els criteris de Rotterdam introduint certes modificacions, i més tard al 2018 s'estableix la Guia Internacional basada en l'Evidència per a l'Avaluació i el Tractament de

la Síndrome de l'Ovari Poliquístic, que pren també com a referència els criteris de Rotterdam. Aquesta guia es va actualitzar el 2023, incorporant un refinament en els criteris diagnòstics per als adults, determinant els nivells d'hormona anti-mulleriana (AMH) com a alternativa als ultrasons per detectar la morfologia d'ovaris poliquístics en adults (2) (3).

Criteris de diagnòstic per SOP en adolescents

És necessari disposar de criteris diagnòstics diferenciats per a **adults i adolescents**, ja que seria inadequat emprar un únic criteri. Això és degut a que les característiques diagnòstiques utilitzades (menstruacions irregulars, acne i PCOM (*Polycystic Ovarian Morphology*) poden ser diferents i ambigües (13).

Evidentment, el diagnòstic de SOP sempre es confirma després d'haver descartat altres possibles causes dels símptomes característics d'aquesta síndrome.

L'adolescència és un període de canvis hormonals i reproductius, on algunes noies poden presentar signes clars de SOP, mentre que altres poden mostrar símptomes més subtils o poc definits. Això ha conduït a l'elaboració d'un consens diferent i més estricte sobre els criteris diagnòstics en adolescents, en comparació amb els que s'utilitzen en les dones adultes joves (10). En aquest context, és necessari avaluar els paràmetres d'evidències d'hiperandrogenisme, tant bioquímics com clínics (en particular, l'hirsutisme progressiu), i la irregularitat menstrual. Cal tenir en compte que l'avaluació d'aquest últim aspecte varia segons l'etapa de desenvolupament de la noia, esperant que persisteixi fins a dos anys postmenarquia. Pel que fa a l'avaluació de l'acne sever i la PCOM és opcional, es consideren criteris complementaris (8).

TERÀPIES ACTUALS PER A LA SOP

Actualment no existeix cap tractament farmacològic específic per la Síndrome de l'Ovari Poliquístic en adolescents o dones joves, que hagi estat aprovat per la FDA (Food and Drug Administration) o la EMA (European Medicines Agency) (4). Tanmateix, s'han utilitzat diferents intervencions farmacològiques individualitzades per controlar els símptomes (8). Els objectius principals d'aquestes inclouen; suprimir la secreció i l'efecte dels andrògens, millorar la irregularitat menstrual i prevenir la hiperplàsia endometrial, així com millorar l'estat metabòlic i promoure la fertilitat ovulatòria (4).

La Guia Internacional basada en l'Evidència per a l'Avaluació i el Tractament de la SOP, inicialment publicada el 2018 i actualitzada el 2023 amb la col·laboració de diverses associacions científiques i organitzacions de consumidors amb experts i dones amb SOP, té

com a objectiu proporcionar recomanacions basades en l'evidència per als professionals de la salut i les pacients. Aquesta guia aspira a optimitzar el diagnòstic, l'avaluació i el tractament d'aquesta malaltia (2) (3).

Tractament no farmacològic

L'educació i el suport sobre la malaltia són de vital importància i han de ser comprensius i adaptats a cada individu. A més, tenint en compte que una gran proporció de noies amb SOP poden tenir sobrepès/obesitat o ser més susceptibles a guanyar pes excessiu, les **intervencions en l'estil de vida saludable** són essencials en el pla de tractament. Aquestes inclouen una dieta equilibrada, activitat física regular i reducció de conductes sedentàries. Involucrar a la família també és crucial, ja que poden proporcionar un gran suport (5). Altrament es poden fer **teràpies locals/cosmètiques** per combatre les alteracions dermatològiques associades com l'hirsutisme, acne o alopecía (8).

Malauradament, però, el tractament basal no ha demostrat ser prou efectiu en el manteniment dels efectes a llarg termini i és per això que generalment són necessaris els tractaments farmacològics orals per obtenir millores satisfactòries en la simptomatologia de l'hiperandrogenisme de la SOP.

Tractament farmacològic

La gestió terapèutica en les pacients amb SOP variarà segons si la dona busca o no l'embaràs. Aquest treball de final de grau està principalment enfocat en el tractament en adolescents i dones amb SOP que no tenen la intenció de quedar-se embarassades, per la qual cosa, ens centrarem en aquesta població.

Hi ha diversos tractaments farmacològics disponibles, però cap d'ells està autoritzat per al tractament exclusiu de SOP. Per aquest motiu, es recomana als professionals de la salut a informar exhaustivament a les pacients i discutir tots els possibles efectes adversos. Aquests tractaments (**Taula 2**) inclouen fàrmacs sensibilitzadors a l'acció de la insulina, fàrmacs antidiabètics, anticonceptius orals i antiandrògens. Sovint, es realitza una teràpia combinada amb alguns d'aquests fàrmacs.

Anticonceptius orals (OC)

El 98% de les noies amb SOP reben **anticonceptius orals (OC)** "off label" com a primera opció de tractament, per alleujar els símptomes claus com la irregularitat menstrual o l'hirsutisme.

No obstant això, els OC no reverteixen la fisiopatologia subjacent, de manera que les pacients encara corren el risc de patir infertilitat després del tractament (4) (15).

Els anticonceptius orals, contenen un component estrogènic (principalment etinilestradiol) i un component progestagen, que combinats inhibeixen l'alliberament de gonadotropines (FSH i LH) i conseqüentment l'ovulació. D'aquesta manera es redueix la secreció d'andrògens ovàrics en dones amb SOP i s'augmenta la producció hepàtica de SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin), reduint la quantitat d'hormones sexuals lliures en circulació. Aquest efecte supressor dels ovaris ajuda a prevenir la hiperplàsia endometrial i el càncer, a més de proporcionar anticoncepció (5) (8).

Tot i que els anticonceptius orals poden abordar molts dels objectius de les dones en edat reproductiva amb SOP, també presenten diversos efectes secundaris que poden contribuir negativament als possibles riscos a llarg termini associats amb malalties cardiovasculars i tolerància a la glucosa (10).

Antiandrògens

Altres medicaments utilitzats actualment per tractar la síndrome són els **antiandrògens**. En destaquen dos tipus específics; els blocadors del receptor d'andrògens, com l'espironolactona (SPI) o la flutamida (FLU), i els inhibidors de la 5- α -reductasa, com la finasterida (8). Pel que fa a l'espironolactona, és un fàrmac comercialitzat principalment com a diürètic, però si s'administra a dosis més elevades, també té una acció antiandrògena.

L'eficàcia d'aquests medicaments, es veu reforçada quan es combina amb OC, metformina o altres antiandrògens. Cal destacar que per avaluar la millora de l'hirsutisme i/o l'acne amb aquest tractament, és necessari un període d'observació de 6 a 12 mesos (8).

Antidiabètics orals

En estudis controlats s'ha utilitzat la metformina (MET), un sensibilitzador a l'acció de la insulina que s'utilitza fora de fitxa tècnica per tractar la SOP, demostrant tenir efectes beneficiosos, tot i que de forma limitada. Tanmateix, encara no es disposen de dades a llarg termini per avaluar completament els seus efectes (8).

Altres sensibilitzants a l'acció de la insulina que s'estan investigant per ser utilitzats en la SOP, tot i ser considerats de segona o tercera línia, són les tiazolidindiones (TZD) com la pioglitazona (PIO).

Taula 2. Fàrmacs utilitzats de forma no autoritzada en el tractament de SOP en adolescents i adultes joves sense intencions d'embaràs (8) (16).

FÀRMACS	MECANISME D'ACCIÓ	TRACTAMENT EN SOP	EFFECTES ADVERSOS
Anticonceptius orals (OC)	Esteroides inhibidors de la secreció d'andrògens ovàrics i augment de la producció de SHBG.	Hirsutisme, acne i irregularitat menstrual.	Sensibilitat mamària, mal de cap, risc de tromboembolisme venós, tendència a augmentar la resistència a la insulina.
Espironolactona (SPI)	Diürètic estalviador de potassi, antagonista de l'aldosterona i blocador del receptor androgènic.	Hirsutisme i irregularitat menstrual.	Dosi depenent: sagnat menstrual irregular, mal de cap, hiperpotassèmia, hipotensió, nàusees, feminització de fetus masculins.
Flutamida (FLU)	Blocador no esteroïdal del receptor andrògens.	Hirsutisme.	Hepatotoxicitat dosis depenent i feminització de fetus masculins.
Finasterida	Inhibidor de 5- α -reductasa.	Hirsutisme.	Disfunció hepàtica (rara) i feminització de fetus masculins.
Metformina (MET)	Antidiabètic, millora la sensibilitat a la insulina en múscul i teixit adipós. Regulació de sensors energètics STK1 i AMPK. Millora la glucèmia en dejú i la glucèmia postprandial. Reducció de la síntesi d'andrògens ovàrics i adrenals.	Resistència a la insulina, irregularitat menstrual, infertilitat anovulatòria i risc cardiovascular.	Malestar gastrointestinal, acidosis làctica, deficiència vitamina B12.
Pioglitazona (PIO)	Antidiabètic agonista de PPAR- γ . Millora la sensibilitat a la insulina en múscul, teixit adipós i fetge. A dosis baixes potencial inhibidor de la fosforilació de PPAR- γ per CDK5.	Resistència a la insulina, irregularitat menstrual i infertilitat.	Increment pes (dosis altes), fractures òssies i edema.

1.2 REPOSICIONAMENT DE FÀRMACS EN SOP

Davant la manca de tractaments específics per tractar no només la simptomatologia sinó les causes que originen la SOP, estan en estudi la combinació de diverses estratègies terapèutiques destinades a disminuir les alteracions metabòliques, tenint en compte que l'excés de greix a la regió hepatovisceral és la causa principal de la malaltia.

Aquests estudis es basen en el **reposicionament de fàrmacs** ja existents.

El reposicionament de fàrmacs és una estratègia destinada a millorar la manca d'investigació per a aquelles malalties sense una teràpia establerta. Tot i que sovint s'aplica per a malalties rares que es troben amb diverses dificultats d'investigació, també pot ser utilitzat per a condicions més comunes com la síndrome de l'ovari poliquístic (17).

Aquesta estratègia consisteix a "reutilitzar" fàrmacs existents o candidats a fàrmacs per a nous tractaments o condicions mèdiques per a les quals no havien estat previstos inicialment. Aprofitant els seus efectes secundaris o mecanismes d'acció específics que poden ser beneficiosos per a la nova condició, aquesta aproximació permet reduir el temps de desenvolupament i minimitzar la inversió necessària. A més, facilita la realització directa d'assajos clínics, ja que es coneixen les característiques i els perfils de seguretat dels medicaments (17).

En resum, el reposicionament de fàrmacs és una estratègia versàtil que permet obrir noves possibilitats de tractament i millorar els resultats clínics en una àmplia gamma de condicions mèdiques, amb un risc de fracàs mínim.

Actualment, un dels estudis experimentals en curs que aplica el concepte de reposicionament de fàrmacs és el projecte europeu SPIOMET4HEALTH. Aquest projecte combina medicaments ja autoritzats per aconseguir una indicació en el tractament de la SOP, el qual serà analitzat en aquest treball.

1.3 SPIOMET4HEALTH

Durant l'última dècada, s'ha investigat l'ús combinat de medicaments per identificar un nou tractament específic per al SOP. Aquesta recerca, liderada per la Dra. Lourdes Ibáñez a la Fundació Sant Joan de Déu de Barcelona i el Prof. Francis de Zegher a la Universitat de Leuven de Bèlgica, s'ha basat en diversos estudis clínics pilots que han mostrat resultats prometedors consolidant la teràpia SPIOMET com una estratègia terapèutica que consisteix a administrar alhora metformina, espirolactona i pioglitazona.

En aquests estudis, els tres medicaments eren administrats per separat i sovint mancava l'ús de l'emascament. A més, solien incloure pacients amb perfils específics, com ara individus no obesos i amb poca diversitat ètnica. Tot això limitava la capacitat de generalitzar les conclusions a tota la població que pateix SOP (4).

Actualment, s'està duent a terme l'estudi **SPIOMET4HEALTH** que serà motiu d'estudi i descripció d'aquest treball. Es tracta d'un projecte europeu on hi participen 17 organitzacions i grups de recerca per proporcionar un tractament innovador a les noies i dones amb SOP. És un assaig clínic en fase II que supera les limitacions anteriors administrant els tres medicaments a dosis baixes (espirolactona [SPI-50 mg] + pioglitazona [PIO-7,5 mg] + metformina [MET-850 mg]) en un sol comprimit, millorant així l'adherència al tractament i la seva eficàcia. A més, s'ha implementat un doble emascament perquè ni pacients ni investigadors coneguin la medicació administrada (4) (15).

Estudis endocrinològics han demostrat que un o dos dels monocomponents proposats milloren els símptomes més freqüents de la SOP (8). Malgrat això, un enfocament centrat en un sol símptoma és insuficient per afrontar la totalitat de la malaltia. En conseqüència, una combinació triple d'aquests agents hauria d'abordar els factors subjacents de la SOP, com els aspectes hiperandrogènics i metabòlics (4).

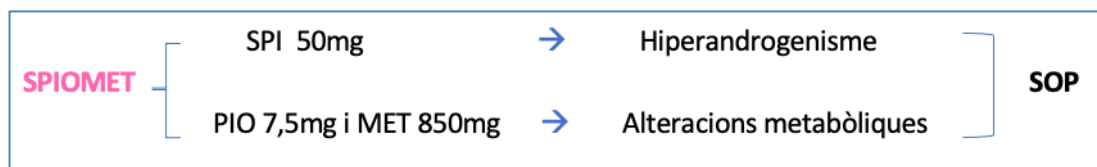


Figura 2. Efectes farmacològics de la triple combinació dels fàrmacs que constitueixen SPIOMET per tractar la SOP.

2. OBJECTIUS

- Comprendre la farmacologia i els usos terapèutics de l'espironolactona, la pioglitazona i la metformina de forma individual, i analitzar els beneficis del seu ús en el tractament de la SOP: SPIOMET
- Conèixer i descriure el desenvolupament de l'assaig clínic SPIOMET4HEALTH

3. MATERIALS I MÈTODES

Aquesta memòria s'ha elaborat mitjançant una revisió bibliogràfica exhaustiva i un breu treball de camp per comprendre el desenvolupament del projecte SPIOMET4HEALTH.

Les fonts bibliogràfiques principals utilitzades per recopilar la informació han estat les bases de dades Pubmed, CercaBib i Scopus. A més, s'ha fet ús de la informació proporcionada per l'AEMPS (Agència Europea del Medicament i Productes Sanitaris) per tal d'obtenir informació sobre els diferents medicaments. Finalment, s'ha utilitzat com a referència el protocol de l'assaig clínic SPIOMET4HEALTH, proporcionat pel grup de recerca de l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona, que participa en l'assaig.

- **Criteris de cerca:** Com a estratègia de recerca, s'han realitzat cerques utilitzant els termes més rellevants per a assegurar la inclusió de la informació crucial relacionada amb la síndrome de l'ovari poliquístic, els nous usos terapèutics i l'assaig clínic SPIOMET4HEALTH. Aquests criteris inclouen termes relacionats amb la fisiopatologia de la SOP, els tractaments existents i les investigacions en curs, com ara: "treatment guides", "SOP", "PCOS", "androgen excess", "polycystic ovary syndrome", "fat liver", "central obesity", "anovulation", "pioglitazone", "spironolactone" i "metformin", etc.
- **Criteris d'inclusió o exclusió:** Per a la selecció d'articles científics, s'ha intentat excloure de manera general aquells publicats abans del 2010. Tot i això, en alguns casos ha estat necessari recórrer a articles d'anys anteriors per a la importància de la informació que contenien.

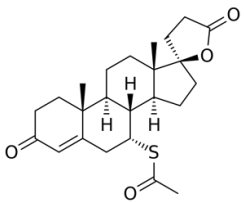
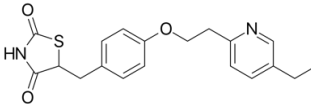
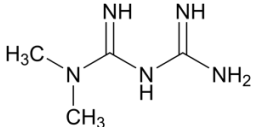
El treball de camp ha consistit a assistir com a observadora a diverses visites de reclutament i seguiment de l'assaig SPIOMET4HEALTH a l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta.

4. RESULTATS

4.1 FARMACOLOGIA I USOS TERAPÈUTICS DE SPI, PIO I MET EN EL TRACTAMENT DE LA SOP

Els tres principis actius que componen SPIOMET (SPI+PIO+MET) estan comercialitzats com a medicaments tant a la U.E. com a E.U.A. La següent taula (**Taula 3**) resumeix la indicació, dosis i posologies dels fàrmacs comercialitzats a Espanya actualment.

Taula 3. Indicació, dosis i posologia dels tres fàrmacs comercialitzats que formen part del SPIOMET (16).

Principi actiu	ESPIRONOLACTONA	PIOGLITAZONA	METFORMINA
Estructura química			
Medicament	Espironolactona genèric (25mg o 100 mg) i Aldactona (25mg o 100 mg) comprimits recoberts amb pel·lícula	Pioglitazona genèric (15mg o 30 mg) o Actos (15mg, 30mg) comprimits.	Metformina genèric o Dianben (850mg o 1000mg)
Indicació	Hipertensió arterial essencial, insuficiència cardíaca crònica, hiperaldosteronisme primari i secundari, edema i síndrome nefròtic.	De segona o tercera línia en la diabetis mellitus tipus 2, en monoteràpia, doble o triple teràpia.	Diabetis mellitus tipus 2, especialment en pacients amb sobrepès, quan la dieta i l'exercici sol no són suficients per controlar la glucosa sanguínia.
Dosis	25mg-100mg/dia. Pot arribar fins als 400 mg en casos més greus o difícils.	15-45 mg/dia.	500-2000 mg al dia, en una o diverses dosis diàries.
Posologia	Una sola dosi diària preferiblement al matí i amb aliments.	Una sola dosi diària amb o sense aliments.	Dues o tres dosis diàries amb aliments.

Encara que els tres medicaments per separat siguin aprovats per les autoritats reguladores i es facin servir des de fa anys, cap d'ells és aprovat dins de fitxa tècnica per al tractament específic de la SOP.

FARMACOLOGIA DE L'ESPIRONOLACTONA (SPI)

És un medicament principalment utilitzat com a **diürètic** estalviador de potassi des de 1960. Actua com antagonista competitiu dels receptors dels mineralocorticoides (d'aldosterona) en les cèl·lules del túbul distal, augmentant la secreció d'aigua i sodi, mentre que disminueix l'excreció de potassi. Per aquest motiu no es pot combinar amb altres diürètics estalviadors de potassi ni amb suplementes de potassi, ja que llavors hi hauria risc d'hiperpotassèmia (19) (20).

S'administra per via oral amb una bona biodisponibilitat entre el 80-90%, que pot augmentar fins a un 100% amb els aliments. Tot i que té una semivida d'1 a 4 hores, la dosis màxima de resposta s'obté a partir de les 48 hores després de la primera administració, ja que durant aquest temps s'acumulen els metabòlits necessaris perquè el tractament sigui efectiu (19).

Aquest fàrmac està indicat dins de fitxa tècnica, per a malalties cardiovasculars (insuficiència cardíaca congestiva, insuficiència cardíaca greu), hipertensió arterial, síndrome nefròtica, cirrosi hepàtica i aldosteronisme (21).

És considerat un fàrmac segur, tot i que pot presentar efectes adversos menors a dosis elevades (100 mg/dia o més) com ara irregularitats menstruals i rarament dolor abdominal, poliúria o sequedat de boca (4). Està contraindicat en dones embarassades per risc de feminització de fetus masculins.

Utilitat en el tractament de la SOP

A més d'aquestes accions farmacològiques conegudes, fora de fitxa tècnica, també s'utilitza com a **antiandrogen** (entre 50 mg i 100 mg) (4) (19).

De fet, a Europa i als Estats Units, és el blocador d'andrògens més utilitzat per tractar l'hirsutisme (22). Competeix amb la testosterona (T) i la dihidrotestosterona (DHT) per unir-se als receptors d'andrògens, limitant així la seva activitat. Altrament, s'ha descrit que pot **inhibir l'enzim 5- α -reductasa**, bloquejant la conversió de T a DHT. Tanmateix, pot tenir un **efecte progestacional** que li permet disminuir els nivells de l'hormona LH i conseqüentment, contribuir en la reducció de l'esteroidogènesi ovàrica (19).

A més, pot actuar també com a **sensibilitzador a l'acció de la MET** en diversos teixits, i s'ha demostrat que té efectes metabòlics positius mitjançant l'activació del teixit adipós marró, que incrementa la despesa energètica (23).

En l'estudi es fa servir una dosi d'espironolactona de 50 mg/dia, la qual no presenta els problemes de seguretat mencionats a dosis elevades (4).

FARMACOLOGIA DE LA PIOGLITAZONA (PIO)

És un fàrmac antidiabètic de la família de les TZD, conegut com a sensibilitzador d'insulina i aprovat des de l'any 1999.

Actua en el teixit adipós, el fetge i el múscul com a **agonista del receptor PPAR- γ** , un receptor nuclear que regula l'expressió de determinats gens involucrats en el metabolisme de lípids i glucosa.

Els receptors PPAR- γ es troben principalment en el teixit adipós subcutani, on promouen la diferenciació i la proliferació dels adipòcits, afavorint la recaptació i emmagatzematge d'àcids grassos, reduint així els triglicèrids i els àcids

grassos plasmàtics i conseqüent millora la resistència a la insulina. És important destacar que aquest fàrmac no augmenta el greix ectòpic.

A més, en el fetge disminueix la síntesi de glucosa i en el múscul n'augmenta la captació (**Figura 3**) (24) (25).

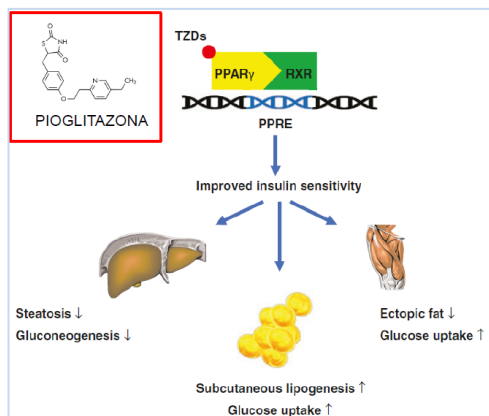


Figura 3. Accions farmacològiques de la Pioglitazona (24).

Pot ser utilitzada com a monoteràpia o en combinació amb altres fàrmacs antidiabètics, com la metformina o les sulfonilurees, com a tractament en segona o tercera línia (4). És administrada per via oral, amb una biodisponibilitat del 80%, i es necessiten de 4 a 7 dies des de l'inici del tractament per aconseguir una concentració estable (26).

Tot i els seus beneficis en el tractament de la diabetis tipus 2, té certs efectes adversos significatius quan és administrat a dosis elevades, com és el risc de retenció de líquids, augment de pes, disminució de la densitat òssia i insuficiència cardíaca (27).

Utilitat en el tractament de la SOP

D'altra banda, quan la PIO és administrada a dosis molt baixes (7,5 mg/dia), pot actuar com a **inhibidor de la fosforilació de PPAR- γ** mediada per la quinasa CDK5. Aquest mecanisme podria explicar l'efecte en la regulació de l'adipogènesi, l'obesitat central, la distribució del greix i els efectes metabòlics beneficiosos observats en la SOP. A més, a aquestes dosis baixes, el fàrmac no sembla provocar els efectes adversos descrits anteriorment a dosis més altes, com l'augment de pes per facilitació de l'absorció de greix en el teixit adipós blanc (4) (28).

Els receptors PPAR- γ també s'expressen en diferents òrgans del sistema reproductor, especialment en els ovaris, i sembla que la PIO modula la seva acció. De fet, s'ha observat que

en dones amb SOP, aquest medicament millora la sensibilitat a la insulina, la regularitat menstrual i les taxes d'ovulació (29).

FARMACOLOGIA DE LA METFORMINA (MET)

La metformina és una biguanida àmpliament utilitzada des del 1957 per al tractament de la diabetis tipus 2, especialment en pacients amb sobrepès quan la dieta i l'exercici no són suficients. És un fàrmac antidiabètic que, tot i que no es coneix exactament el seu mecanisme d'acció, augmenta la sensibilitat a la insulina actuant en diversos òrgans a través de la via metabòlica de l'AMPK. A nivell hepàtic, redueix la gluconeogènesi; en el teixit adipós, inhibeix la lipogènesi i augmenta l'oxidació dels àcids grassos; i en el múscul esquelètic, augmenta la captació i utilització de glucosa, reduint la resistència a la insulina (30).

Estudis recents, destaquen també el paper de l'intestí en el mecanisme d'acció de la metformina i la comunicació (*crosstalk*) que s'estableix entre l'intestí i el fetge, contribuint als seus efectes antidiabètics (31) (32).

A nivell intestinal, la metformina augmenta l'absorció i la utilització de glucosa per part de les cèl·lules intestinals, activant el seu consum com a font d'energia. També incrementa la secreció de glucagó tipus 1 (GLP-1) i del factor 15 de diferenciació del creixement (GDF15), produint efectes metabòlics beneficiosos (**Figura 4**) (31).

La connexió intestí-fetge es deu a la conversió de glucosa en lactat i acetat promoguda per la metformina. Aquests compostos arriben al fetge via la vena porta i desencadenen processos que disminueixen la producció hepàtica de glucosa.

Aquests efectes ajuden a normalitzar la hiperglucèmia i la hiperlipidèmia, reduint el dany potencial de les alteracions metabòliques en diferents òrgans del cos (33).

En la **Figura 4** es resumeixen els mecanismes descrits anteriorment.

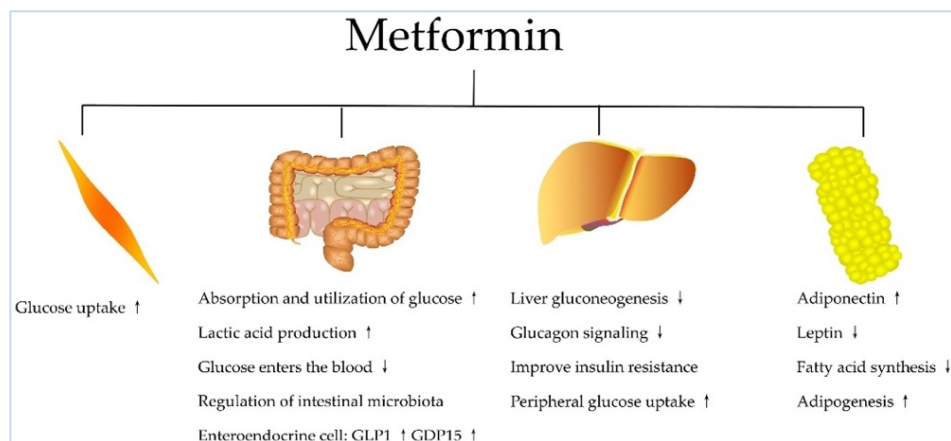


Figura 4. Principals efectes sistèmics de la metformina per reduir la glucèmia (30).

S'administra per via oral, té una biodisponibilitat entre el 50-60% i s'elimina sense metabolitzar a través dels ronyons, per una filtració glomerular i secreció tubular (34).

Aquest fàrmac presenta una alta eficàcia hipoglucemiant, reduint la glucèmia basal i postprandial, sense incrementar el pes i amb un risc molt baix de produir hipoglucèmia quan s'utilitza en monoteràpia. No obstant, sovint es combina amb altres antidiabètics o insulina per millorar el control de la diabetis.

La metformina té un bon perfil de seguretat. Els principals efectes adversos són molèsties gastrointestinals, nàusees, vòmits i diarrees, especialment a dosis elevades. Aquests símptomes solen desaparèixer després de pocs dies de tractament. A més, també pot induir acidosi làctica i disminuir els nivells plasmàtics de vitamina B12, ja que en redueix l'absorció. Aquests aspectes són importants, especialment en el cas d'administració crònica (4) (34).

La principal contraindicació de la metformina és la insuficiència renal amb un filtratge glomerular estimat (FGe) inferior a 30 ml/min.

Utilitat en el tractament de la SOP

En nenes adolescents i dones adultes amb SOP, la metformina s'utilitza fora de les indicacions de la fitxa tècnica pel seu efecte sensibilitzador a la insulina, ja que aquestes pacients presenten resistència a la insulina (30).

La insulina actua en diversos nivells, augmentant la producció endògena d'andrògens (**Figura 5**). Un excés d'insulina incrementa la secreció de LH a la hipòfisi i produeix una disminució de les proteïnes IGFBP-1 (*insulin-like growth factor-1 binding protein*) i SHGB al fetge, augmentant els andrògens lliures amb els conseqüents efectes cutanis i sistèmics. La hiperinsulinèmia també pot produir un augment d'andrògens, estimulant l'activitat de la P450c17 α a nivell ovàric i suprarenal (35).

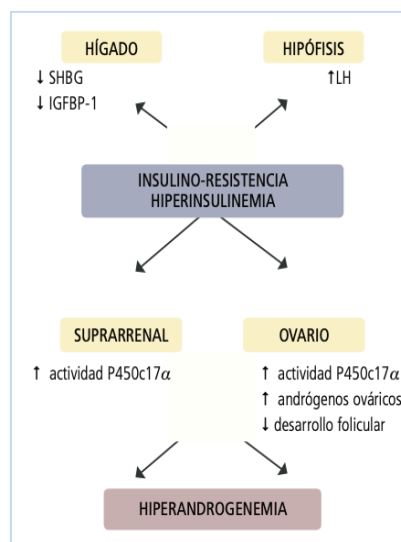


Figura 5. Efectes de la hiperinsulinèmia en la SOP (34).

A dosis baixes (850 mg/dia) s'ha demostrat que la metformina no només redueix els nivells d'insulina, sinó que també normalitza els nivells d'andrògens, regularitza els cicles menstruals, contribueix a la pèrdua de pes i intervé en la disfunció metabòlica per prevenir les complicacions cardiovasculars a llarg termini, amb els mínims efectes secundaris (4).

4.2 ÚS TERAPÈUTIC COMBINAT DELS 3 MEDICAMENTS EN SOP; SPIOMET

L'objectiu del tractament és metabòlic, reduint l'excés de greix ectòpic, ja que és la principal causa de les alteracions associades amb la síndrome de l'ovari poliquístic. Fins ara, cap tractament autoritzat ha aconseguit aquest objectiu. No obstant això, s'ha observat que el tractament metabòlic que combina l'espironolactona, la pioglitazona i la metformina pot reduir aquest greix ectòpic., oferint una nova opció terapèutica per abordar la SOP (4).

Quan els medicaments s'utilitzen de manera individual per a les seves indicacions autoritzades, es fan servir a dosis específiques que presenten els efectes secundaris descrits anteriorment. Tanmateix, quan els tres medicaments es combinen en el tractament conjunt (SPIOMET), s'administren en dosis més baixes eliminant així els efectes secundaris i a la vegada potenciant l'eficàcia global del tractament. A més, a aquestes dosis també s'evita qualsevol mena d'interacció que pugui existir entre els medicaments.

Taula 4. Resum de l'ús terapèutic dels tres medicaments per separat i dels tres medicaments combinats en SPIOMET per al tractament de la SOP (4) (15).

	Objectiu principal	Eficàcia a dosis baixes	Problemes seguretat
Espironolactona 50 mg/dia	Reduir efectes andrògens Activació de la grassa marró (saludable)	+	Cap
Pioglitazona 7,5 mg/dia	Més sensibilitat a la insulina Augment de greix subcutani	+	Cap
Metformina 850 mg/dia	Més sensibilitat a la insulina Menys apetit Activació de la grassa marró (saludable)	+	Cap
SPIOMET	Millor salut metabòlica (menys grassa ectòpica).	+++	Cap

Aquest nou medicament, SPIOMET, és metabòlic en lloc d'hormonal, i té el potencial d'abordar directament l'arrel del problema; el greix ectòpic, i conseqüentment erradicar aquesta alteració. SPIOMET permet tractar els problemes metabòlics com la diabetis tipus 2, la dislipidèmia i el risc cardiovascular, els quals estan relacionats amb l'obesitat central, la resistència a la insulina, els baixos nivells circulants d'adiponectina, les alteracions en el metabolisme lipídic i l'augment del gruix de l'artèria caròtida (4).

A més, SPIOMET també tracta els símptomes clínics de la SOP associats a l'hiperandrogenisme, com l'hirsutisme, les irregularitats menstruals i la infertilitat.

Així doncs, es creu que SPIOMET pot representar una eina efectiva per finalment solucionar i interrompre el cicle de retroalimentació que impulsa la SOP.

4.3 EVIDÈNCIA PILOT PRÈVIA A SPIOMET4HEALTH

Aquest assaig clínic SPIOMET4HEALTH en fase II, no es podria dur a terme si prèviament no hi hagués hagut estudis pilot previs amb resultats eficaços i positius. Aquests han mostrat com els tres medicaments que componen SPIOMET, tot i administrar-se per separat, suposen una major reducció del greix hepato-visceral (sense pèrdua de pes) i una major normalització de la taxa d'ovulació, en comparació amb el tractament estàndard que es dona a les noies amb SOP, el qual és un OC.

Inicialment, es va realitzar un estudi amb flutamida com a bloquejador d'estrògens, en lloc de l'espironolactona mencionada. No obstant això, en estudis posteriors es va substituir aquest fàrmac, ja que en cas d'embaràs, presenta un alt nivell de teratogenicitat, especialment per als fetus masculins, perquè altera significativament els nivells d'andrògens. Per aquest motiu, es va optar per l'ús de l'espironolactona, que és més segura en aquest sentit (36).

Posteriorment, es van dur a terme dos estudis en els quals es va substituir la FLU per SPI. Aquests dos estudis pilots oberts, aleatoritzats i controlats, van investigar l'eficàcia de SPIOMET, administrat en tres comprimits per separat, en comparació amb un anticonceptiu oral (Etinilestradiol 20 µg + levonorgestrel 100 µg). Els estudis van ser registrats com a ISRCTN29234515 i ISRCTN11062950 i es van dur a terme entre l'any 2012 i 2019 a l'Hospital Sant Joan de Déu, en adolescents diagnosticades amb SOP (Criteris NIH) sense obesitat i amb edat a partir de 16 anys (37) (38).

La limitada mostra del primer estudi, amb N = 34 participants, va motivar la realització d'un segon estudi amb un disseny gairebé idèntic. Els investigadors presenten els resultats combinats d'aquests dos estudis (38).

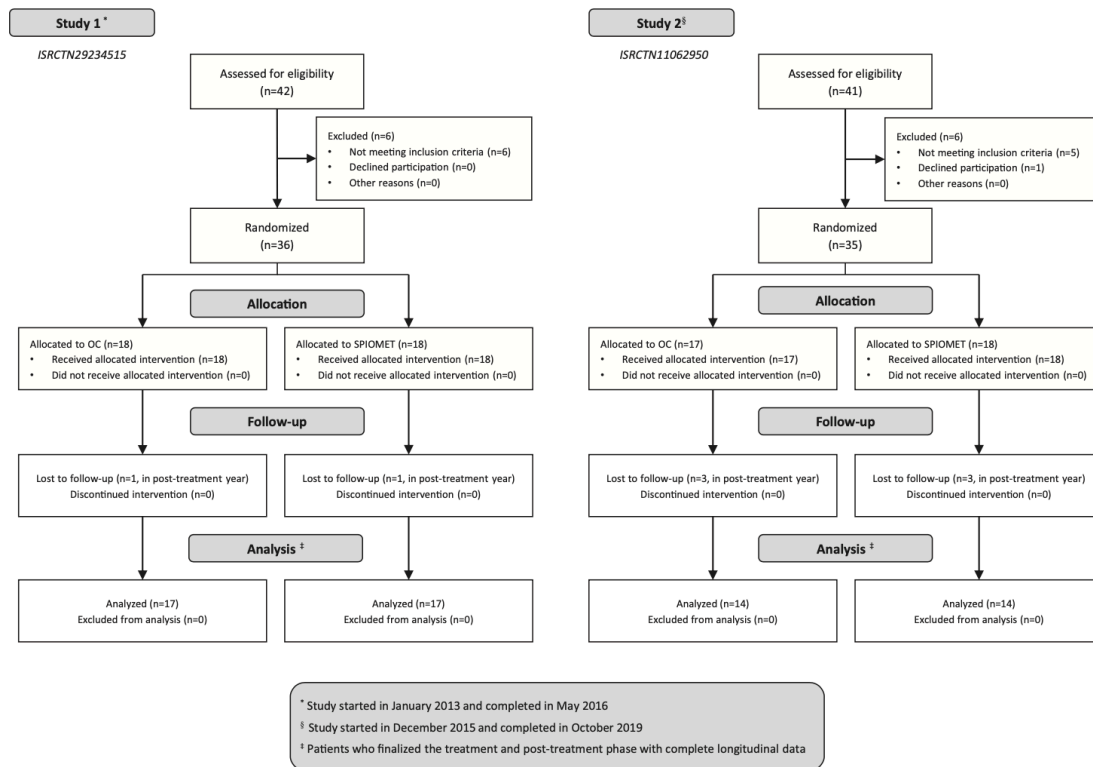


Figura 6. Flow Chart dels estudis ISRCTN29234515 i ISRCTN11062950, realitzats entre l'any 2012 i 2019 a l'Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona (38).

A la **Taula 5** es mostra com el tractament amb “SPIOMET” (administrant els tres fàrmacs per separat) ofereix una millora significativa en la taxa d'ovulació post-tractament, sent 2.9 vegades superior ($p \leq 0,001$) respecte a la del tractament amb OC (38).

Les ovulacions es van avaluar una vegada per setmana durant dos períodes de 12 setmanes, amb un total de 24 setmanes, entre els mesos 3-6 després del tractament i entre els mesos 9-12 després del tractament. En l'anàlisi dels resultats d'ovulació en els dos períodes de temps (1-18 mesos i 21-24 mesos) en cada grup de tractament, es va observar que no hi va haver cap canvi significatiu en el nombre mitjà d'ovulacions en el grup OC (ambdues 0.8 ± 0.1). Per contra, en el grup que rebia SPIOMET, es va registrar un augment significatiu en la taxa d'ovulació post-tractament. Aquesta tendència també es reflecteix en els valors de la mediana d'ovulacions, que van passar de 3 (rang interquartílic 2-3) a 15-18 mesos a 2 (rang interquartílic 2-3) a 21-24 mesos en el grup SPIOMET.

Taula 5. Resultats ovulatoris post-tractament en noies adolescents amb SOP que van ser assignades aleatòriament a rebre un OC o espirolactona a dosis baixes + pioglitazona + metformina (SPIOMET) durant 12 mesos, i van ser seguides posteriorment durant 12 mesos sense tractament (38).

	OC (N=31)			SPIOMET (N=31)		
	15-18 m (12 set.)	21-24 m (12 set.)	Total (24 set.)	15-18 m (12 set.)	21-24 m (12 set.)	Total (24 set.)
Numero mitjà d'ovulacions ± SEM	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	1.6 ± 0.2	2.3 ± 0.2 [#]	2.2 ± 0.3 [#]	4.5 ± 0.3 [#]
Mediana d'ovulacions (IQR)	1(0-1)	1(0-1)	1(1-3)	3(2-3) [#]	2(2-3) [#]	5(3-6) [#]

m: mesos; set: setmanes; SEM: Error Estàndard de la Mitjan; IQR: Rang Interquartílic; OC: Anticonceptius orals

Diferència estadísticament significativa (P < 0,0001) entre els subgrups.

L'increment de les taxes d'ovulació post-tractament observat amb els tres fàrmacs que formen part de SPIOMET, es va associar a una major reducció del greix hepàtic (%) durant el tractament en comparació amb l'ús d'OC. Com es pot observar en la **Figura 7**, SPIOMET mostra una reducció significativa del greix hepàtic durant el tractament, i el més rellevant és que aquests nivells baixos es mantenen durant almenys 1 any després de finalitzar el tractament. En contrast, els OC no redueixen els nivells de greix hepàtic, sinó que tendeixen a incrementar-lo, tot i que aquest efecte és reversible un cop s'interromp el tractament (37) (38).

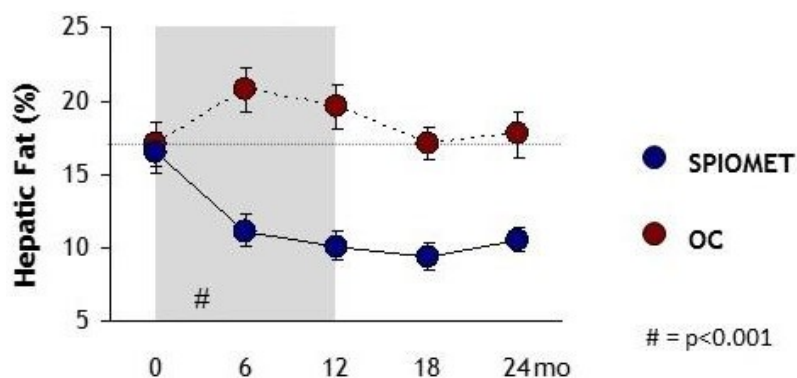


Figura 7. Canvis longitudinals en el % de greix hepàtic (analitzat mitjançant IRM) en adolescents amb SOP, després rebre aleatòriament un tractament amb OC (cercles vermells) o amb SPIOMET (cercles blaus) durant 12 mesos (gris) + els 12 mesos de seguiment post-tractament. Els resultats s'expressen com a mitjana i SEM. Els valors de P fan referència a les diferències entre subgrups (0-24 mesos). Els símbols al llarg de l'eix X (#p < 0.001) fan referència a canvis diferencials entre 0-6 mesos (28) (29).

L'efecte divergent entre els dos tractaments també es reflecteix en l'efecte antiandrogènic.

L'excés d'andrògens provoquen irregularitats menstruals en els ovaris, impedit que els fol·licles progressin i madurin correctament, evitant així l'ovulació. Si observem els nivells de testosterona (**Figura 8**), veiem que el tractament amb OC produeix una normalització més ràpida dels nivells de T en els ovaris en comparació amb SPIOMET, que tarda 6 mesos més fins a assolir el mateix efecte. Però, quan s'interromp la medicació i durant els 12 mesos següents, els nivells de testosterona tractats amb l'OC s'han recuperat ràpidament i fins i tot en nivells més elevats que del punt de partida. D'altra banda, el tractament amb SPIOMET mostra una persistència en la reducció dels nivells d'andrògens post-tractament, indicant que els seus efectes es mantenen. Aquesta diferència en la recuperació podria explicar com els OC només amaguen el problema sense abordar el trastorn de base, mentre que SPIOMET podria corregir el desordre endocrí i metabòlic de SOP des de l'arrel, disminuint la resistència a la insulina i millorant el funcionament ovàric (37).

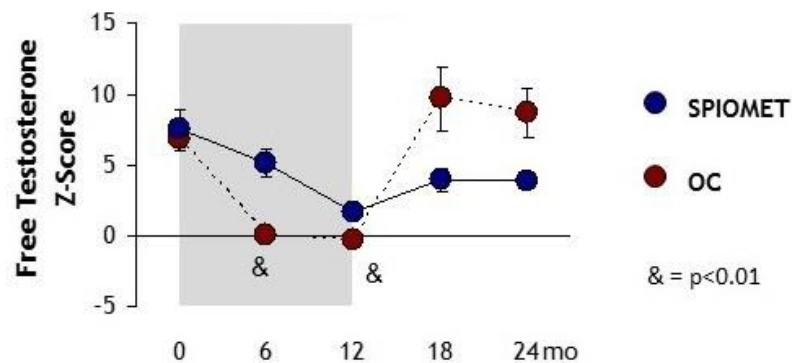


Figura 8. Canvis longitudinals en els nivells d'andrògens circulants (Testosterona lliure) en adolescents amb SOP després rebre aleatòriament un tractament amb OC (cercles vermells) o amb SPIOMET (cercles blaus) durant 12 mesos (gris) + els 12 mesos de seguiment post-tractament. Els resultats s'expressen com a mitjana i SEM. Els valors de P fan referència a les diferències entre subgrups (0-24 mesos). Els símbols al llarg de l'eix X (#p <0.001) fan referència a canvis diferencials entre 0-6 mesos i 12-18 mesos (28).

Així doncs, tant el greix hepàtic com els nivells d'andrògens són factors que estan estretament relacionats amb l'ovulació i a partir d'aquests resultats es pot confirmar el paper de SPIOMET com una alternativa terapèutica definitiva en el tractament de SOP en adolescents o dones en edat fèrtil que no desitgen quedar-se embarassades. A més de millorar els símptomes clínics, aquest tractament també ofereix una intervenció metabòlica destinada a abordar els problemes a llarg termini.

Aquestes dades són la base de l'assaig clínic SPIOMET4HEALTH, que investiga els efectes del tractament combinat amb espironolactona, pioglitazona i metformina en pacients amb síndrome d'ovari poliquístic.

4.4 DESCRIPCIÓ I DESENVOLUPAMENT DE L'ASSAIG CLÍNIC SPIOMET4HEALTH

SPIOMET4HEALTH es va iniciar l'1 d'abril del 2021 a nivell europeu i té previst acabar el 31 de març de 2026 (18). Va ser aprovat a Espanya pel Comitè d'Ètica de la Investigació amb Medicaments (CEIM) de la Fundació Sant Joan de Déu en data 01/12/22 i autoritzat per la AEMPS el dia 31/03/22.

L'objectiu principal de l'estudi és avaluar l'eficàcia d'aquest fàrmac SPIOMET en la normalització de les taxes d'ovulació en adolescents i dones joves amb SOP. Els objectius secundaris inclouen avaluar l'eficàcia de l'SPIOMET en la regulació de l'estat metabòlic, descriure el perfil de seguretat del fàrmac i avaluar l'adherència al tractament. A més, es valora la qualitat de vida de les participants.

Es tracta d'un assaig clínic en fase II, multicèntric, aleatoritzat, doble cec i controlat amb placebo. Està coordinat per un equip d'investigadors de l'Institut de Recerca Sant Joan de Déu, amb la col·laboració de 7 hospitals europeus (d'Espanya, Àustria, Noruega, Dinamarca, Itàlia i Turquia) per dur a terme el reclutament de les pacients, estimant-se un total d'aproximadament 364 pacients (4). Entre aquests centres hi ha la Fundació Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IDIBGI), juntament amb l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, que han possibilitat la realització d'aquest treball de final de grau.

L'assaig inclou la participació d'adolescents i dones adultes joves, amb edats compreses entre els 12 i 23.9 anys, diagnosticades amb SOP. Es creu que aquesta és l'edat suficientment primerenca perquè els medicaments poguessin fer efecte i així no només prevenir la infertilitat i altres trastorns associats, sinó també per ajudar-les a portar una vida saludable i no estigmatitzada (4).

És important destacar que la participació en qualsevol assaig clínic és totalment voluntària i que els participants tenen dret a retirar-se o canvia la seva decisió en qualsevol moment, sense que això tingui cap repercussió en la seva atenció mèdica i sense necessitat de donar explicacions.

Aquest assaig té una durada total de 18 mesos; 12 mesos corresponen al període de tractament i 6 mesos són de seguiment sense administració del tractament assignat. Així doncs, cada pacient ha de visitar el centre 8 vegades al llarg de l'estudi; 1 mes abans de l'inici de l'estudi (visita selecció – VS), al començament de l'estudi (visita basal – VB) i cada 3 mesos a

partir d'aleshores fins a completar l'assaig als mesos 3 (V3M), 6 (V6M), 9 (V9M), 12 (V12M), 15 (V15M) i 18 (V18M) (4).

Durant la primera visita, la pacient és sotmesa a una visita de selecció per determinar si compleix amb tots els criteris d'inclusió i cap dels criteris d'exclusió (veure **Annex 2**) per a poder participar en l'estudi. En cas afirmatiu, se li demana que signi el formulari de consentiment informat, que autoritza tant l'inici de la intervenció mèdica específica com la realització de totes les proves pertinents. En el cas que les pacients siguin menors de 18 anys, és necessari el consentiment dels pares o tutors legals, així com l'assentiment de la menor. A partir d'aquí se li assigna aleatòriament a un dels grups de tractament i es continua amb les visites d'estudi.

Encara que les visites poden variar, totes inclouen un examen mèdic que mesura el pes, l'altura, l'índex de massa corporal (IMC), la pressió arterial, una escala d'hirsutisme i el registre del cicle menstrual (39). A més, s'estudia l'ovulació mitjançant una mostra de saliva, la qual es recull setmanalment durant tres períodes de dotze setmanes cadascun (del mes 0 al 3, del 9 al 12 i del 12 al 15). Les pacients han de conservar les mostres a la nevera i portar-les a la següent visita, on s'envien per a la determinació de la progesterona, la qual indica la presència o absència d'ovulació.

Adicionalment, es duen a terme anàlisis per a controlar els paràmetres bioquímics, garantint l'absència de problemes hepàtics i/o hormonals que puguin afectar a la seguretat del tractament com ara els nivells de potassi i de vitamina B12. En els mesos 0, 12 i 18, es fa una prova de tolerància a la glucosa per avaluar la resistència a la insulina de la pacient, així com una ecografia de la caròtida per a determinar el risc cardiovascular.

Durant les visites, també s'efectua una densitometria òssia per avaluar la distribució de greix corporal i el contingut de calci dels ossos, així com una ressonància magnètica per examinar la distribució de greix visceral, subcutani i intrahepàtic. Finalment, es realitzen sessions centrades en l'estil i qualitat de vida a partir d'un quadern creat per dietistes i especialistes, a més de mesurar l'adherència al tractament.

Totes les variables de l'estudi, juntament amb les proves corresponents, es resumeixen en el quadre presentat a l'**Annex 3**.

La distribució dels tractaments es realitza per atzar mitjançant un sistema informàtic, i aquelles pacients considerades candidates tenen una probabilitat d'1 entre 4 de rebre un dels següents tractaments:

- **Grup 1:** les pacients reben un comprimit amb un **placebo**.
- **Grup 2:** les pacients reben un comprimit que conté només **1 medicament**; pioglitazona (PIO 7,5mg).
- **Grup 3:** les pacients reben un comprimit que conté **2 medicaments**; pioglitazona (7,5mg) + espironolactona (50mg), (SPIO).
- **Grup 4:** les pacients reben un comprimit que conté els **3 medicaments**; pioglitazona (7,5mg) + espironolactona (50mg) + metformina (850 mg), (SPIOMET).

La divisió d'aquests quatre grup, són requeriments de l'Agència Europea del Medicament, per comprovar que SPIOMET vs placebo és efectiu, però que a més a més també funciona vs els altres medicaments potencials (4).

Tots els comprimits tenen una aparença similar per garantir la neutralitat dels resultats de l'estudi. Malgrat això, en cas d'emergència, el metge i l'equip d'investigació poden identificar ràpidament quin tractament rep la pacient.

El tractament s'administra una vegada al dia, durant el sopar, i es manté durant 12 mesos. Durant aquest període de tractament, cada pacient rep orientació sobre com millorar la nutrició i adoptar un estil de vida més saludable, factors clau en el maneig de la síndrome (4) (39).

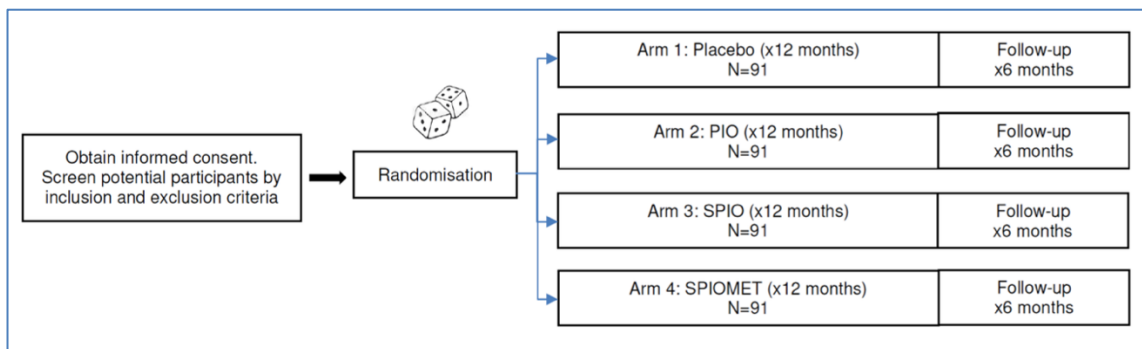


Figura 9. Diagrama de flux del disseny de l'assaig clínic. Extret del protocol clínic de SPIOMET4HEALTH.

En cas que durant l'assaig es detecti algun efecte advers rellevant, es pot suspendre la presa de la medicació durant un màxim de 30 dies per avaluar la seva significació. Si es comprova que no hi ha cap problema important, es pot reprendre l'estudi, sempre que no hagin transcorregut més de 30 dies sense tractament.

Pel que fa als participants de l'estudi, aquests no poden participar en cap altre assaig clínic i hi ha de seguir certes restriccions sobre la medicació concomitant durant el procés. Aquestes inclouen: evitar els anticonceptius orals durant els tres mesos previs i durant tot l'estudi (18

mesos), així com els agents de contrast iodats i medicaments que puguin causar hiperpotassèmia o acidosis metabòlica, com els antiinflamatoris no esteroïdals (AINES), incloent-hi els inhibidors selectius de la ciclooxygenasa II, inhibidors de l'enzim convertidor d'angiotensina, antagonistes dels receptors d'angiotensina II i diürètics (4).

L'anàlisi de l'estudi seguirà un enfocament jeràrquic, on es compararan els següents grups en un ordre específic;

1. **Placebo vs SPIOMET**
2. **Placebo vs SPIO**
3. **Placebo vs PIO**
4. **PIO vs SPIOMET**
5. **SPIO vs SPIOMET**

Només si la primera comparació entre Placebo i SPIOMET demostra un resultat estadísticament significatiu ($p < 0,05$), es considerarà la següent comparació, i així successivament (4).

És important destacar, que no es compara SPIOMET amb altres medicaments per al tractament de la SOP, ja que aquests no tenen indicació aprovada per a aquesta condició, mentre que SPIOMET sí que està destinat específicament al tractament de la síndrome.

En conseqüència, amb aquest estudi es pretén confirmar si el comprimit que conté els 3 medicaments (SPIOMET) és el més eficaç per tractar la malaltia, no només per alleujar els signes externs com les menstruacions irregulars, l'augment del pèl corporal, l'acne, etc., sinó també per evitar les conseqüències a llarg termini, especialment la infertilitat.

4.5 RESULTATS DESCRIPTIUS PRELIMINARS

Fins ara s'han completat les fases de desenvolupament del fàrmac SPIOMET, centrada principalment en la seva seguretat. Com s'ha esmentat, investigacions prèvies ja han validat la seva seguretat i absència d'efectes secundaris coneguts. Amb el fàrmac ara en fase II d'estudi, s'està provant el medicament en un grup més ampli de pacients i de diverses procedències.

S'ha de tenir en compte que aquest assaig està en curs, per la qual cosa encara no es disposa d'uns resultats finals significatius per ser publicats. Com a treball de camp he tingut l'oportunitat d'assistir com a observadora a diverses visites de reclutament i seguiment de

l'assaig SPIOMET4HEALTH a l'Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, que m'ha permès fer una anàlisi descriptiva de les dades recollides en aquest centre des de l'inici de l'assaig fins a data de 13/05/24.

A Espanya hi ha dos centres que intervenen en l'estudi; l'Hospital Sant Joan de Déu i l'HU de Girona Dr. Josep Trueta que és el centre on jo he assistit i en el que es va iniciar l'assaig el 15/06/22 (40). El nombre de pacients previstes a Girona era de 46 pacients, però el reclutament d'aquestes, almenys en el centre de Girona, està resultant ser més difícil del que s'esperava. De fet, fins a la data de recollida d'informació esmentada, hi havia 23 pacients actives.

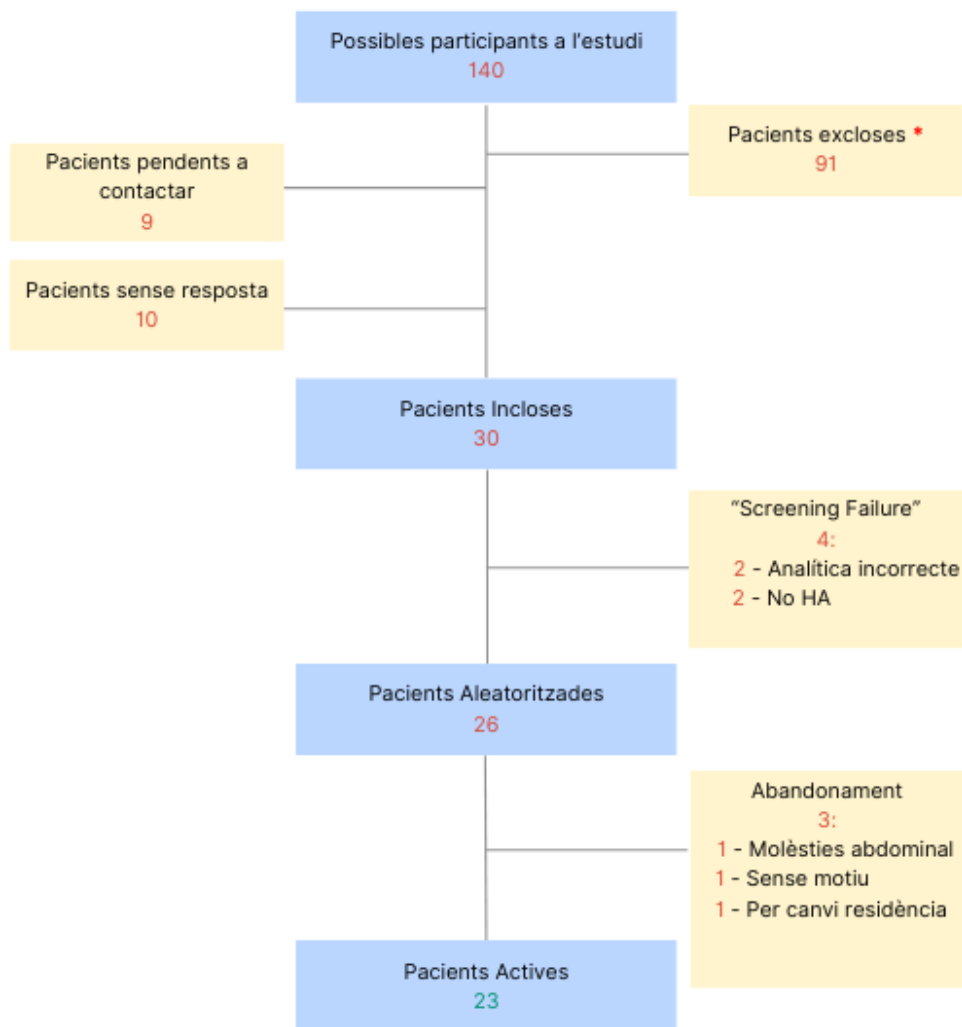


Figura 10. Flow Chart de les participacions al centre IDIBGI i HU Dr. Josep Trueta de Girona fins a data del 13/05/24.

* MOTIUS D'EXCLUSIÓ

Taula 6. Motius d'exclusió de les pacients excloses de l'estudi.

Per edat	24
Sense resposta o NO interessada (sense més motiu)/no es presenta	23
Por a empitjorar amb l'estudi/medicament	7
BMI > 35 (+1 cas prenent Enalapril)	2
"Timing", marxa a estudiar fora	2
Es vol quedar embarassada	1
Menys de 2 anys de menarquia	3
Analítica no surt bé	5
> 8 regles any. Per tan regles regulars	24
TOTAL	91

El procés de reclutament havia de finalitzar el 15/04/24, però al tenir poques pacients s'ha allargat fins al 15/07/24, per tal de poder arribar a la N (mida mostra) prevista.

El motiu d'aquesta baixa inclusió de pacients pot ser degut al gran desconeixement per part de la població general sobre aquesta síndrome perquè molts dels símptomes associats es poden confondre amb característiques pròpies de l'adolescència. A més, tot i que s'ha fet molta difusió de l'assaig potser no ha acabat d'arribar ni a tots els professionals implicats ni a la població.

De les 26 pacients incloses en el centre de Girona fins a data de 13/05/24, tres han abandonat l'estudi, però només una d'elles per molèsties que es podrien relacionar amb la medicació. Com que l'estudi encara està en curs, és molt complicat treure unes conclusions significatives a partir de les dades de les quals es disposa i més, tenint en compte que és un estudi doble cec i que, per tant, no se sap quin medicament pren cada pacient. Així doncs, s'ha fet una descripció de les pacients actives (**Taula 7**) i de la visita de l'assaig en la que es troben (**Taula 8**) en data de 13/05/24.

Taula 7. Descriptiva població de l'assaig a Girona fins a data de 13/05/24.

Descriptius població (N= 23)	Mitjana ± Desviació estàndard
Edat (anys)	18,7 ± 3,22
Ètnia (% caucàsiques)	91,3

Taula 8. Nombre de pacients actives en les diferents visites de l'assaig de Girona a data 13/05/24.

Nombre de pacients actives en cada visita (N=23)							
VS	VB	V3M	V6M	V9M	V12M	V15M	V18M
1	6	4	0	6	2	1	3

VS: visita selecció, VB: visita basal, V3M: visita 3 mesos, V6M: visita 6 mesos, V9M: visita 9 mesos, V12M; visita 12 mesos, V15; visita 15 mesos, V18M: visita 18 mesos.

Pel que fa a les variables d'estudi, la variable principal - nombre d'ovulacions durant i després del tractament - no s'ha pogut obtenir, ja que encara no es disposa dels resultats de les mostres de saliva on es valora la progesterona. De les variables secundàries, només s'han pogut obtenir dades sobre la variació de l'IMC, la variació de l'hirsutisme (segons l'escala Ferriman-Gallwey) (**Taula 9**) i l'índex de resistència a la insulina a partir de la fórmula HOMA-IR (model homeostàtic per avaluar la resistència a la insulina). Tot i això, aquestes dades no permeten fer cap anàlisi conclouent, ja que el nombre de pacients que han completat totes les visites de l'estudi és molt baix.

Pel que fa als nivells d'andrògens, no n'han pogut obtenir dades perquè s'analitzen en laboratoris externs als quals encara no es pot accedir.

Taula 9. Variables d'estudi de les pacients de Girona fins a data de 13/05/24, amb la mitjana (\bar{x}) i la desviació estàndard (SD) corresponent.

Variables	VB	V3M	V6M	V9M	V12M	V15M	V18M
	(N=22)	(N=16)	(N=12)	(N=12)	(N=6)	(N=4)	(N=3)
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
IMC (kg/m²)	27,09 ± 5,06	26,75 ± 5,46	26,10 ± 5,77	26,69 ± 5,41	27,33 ± 5,15	26,10 ± 4,94	26,25 ± 5,31
Puntuació Hirsutisme	10,59 ±	10,56 ±	10,75 ±	10,42 ±	10,33 ±	9,33 ±	12,67 ±
	4,09	4,15	5,50	4,54	3,56	4,93	7,37

L'índex de resistència a la insulina es valora només en la visita basal (VB), la visita als 12 mesos (V12Mesos) i la visita als 18 mesos (V18Mesos), mitjançant la prova de tolerància a la glucosa (**Annex 3**). Tenint en compte que només tres pacients han completat l'estudi i que sis pacients han fet o estan fent la visita dels 12 mesos, és molt complicat comparar aquesta variable. Tot i això, a la **Taula 10** es poden veure les dades d'aquestes sis pacients, on es pot observar una lleugera disminució de la resistència a la insulina en algunes d'elles.

Taula 10. Resistència a la insulina obtinguda amb les analítiques a partir de la fórmula HOMA-IR, de les pacients de Girona fins a data del 13/05/24. També s'inclou la mitjana (\bar{x}) i la desviació estàndard (SD).

Pacients	Resistència a la insulina; VB	Resistència a la insulina; V12M	Resistència a la insulina; V18M
1	1,481	8,57	No es té el valor.
2	32,14	23,00	15,73
3	7,42	5,18	3,86
4	7,62	6,50	-
5	10,54	16,26	-
6	10,03	10,30	-
\bar{x}	11,54	11,63	9,80
SD	10,59	6,78	8,39

Mitjançant uns qüestionaris (**Annex 4**) que es realitzen a totes les visites per tal d'estudiar els possibles trastorns alimentaris, s'ha detectat algun possible indicatiu de trastorn, tot i que fins ara no s'ha considerat necessari derivar a la pacient i aquests casos queden pendents de valoració en futures visites.

De les 23 pacients participants en l'assaig fins a la data de 13/05/24, només s'ha notificat algun efecte advers lleu en tres d'elles. En un cas, s'ha observat una pèrdua de cabells capil·lars en finalitzar el tractament, mentre que en els altres dos casos s'han registrat regles prolongades d'entre 14 i 18 dies.

5. DISCUSSIÓ

Tot i que la SOP és el trastorn endocrí-metabòlic més freqüent entre dones en edat reproductiva, encara no es disposa d'un tractament específic aprovat. Sovint, els anticonceptius orals es prescriuen com a tractament estàndard, però aquestes no aborden directament la causa subjacent de la síndrome. Per aquest motiu, s'han estudiat diversos medicaments que actuen sobre els desequilibris metabòlics que contribueixen a la malaltia. Aquests fàrmacs (espironolactona, pioglitazona i metformina) es dirigeixen a reduir l'excés de greix hepato-visceral, considerat la causa principal de la malaltia.

A partir de la revisió bibliogràfica de la farmacologia dels tractaments dirigits als desordres metabòlics, considero que ens trobem davant d'una opció terapèutica molt prometedora per abordar l'arrel de la síndrome. Aquests fàrmacs actuen a nivell metabòlic evitant problemes futurs com la infertilitat i reduint els símptomes propis de la SOP.

Tot això ha conduït a investigacions com l'assaig clínic en fase II SPIOMET4HEALTH, que implica l'ús d'aquests fàrmacs en un sol comprimit (SPIOMET) amb l'objectiu de reduir el greix ectòpic, revertir el fenotip de la SOP i restaurar l'ovulació espontània.

He tingut l'oportunitat d'assistir com a observadora a diverses visites de reclutament i seguiment a l'HU de Girona Dr. Josep Trueta (un dels set hospitals europeus participants en l'estudi), de les que se m'ha permès fer una anàlisi descriptiva de dades preliminars de les pacients incloses fins al 13 de maig de 2024.

A partir d'aquestes dades obtingudes, es pot observar que entre les 23 pacients actives actualment, només en tres d'elles es poden mencionar alguns efectes adversos, un dels quals no sembla estar relacionat amb la medicació de l'estudi (caiguda dels cabells capil·lars). Pel que fa a les menstruacions prolongades considero que aquest fenomen podria ser normal com a part de l'ajustament del cos al nou tractament, el qual té com a objectiu provocar una ovulació més regular. Per tant, poden aparèixer desajustaments inicials, però aquests haurien de desaparèixer a mesura que avanci el tractament. En general, tot i que les dades no són prou significatives, sembla que es tracta d'un tractament segur tal com s'esperava d'estudis previs, ja que els efectes adversos són mínims.

L'IMC és un paràmetre analitzat en totes les visites de l'estudi i és crucial avaluar-lo, perquè considerant la causa principal de la SOP, aquest hauria de disminuir o almenys no augmentar durant el tractament amb SPIOMET. A partir de les dades disponibles, i tenint en compte que només tres pacients han finalitzat l'estudi a la regió de Girona, en comparar la mitjana dels valors de l'IMC a la visita basal i el de l'última visita de cada pacient, de moment no es pot treure cap conclusió.

En les pacients més avançades en l'estudi s'ha observat alguna millora en l'hirsutisme i en la regularitat menstrual, però aquests resultats no es poden afirmar de manera definitiva, ja que al tractar-se d'un estudi doble cec no es pot determinar si aquestes millores són atribuïbles a la medicació o no. A més, si es mira de forma general (**Taula 9**) no es pot observar cap benefici clar associat amb la medicació corresponent, pel fet que la majoria de les pacients encara es

troben en les primeres etapes del procés.

L'índex de resistència a la insulina és fonamental en aquest estudi, ja que les pacients amb SOP tendeixen a presentar un índex elevat. Així doncs, si prenen la medicació, s'espera que aquest índex disminueixi. Tot i que la **Taula 10** es pot observar una lleugera disminució de la mitjana d'aquesta variable a la V18M, la mida de la mostra és massa petita, de manera que els resultats no són significatius i, per tant encara no es pot extreure una conclusió rellevant.

Segons els resultats descrits anteriorment, no s'ha detectat cap trastorn alimentari greu associat. Tot i això, les sessions sobre l'estil de vida que es realitzen en cada visita són molt importants, especialment per a les noies joves que participen en aquest estudi, ja que sovint és difícil mantenir una rutina saludable a la seva edat. Moltes vegades no som conscients de la influència que tenen els hàbits de vida en la salut i el benestar general. De fet, algunes d'aquestes noies mostren indicis de patir trastorns alimentaris, probablement associats amb la fisiopatologia de la SOP. Per aquest motiu, aquestes sessions són crucials per educar i motivar les pacients a adoptar i mantenir hàbits saludables. Això contribueix significativament a la millora del seu estat de salut i a la gestió de la SOP d'una manera no farmacològica.

6. CONCLUSIÓ

Després de revisar la bibliografia disponible i l'estat actual de la recerca, tot i que cal esperar als resultats de l'assaig clínic, que en cas de ser positius podrien ser el punt de partida per a futurs estudis de fase III, considero que els beneficis del tractament centrats a tractar la causa de la síndrome semblen ser prometedors. A llarg termini, aquest enfocament podria obrir la porta a un futur on es disposi de medicaments efectius indicats per al tractament integral de la SOP, abordant tant els símptomes com els desordres metabòlics associats. Aquest aspecte és un dels reptes mèdics més significatius, ja que suposaria una notícia esperançadora per a les dones afectades, oferint-les una nova perspectiva de millora en la seva qualitat de vida i benestar actual, a més d'un futur prometedor amb la possibilitat d'eliminar la infertilitat i els problemes associats amb la síndrome.

No obstant això, cal continuar estudiant els resultats de la investigació i mantenir una actitud prudent fins que es disposi de dades clares i concloents que confirmen l'eficàcia d'aquests tractaments.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Gamez MJ. Objetivos y metas de desarrollo sostenible (ODS) [Internet]. United Nations Sustainable Development. [citad 23 maig 2024]. Disponible a: <https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/objetivos-de-desarrollo-sostenible/>
2. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome – 2023. *Reprod Endocrinol*. 29 setembre 2023;(69):59-79.
3. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome†. *Fertil Steril*. 1 octubre 2023;120(4):767-93.
4. Garcia-Beltran C, Malpique R, Andersen MS, Bas F, Bassols J, Darendeliler F, et al. SPIOMET4HEALTH—efficacy, tolerability and safety of lifestyle intervention plus a fixed dose combination of spironolactone, pioglitazone and metformin (SPIOMET) for adolescent girls and young women with polycystic ovary syndrome: study protocol for a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, four-arm, parallel-group, phase II clinical trial. *Trials*. 15 setembre 2023;24:589.
5. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *J Endocr Soc*. 14 juny 2019;3(8):1545-73.
6. Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics*. 15 març 2023;13(6):1113.
7. Zegher F de, Lopez-Bermejo A, Ibáñez L. Adipose tissue expandability and the early origins of PCOS. *Trends Endocrinol Metab*. 1 novembre 2009;20(9):418-23.
8. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):371-95.
9. de Zegher F, López-Bermejo A, Ibáñez L. Central Obesity, Faster Maturation, and «PCOS» in Girls. *Trends Endocrinol Metab TEM*. desembre 2018;29(12):815-8.
10. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. gener 2012;97(1):28-38.e25.
11. Chillarón JJ. Hirsutismo: diagnóstico y tratamiento. *FMC - Form Médica Contin En Aten Primaria*. 1 gener 2020;27(1):11-3.
12. The Center for Young Women's Health. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) – Center for

Young Women's Health [Internet]. The Center for Young Women's Health. 2022 [citat 10 maig 2024]. Disponible a: <https://youngwomenshealth.org/parents/pcos-parent/>

13. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. juliol 2016;106(1):6-15.

14. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*. 18 desembre 2013;6:1-13.

15. Ibáñez L, Malpique R, de Zegher F, López-Bermejo A, Bassols J, Dieris B. SPIOMET4HEALTH [Internet]. [spiomet4health](http://spiomet4health.eu). [citat 9 maig 2024]. Disponible a: <https://spiomet4health.eu/what-is-pcos/>

16. AEMPS. CIMA. [citat 10 maig 2024]. :: CIMA :: Centro de información de medicamentos. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

17. Kulkarni VS, Alagarsamy V, Solomon VR, Jose PA, Murugesan S. Drug Repurposing: An Effective Tool in Modern Drug Discovery. *Russ J Bioorganic Chem*. 2023;49(2):157-66.

18. Comisión Europea C. CORDIS | European Commission. 2024 [citat 10 maig 2024]. PCOS IN ADOLESCENT GIRLS AND YOUNG WOMEN: TOWARD A TREATMENT GUIDED BY PATHOPHYSIOLOGY | SPIOMET4HEALTH Project | Fact Sheet | H2020. Disponible a: <https://cordis.europa.eu/project/id/899671/es>

19. Teruel Ginés R, Leyva Montero M de los Á, Tamayo Calle AV, Minda Valverde IJ, Morales Freire KF. UTILIDADES DE LA ESPIRONOLACTONA COMO FÁRMACO ANTIANDROGÉNICO. *Cienc Al Serv Salud Nutr*. 2024;14(2):133-42.

20. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2020 [citat 21 maig 2024]. Espironolactona y riesgo de hiperpotasemia. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/seguridad-1/2011/ni-muh_22-2011/

21. AEMPS. :: CIMA :: FICHA TECNICA ESPIRONOLACTONA 100 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA [Internet]. [citat 22 maig 2024]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/54900/FT_54900.html#4.1

22. Somani N, Turvy D. Hirsutism: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol*. juliol 2014;15(3):247-66.

23. Zeng H, Zhang Y, Huang S, Wu J, Ren W, Zhou L, et al. Metformin combined with spironolactone vs. metformin alone in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Front Endocrinol*. 10 agost 2023;14:1223768.

24. W.RICART EJ. Glitazonas. Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición HospitalUniversitari de Girona Dr Josep Trueta Girona España [Internet]. [citat 22 maig 2024]; Disponible a: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-pdf->

S1575092208762612

25. Supriya S, Sangram D, Manisha P. Recent Trends in Thiazolidinedione (TZDs) as Antidiabetic agents - A Review. 2023;8(6).
26. AEMPS. :: CIMA :: FICHA TECNICA PIOGLITAZONA CINFA 15 MG COMPRIMIDOS EFG [Internet]. [citad 10 maig 2024]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/76481/FT_76481.html
27. Ahmadian M, Suh JM, Hah N, Liddle C, Atkins AR, Downes M, et al. PPAR γ signaling and metabolism: the good, the bad and the future. *Nat Med.* maig 2013;19(5):557-66.
28. Choi JH, Banks AS, Estall JL, Kajimura S, Boström P, Laznik D, et al. Anti-diabetic drugs inhibit obesity-linked phosphorylation of PPAR γ by Cdk5. *Nature.* 22 juliol 2010;466(7305):451-6.
29. Xu Y, Wu Y, Huang Q. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS:a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* octubre 2017;296(4):661-77.
30. Pernicova I, Korbonits M. Metformin--mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol.* març 2014;10(3):143-56.
31. Zhang Y, Zhou F, Guan J, Zhou L, Chen B. Action Mechanism of Metformin and Its Application in Hematological Malignancy Treatments: A Review. *Biomolecules.* febrer 2023;13(2):250.
32. Barroso E, Montori-Grau M, Wahli W, Palomer X, Vázquez-Carrera M. Striking a gut--liver balance for the antidiabetic effects of metformin. *Trends Pharmacol Sci.* 1 juliol 2023;44(7):457-73.
33. Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona IBUB). Universitat de Barcelona., CIBER de diabetes y enfermedades metabólicas asociadas (CIBERDEM)., Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD), Manuel Vázquez Carrera. Nuevos mecanismos en los efectos anti-diabéticos de la metformina [Internet]. *Revista Diabetes; Sociedad Española de Diabetes.* 2023 [citad 22 maig 2024]. Disponible a: <https://www.revistadiabetes.org/?p=104157>
34. AEMPS. :: CIMA :: FICHA TECNICA METFORMINA STADA 850 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG [Internet]. [citad 10 maig 2024]. Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/69709/FichaTecnica_69709.html#5.2
35. Rafael Silva V. Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. *Rev Médica Clínica Las Condes.* 1 maig 2010;21(3):387-96.
36. Ibáñez L, Díaz M, Sebastiani G, Marcos MV, López-Bermejo A, de Zegher F. Oral contraception vs insulin sensitization for 18 months in nonobese adolescents with androgen excess: posttreatment differences in C-reactive protein, intima-media thickness, visceral

adiposity, insulin sensitivity, and menstrual regularity. *J Clin Endocrinol Metab.* maig 2013;98(5):E902-907.

37. Ibáñez L, Del Río L, Díaz M, Sebastiani G, Pozo ÓJ, López-Bermejo A, et al. Normalizing Ovulation Rate by Preferential Reduction of Hepato-Visceral Fat in Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med.* octubre 2017;61(4):446-53.

38. Ibáñez L, Díaz M, García-Beltrán C, Malpique R, Garde E, López-Bermejo A, et al. Toward a Treatment Normalizing Ovulation Rate in Adolescent Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *J Endocr Soc.* 14 març 2020;4(5):bvaa032.

39. CAT_SPIOMET4HEALTH_Spain_ICF for Adult Participants and Parents_v4.0_15Nov22_CAT.pdf.

40. AEMPS. AEMPS REEC. [citad 14 maig 2024]. REEC - Registro Español de Estudios Clínicos. Disponible a: <https://reec.aemps.es/reec/public/detail.html>

41. Sarah Beglin CGF. Eating Disorder examination questionnaire (EDE-Q 6.0) [Internet]. 2008. Disponible a: https://www.corc.uk.net/media/1273/ede-q_questionnaire.pdf

ANNEXES

ANNEX 1.

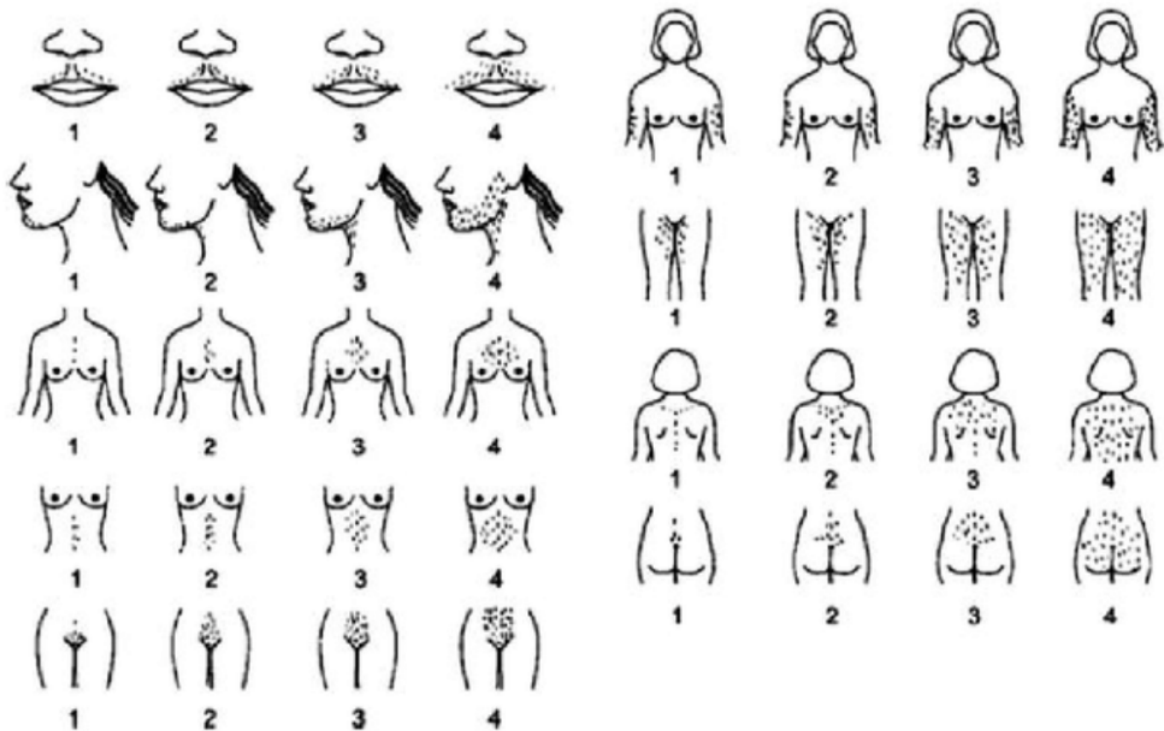


Figura A 1. Escala de Ferriman-Gallwey per avaluar l'hirsutisme (11).

ANNEX 2.

Criteria d'inclusió i exclusió per a la participació a l'estudi SPIOMET4HEALT, extrets del full d'informació al pacient.

Criteria d'inclusió

I1. És major de 12 anys i menor de 23.9 anys a l'inici?	SÍ / NO
I2 (E11). Té 2 anys o més d'edat ginecològica?	SÍ / NO
I3. Té hirsutisme clínic (Ferriman-Gallwey ≥ 4 i/o acne inflamatori (escala Leeds) que no respon als medicaments?	SÍ / NO
I4. Té excés d'andrògens bioquímics ¹	SÍ / NO
I5. Té irregularitat menstrual (8 o menys menstruacions a l'any ²)?	SÍ / NO

¹testosterona total augmentada per sobre de 45ng/dL i/o FAI major de 3,5, en la fase fol·licular del cicle (dies 3-7) o després de 2 mesos d'amenorrea.

²mitjana intermenstrual de 45 dies o més

Figura A 2. Criteria d'inclusió per a la participació de l'assaig clínic SPIOMET4HEALTH.

Críteris d'exclusió

E1. Té obesitat classe II o mòrbida (IMC \geq 35kg/m ²)	SÍ / NO
E2. Té baix pes (IMC < 18,5 kg/m ²) o trastorns alimentaris (anorèxia nerviosa)	SÍ / NO
E3. Té anèmia o trastorn hemorràgic?	SÍ / NO
E4. Té disfunció de la tiroides, el fetge, o el ronyó?	SÍ / NO
E5. Ha tingut pubertat precoç ³ ?	SÍ / NO
E6. Té la síndrome de Cushing (hipercortisolisme)?	SÍ / NO
E7. Té hiperplàsia adrenal d'aparició tardana? ⁴	SÍ / NO
E8. Té hiperprolactinèmia?	SÍ / NO
E9. És intolerant a la glucosa o té diabetis mellitus?	SÍ / NO
E10. En els tres mesos previs, ha utilitzat medicaments que afecten la funció gonadal o adrenal, o el metabolisme dels carbohidrats/lípids (INCLOENT anticonceptius orals)?	SÍ / NO
E12/13. Test d'embaràs positiu o risc d'embaràs?	SÍ / NO
Ha patit... ?	SÍ / NO
- E14. Insuficiència cardíaca o història d'insuficiència cardíaca?	
- E15. Hipersensibilitat als fàrmacs d'estudi o als seus excipients	
- E16. Malaltia d'Addison	
- E17. Acidosi metabòlica aguda	
- E18. Pre-coma diabètic	
- E19. Condicions agudes amb potencial per alterar la funció renal, com ara deshidratació, infecció severa, xoc	

³Desenvolupament dels pits abans dels 8 anys i/o menarquia precoç, abans dels 10 anys

⁴A causa de la deficiència de 21-hidroxilasa (nivells de 17-hidroxiprogesterona > 200 ng/dL en la fase fol·licular del cicle o després de 2 mesos d'amenorrea)

Ha patit... ?	SÍ / NO
- E20. Trastorns que poden provocar hipòxia tissular, com ara insuficiència cardíaca descompensada, insuficiència respiratòria, infart de miocardi, xoc	
- E21. Intoxicació alcohòlica aguda	
- E22. Hipercalemia (hiperpotassèmia)	
- E25. Càncer de bufeta actual o previ	
- E26. Hematúria macroscòpica no investigada	
E23. Fa ús d'eplerenona o altres diürètics "estalviadors" de potassi	SÍ/NO
E24. Fa ús concomitant d'altres diürètics "conservadors" de potassi i suplementes de potassi	SÍ/NO

Figura A 3. Críteris d'exclusió de l'assaig clínic SPIOMETH4HEALTH

ANNEX 3.

Procediment i visites de l'estudi.

Procediments	Mesos de l'estudi (+/- 2 setmanes)									
	Selecció	Tractament								
	-1	0	3	6	9	12	15	18		
Historial mèdic	X									
Idoneïtat, aleatorització	X									
Consentiment informat	X									
Prova d'embaràs	X	X	X	X	X	X				
Mostra de saliva (avaluació de l'ovulació)		X	X		X	X			X	
Assessorament sobre l'estil de vida		X	X	X	X	X				
Pes i altura		X	X	X	X	X			X	X
Mostres de sang	X	X	X*	X	X*	X			X*	X
Prova de tolerància a la glucosa		X				X				X
Ressonància magnètica (RM)		X				X				X
Ecografia de l'artèria caròtida		X				X				X
Absorciometria dual de rajos X (DXA)		X				X				X
Qüestionaris		X			X					X
Revisió de la medicació concomitant	X	X	X	X	X	X			X	X
Avaluació dels esdeveniments adversos		X	X	X	X	X			X	X

Figura A 4. SPIOMET4HEALTH Consentiment informat en espanyol per a participants adultes i pares, mares i tutors de participants adolescents, v4.0, 15 de novembre de 2022.

* Les mostres de sang en la visita dels mesos 3, 9 i 15 s'obtidran només quan sigui necessari, és a dir, en cas d'hiperglucèmia clínicament rellevant observada en qualsevol moment. Per als pacients amb un estat glucèmic normal, no es requereixen aquestes anàlisis addicionals.

ANNEX 4.

Qüestionaris per tal de detectar un possible indicati de trastorn alimentari.

Qüestionaris SCOFF(Morgan et al.1999; Kutz et al.2019) i BEDS-7

	sí	no
¿Te provocas el vómito porque sientes que tu estómago está demasiado lleno?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Te preocupa haber perdido el control sobre lo que comes?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Has perdido más de 6 kg en los últimos tres meses?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Te ves gorda a pesar de que los demás te dicen que estás demasiado delgada?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
¿Dirías que la comida controla tu vida?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

BEDS-7:

	sí	no
Durante los últimos tres meses, ¿has vivido algún episodio en el que hayas comido en exceso (es decir, mucho más de lo que la mayoría de la gente comería en un periodo de tiempo similar)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Figura A 5. Qüestionaris SCOFF i BEDS-7 traduïts a l'espanyol i proporcionats per IDBIGI.

Qüestionari EDE-Q 6.0 (41)

*només s'ha de realitzar si surten dos valors positius del qüestionari SCOFF o un valor positiu del qüestionari BEDS-7.