

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 883 282**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/585** (2006.01)  
**A61K 31/155** (2006.01)  
**A61K 31/4439** (2006.01)  
**A61P 15/08** (2006.01)  
**A61P 1/16** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.10.2016 PCT/EP2016/075953**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **04.05.2017 WO17072243**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2016 E 16788501 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.06.2021 EP 3368044**

---

(54) Título: **Tratamiento de oligoovulación relacionada con esteatosis hepática**

(30) Prioridad:

**27.10.2015 GB 201518979**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**07.12.2021**

(73) Titular/es:

**KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN (50.0%)  
K.U. Leuven R&D Waastraat 6 Box 5105  
3000 Leuven, BE y  
HOSPITAL SANT JOAN DE DEU (50.0%)**

(72) Inventor/es:

**IBÁÑEZ, LOURDES y  
DE ZEGHER, FRANCIS**

(74) Agente/Representante:

**BERTRÁN VALLS, Silvia**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 883 282 T3**

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Tratamiento de oligoovulación relacionada con esteatosis hepática

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición para su uso en el tratamiento o la prevención de SOP y para su uso en el tratamiento o la prevención de subfecundidad debida a una baja tasa de ovulación asociada con esteatosis hepática en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear.

10 **Antecedentes de la invención**

15 El exceso de andrógenos hiperinsulinémicos, un síntoma que conduce al diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (SOP), es la causa más común de hirsutismo, acné, seborrea e irregularidad menstrual en niñas adolescentes.<sup>1</sup> El término “exceso de andrógenos hiperinsulinémicos” puede usarse en lugar del término “síndrome de ovario poliquístico”, que ha sido criticado por un panel de los NIH por centrarse en un criterio para diagnosticar el síndrome que no es ni necesario ni suficiente.

20 El exceso de andrógenos ováricos parece originarse con mayor frecuencia a partir de un exceso de grasa absoluto o relativo en el tejido adiposo, en particular en el hígado, y de las consiguientes elevaciones de insulínemia y secreción de gonadotropina.<sup>2,3</sup> Además, el exceso de andrógenos oligoovulatorios, que es la principal causa de subfecundidad en las mujeres, también se relaciona con esteatosis hepática, independientemente de la obesidad.

25 No existe una terapia aprobada para el exceso de andrógenos hiperinsulinémicos en niñas adolescentes. La principal recomendación es reducir la adiposidad corporal con medidas en el estilo de vida.<sup>4,5</sup> La adición de un anticonceptivo oral (ACO) de estropogestágenos es un enfoque ampliamente respaldado.<sup>5,6</sup> Un enfoque alternativo es añadir un medicamento de sensibilización a la insulina para aquellas niñas hiperandrogénicas que no son sexualmente activas.<sup>7,8</sup> Los estudios hasta ahora que comparan estos dos enfoques en niñas con exceso de andrógenos han divulgado que la sensibilización a la insulina confiere efectos más normalizadores, incluidos los marcadores de adiposidad visceral, inflamación de bajo grado y salud cardiovascular, así como la longitud de los telómeros de leucocitos, un marcador del envejecimiento celular.<sup>9-12</sup> Sin embargo, estos datos son de relevancia limitada porque los medicamentos sometidos a prueba (tales como flutamida y acetato de ciproterona) no están disponibles en muchos países.<sup>5,9,10</sup>

35 Ibáñez *et al.* 2014<sup>38</sup> se refiere a la eficacia de una combinación de 7,5 mg/día de pioglitazona, 50 mg/día de espironolactona y 850 mg/día de metformina en adolescentes con exceso de andrógenos hiperinsulinémicos sin necesidad de anticoncepción. No divulga el tratamiento de SOP. Los pacientes tratados sólo tienen uno de los dos criterios necesarios para diagnosticar el síndrome de ovario poliquístico, guardando silencio este documento sobre estos pacientes que padecen oligo y/o anovulación, u ovarios poliquísticos.

40 El documento WO 2008/098318 A1<sup>39</sup> se refiere a la eficacia de la pioglitazona a bajas dosis para reducir la adiposidad corporal en mujeres con exceso de andrógenos. Notifica un estudio sobre una combinación de metformina, flutamida y pioglitazona. La población de estudio fueron mujeres jóvenes con hiperandrogenismo hiperinsulinémico. También divulgó que las mujeres con exceso de andrógenos corren el riesgo de elevaciones de las transaminasas, que se han atribuido a la esteatohepatitis no alcohólica. Sin embargo, este documento no divulga la asociación de esteatosis hepática y oligoanovulación.

45 Ibanez I *et al.* 2009<sup>40</sup> e Ibanez I *et al.* 2010<sup>41</sup>, notifican estudios que investigan el efecto de la administración añadida de pioglitazona y flutamida a metformina y un estropogestágeno para mujeres con exceso de andrógenos y que también padecen, es decir, amenorrea u oligomenorrea. Estos documentos no notifican ningún resultado en cuanto a la mejora de la oligoovulación.

50 L Radosh 2009<sup>42</sup> divulga diversos agentes y combinaciones para el tratamiento de SOP, por ejemplo, que pueden usarse metformina y clomifeno en combinación para la inducción de ovulación y el tratamiento de la infecundidad en pacientes con SOP. La espironolactona (Aldactone) y la metformina (Glucophage) se mencionan como agentes de primera línea para el tratamiento de hirsutismo en pacientes con SOP; sin embargo, el documento no sugiere la combinación de metformina y espironolactona. Además, la pioglitazona se menciona como otro posible agente de sensibilización a la insulina, pero que está asociado con posibles efectos secundarios.

55 Reem A Al Khalifah *et al.*<sup>43</sup> notifican un estudio que tiene el objetivo de revisar la evidencia disponible o las opciones de tratamiento para SOP en mujeres adolescentes. En particular, tiene como objetivo evaluar la efectividad y seguridad del uso de metformina y/o píldoras anticonceptivas orales en combinación con pioglitazona, espironolactona, flutamida e intervenciones en el estilo de vida en adolescentes con SOP.

**Sumario de la invención**

La presente invención notifica un primer estudio aleatorizado que compara los efectos de un ACO prescrito ampliamente con los de un nuevo tratamiento de sensibilización a la insulina que implica el uso de una combinación de baja dosis de espironolactona-pioglitazona-metformina (SPIOMET) en niñas adolescentes con exceso de andrógenos hiperinsulinémicos con o sin anticoncepción oral. Sorprendentemente, se observó que el tratamiento con SPIOMET de la presente invención disminuyó el contenido de grasa visceral y hepática en mayor medida que lo notificado en estudios previos que investigaban los efectos de tratamientos alternativos de sensibilización a la insulina. Además, no se observó reversión de los efectos positivos sobre la grasa visceral y hepática del tratamiento con SPIOMET de la presente invención un año tras el tratamiento. Este hallazgo es de particular interés dado el papel clave de la grasa visceral y, en particular, hepática en el fenotipo de SOP. El tratamiento de la presente invención tuvo sistemáticamente un efecto notablemente positivo sobre la tasa de ovulación de niñas adolescentes o mujeres jóvenes que padecían exceso de andrógenos relacionado con esteatosis hepática (SOP) y este efecto positivo también persistió después de la finalización del tratamiento. Como tal, un objeto principal de la presente invención es contribuir al tratamiento de SOP y al tratamiento o la prevención de subfecundidad debida a una baja tasa de ovulación asociada con esteatosis hepática en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear.

Un primer aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende espironolactona, pioglitazona y metformina para su uso en la prevención o el tratamiento de SOP.

Un segundo aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende espironolactona, pioglitazona y metformina para su uso en el tratamiento o la prevención de subfecundidad debida a una baja tasa de ovulación asociada con esteatosis hepática en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear.

También se describe un método de tratamiento de SOP y afecciones similares a SOP, que incluye el tratamiento o la prevención de subfecundidad debida a una baja tasa de ovulación asociada con esteatosis hepática en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear, comprendiendo dicho método la administración de una combinación de espironolactona, pioglitazona y metformina.

Algunas realizaciones se refieren a una forma de administración farmacéutica, preferiblemente una forma de administración oral, que comprende espironolactona, pioglitazona y metformina en cada unidad individual de dicha forma de administración. Más preferiblemente, una unidad individual de la forma de administración, preferiblemente una forma de administración oral, que comprende la dosis diaria requerida de cada una de espironolactona, pioglitazona y metformina.

**Descripción detallada****Descripción de las figuras**

Figura 1: Número de ovulaciones inferidas a lo largo de 12 + 12 semanas tras el tratamiento asociadas con cambios de la grasa hepática durante el tratamiento, y cambios de testosteronemia libre tras el tratamiento frente a antes del tratamiento. Los resultados de las niñas con ACO (N = 17) se muestran en círculos de color negro y los de las niñas con SPIOMET en círculos de color blanco (N = 17). Los valores de P y R son de correlaciones de Pearson.

Figura 2: Patrones tras el tratamiento representativos de antecedentes menstruales, progesterona salival y ovulaciones inferidas en niñas adolescentes con SOP que recibieron tratamiento con ACO o SPIOMET durante 12 meses. Se recopilaron datos en dos ventanas de tiempo de 12 semanas (más dos semanas más de antecedentes menstruales) entre los 3-6 meses tras el tratamiento, y de nuevo entre los 9-12 meses tras el tratamiento. Las niñas con antecedentes menstruales similares pueden tener tasas de ovulación notablemente diferentes.

Figura 3: Cambios longitudinales en las puntuaciones Z de grasa hepática y androgenemia libre en las niñas adolescentes con SOP que recibieron un ACO (círculos de color negro; N = 17) o SPIOMET en baja dosis (círculos de color blanco; N = 17) durante 12 meses, y que permanecieron posteriormente sin tratamiento durante 12 meses. ACO y SPIOMET tuvieron efectos opuestos sobre la grasa hepática; ACO redujo la androgenemia libre más rápido que SPIOMET, pero también estuvo seguido por un rebote más rápido. Se expresan los resultados como medias y E.E.M. Los valores de p se refieren a diferencias entre subgrupos (0-24 meses). Los símbolos a lo largo del eje X (\* p <0,05, & p <0,01, # p <0,001) se refieren a cambios diferenciales entre 0-6 meses y entre 12-18 meses.

Figura 4: Esquema que presenta el método de tratamiento de la presente invención para prevenir o tratar la subfecundidad debida a bajas tasas de ovulación asociadas con esteatosis hepática en niñas adolescentes.

Figura 5: Esquema que presenta el método de tratamiento de la presente invención para prevenir o tratar la subfecundidad debida a bajas tasas de ovulación asociadas con esteatosis hepática en mujeres en edad de procrear.

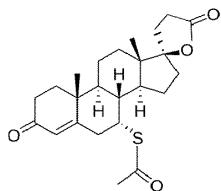
Figura 6: Diagrama de flujo que presenta el transcurso del estudio del ejemplo 1.

Figura 7: Representación de extremos de patrones ovulatorios tras el tratamiento en niñas adolescentes con síndrome de ovario poliquístico.

**Descripción**

5 Dentro del contexto de la presente invención, espironolactona se refiere a un compuesto esteroideo sintético con una estructura tal como se indica a continuación, así como a derivados del mismo. En la mayoría de los países, la espironolactona se comercializa dentro de una formulación farmacológica con la marca Aldactone®.

Fórmula estructural de la espironolactona:



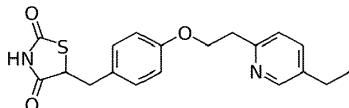
10

Nombre sistemático espironolactona: ácido 7 $\alpha$ -acetiltio-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21,17-carbolactona o ácido 17-hidroxi-7 $\alpha$ -mercacho-3-oxo-17 $\alpha$ -pregn-4-en-21-carboxílico, acetato de  $\gamma$ -lactona

15 Dentro del contexto de la presente invención, pioglitazona se refiere a un compuesto de la clase de tiazolidindiona con una estructura tal como se indica a continuación, así como a derivados del mismo. En la mayoría de los países, la pioglitazona se comercializa dentro de una formulación farmacológica con la marca Actos®.

Fórmula estructural de la pioglitazona:

20

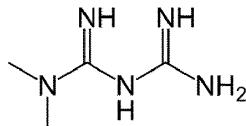


Nombre sistemático pioglitazona: (RS)-5-(4-[2-(5-ethylpyridin-2-yl)ethoxy]benzyl)thiazolidin-2,4-diona.

25 Dentro del contexto de la presente invención, metformina se refiere a un compuesto con una estructura tal como se indica a continuación, así como a derivados del mismo. En la mayoría de los países, la metformina se comercializa dentro de una formulación farmacológica con la marca Metformina® o Glucophage®.

Fórmula estructural de la metformina:

30



Nombre sistemático metformina: diamida N, N-dimetilimidodicarbonimídica

35 Dentro del contexto de la presente invención, la tasa de ovulación se refiere a la aparición de ovulaciones espontáneas a lo largo de un periodo de tiempo dado, por ejemplo, tres meses. Una baja tasa de ovulación se refiere a una situación en la que las ovulaciones al mes están por debajo de 0,7, por ejemplo, por debajo de 0,6, tal como por debajo de 0,5 o por debajo de 0,4.

40 Dentro del contexto de la presente invención, esteatosis hepática se refiere a una afección asociada con la acumulación de grasa hepática. Dentro del contexto particular de la presente invención, la esteatosis hepática no está relacionada con el consumo de alcohol, este tipo de esteatosis hepática se denomina generalmente enfermedad del hígado graso no alcohólico (EHGNA).

45 En los humanos, la fecundidad de una mujer alcanza su punto máximo a principios y mediados de la década de los 20 años, después de lo cual comienza a disminuir lentamente, con una reducción más drástica alrededor de los 35 años. La menopausia, o el cese de los períodos menstruales, se produce generalmente entre los 40 y los 50 años y marca el cese de la fecundidad. Por lo tanto, dentro del contexto de la presente invención, la edad de procrear se refiere preferiblemente a una edad entre los 20 y los 45 años, más preferiblemente a una edad entre los 20 y los 35 años.

50 El exceso de andrógenos oligoovulatorios en niñas adolescentes o mujeres (otro término que puede usarse para referirse al síndrome de ovario poliquístico [SOP] según los NIH) es una causa importante de subfecundidad y se

relaciona con la esteatosis hepática, independientemente de la obesidad. El SOP se asocia además con la aparición de los siguientes síntomas: hirsutismo, acné, seborrea e irregularidad menstrual. Se desconoce si las intervenciones tempranas influyen en las tasas de ovulaciones espontáneas tras el tratamiento. Sin embargo, en el contexto de la presente invención, los inventores observaron un aumento espectacular de las tasas de ovulación tras el tratamiento después de intervenciones aleatorizadas para el exceso de andrógenos asociado con esteatosis hepática en niñas adolescentes/mujeres jóvenes (en su mayoría no obesas) dentro del grupo tratado con una combinación de espironolactona, pioglitazona y metformina en comparación con el grupo tratado con un tratamiento convencional que consiste en la administración de un anticonceptivo oral

10 La presente divulgación notifica un primer estudio aleatorizado que compara los efectos de un ACO prescrito ampliamente con los de un tratamiento de sensibilización a la insulina que implica el uso de una combinación de baja dosis de espironolactona-pioglitazona-metformina (SPIOMET) en niñas adolescentes con exceso de andrógenos hiperinsulinémicos, también denominado SOP. Sorprendentemente, se observó que el tratamiento con SPIOMET de la presente invención disminuyó el contenido de grasa visceral y hepática en mayor medida que lo notificado en estudios previos que investigaban los efectos de tratamientos de sensibilización a la insulina alternativos, tales como la administración combinada de pioglitazona, flutamida y metformina<sup>17</sup>. Además, el tratamiento con SPIOMET de la presente invención normalizó gradualmente la aparición de menstruaciones regulares endógenas así como los marcadores de androgenemia e insulinemia (tabla 3). Además, no se observó una reversión de los efectos positivos del tratamiento con SPIOMET sobre los marcadores de insulinemia, la grasa visceral y hepática un año tras el tratamiento, mientras que el retorno tras el tratamiento de hiperandrogenemia fue notablemente más lento que el observado después de la finalización del tratamiento con ACO convencional. Otro hallazgo sorprendente e importante de la presente invención fue que la normalización tras el tratamiento de las tasas de ovulación se correlacionó significativamente con la reducción de la grasa hepática (figura 1). Por consiguiente, la reducción de la grasa hepática tras el tratamiento con SPIOMET se asoció con una normalización de las tasas de ovulación durante un periodo de un año tras el tratamiento. Este hallazgo es muy importante con vistas a prevenir o tratar la infertilidad o infertilidad asociada con el síndrome de ovario poliquístico, a pesar de que debe evitarse la concepción durante la ingesta de espironolactona o pioglitazona. De hecho, la normalización a largo plazo de las tasas de ovulación tras el tratamiento proporciona un tiempo adecuado para que las pacientes con SOP intenten concebir de una manera segura, y preferiblemente natural, después de la finalización de la ingesta de SPIOMET. Además, la observación de que el exceso de grasa hepática puede provocar una reducción de las tasas de ovulación proporciona opciones de tratamiento para las mujeres con esteatosis hepática, no relacionada con SOP, que padecen infertilidad, tal como por ejemplo en las mujeres con sobrepeso y/o exceso de depósitos de grasa ectópica. De hecho, el tratamiento con SPIOMET según la presente invención también se recomienda como parte de un tratamiento para restaurar la fecundidad en este grupo de pacientes, preferiblemente en combinación con la adopción de cambios en el estilo de vida que fomenten la pérdida de peso y favorezcan el aumento de la actividad física.

40 Un primer aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende espironolactona, pioglitazona y metformina para su uso en la prevención o el tratamiento de SOP en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear. Normalmente, la composición farmacéutica de la presente invención se usa en el tratamiento de niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear que también presentan exceso de andrógenos y/o hiperinsulinemia, bajos niveles de adiponectina, altos niveles de proteína C reactiva y/o altos niveles de gonadotropina. Generalmente, estas niñas y mujeres en edad de procrear también presentan exceso de grasa hepática y visceral y/o dislipidemia. La aparición de estos síntomas de SOP puede estar asociada o no con sobrepeso u obesidad. Normalmente, el uso de dicha composición farmacéutica según el primer aspecto de la presente invención alivia uno, varios o todos los siguientes 45 síntomas asociados con SOP. Por ejemplo, dicho uso puede aliviar o atenuar uno, varios o todos los siguientes síntomas de SOP: hiperinsulinemia, exceso de andrógenos, exceso de grasa hepática, exceso de grasa visceral, menstruaciones endógenas irregulares y baja tasa de ovulación. Además, se observó que este alivio o esta atenuación de uno, varios o todos de dichos síntomas persistía después de la finalización del uso de dicha composición farmacéutica. En particular, la reducción del exceso de grasa hepática y visceral y la normalización de la tasa de 50 ovulación se mantuvieron durante un periodo prolongado tras el tratamiento, tal como durante un periodo de 6 ó 12 meses después de la finalización del uso de dicha composición farmacéutica.

55 Un segundo aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que combina espironolactona, pioglitazona y metformina para su uso en la prevención o el tratamiento de la baja tasa de ovulación relacionada con esteatosis hepática en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear. Dentro de la población en tratamiento, esta esteatosis hepática no se asocia necesariamente con sobrepeso u obesidad. Normalmente, la composición farmacéutica de la presente invención se usa en el tratamiento de niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear que también presentan exceso de andrógenos e hiperinsulinemia, bajos niveles de adiponectina, altos niveles de proteína C reactiva y/o altos niveles de gonadotropina. Generalmente, estas niñas y mujeres en edad de procrear 60 también presentan exceso de grasa hepática y visceral y/o dislipidemia.

65 Una realización particular del segundo aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que combina espironolactona, pioglitazona y metformina para su uso en la prevención o el tratamiento de la baja tasa de ovulación en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear que padecen exceso de andrógenos oligoovulatorios o SOP. Los efectos positivos del uso de esta composición farmacéutica sobre la tasa de ovulación se correlacionaron claramente con una reducción previa de la grasa hepática. Por consiguiente, este uso de dicha composición

farmacéutica es particularmente adecuado para el tratamiento de bajas tasas de ovulación en pacientes con SOP que tienen exceso de grasa hepática o esteatosis hepática.

Una realización adicional del segundo aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que combina espironolactona, pioglitazona y metformina para su uso en la prevención o el tratamiento de la baja tasa de ovulación asociada con esteatosis hepática en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear que no se considera que padeczan exceso de andrógenos oligoovulatorios o SOP. Normalmente, las niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear dentro de este grupo de pacientes tienen sobrepeso y/o presentan un exceso de depósitos de grasa ectópica, en particular un exceso de depósitos de grasa visceral y hepática.

Un tercer aspecto descrito en el presente documento se refiere a una composición farmacéutica que comprende espironolactona, pioglitazona y metformina para su uso en el tratamiento de una afección que se beneficia de la reducción de la grasa hepática y/o visceral. En realizaciones particulares, tal reducción de grasa hepática y/o visceral se produce en ausencia de una reducción concomitante del peso corporal total, peso corporal, la masa magra y/o la masa grasa total. La afección puede ser síndrome de ovario poliquístico, síndrome de peso normal metabólicamente obeso (síndrome de De Lorenzo), síndrome metabólico, obesidad o tener sobrepeso. Preferiblemente, este tratamiento se combina con la adopción de un estilo de vida que implique una dieta equilibrada y que favorezca el aumento de la actividad física.

Una realización particular descrita en el presente documento se refiere a una composición farmacéutica que comprende espironolactona, pioglitazona y metformina para su uso en el tratamiento de una afección que se beneficia de la reducción de la grasa hepática y/o visceral en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear. En realizaciones particulares, tal reducción de grasa hepática y/o visceral se produce en ausencia de una reducción concomitante del peso corporal total, peso corporal, la masa magra y/o masa grasa total. La afección puede ser síndrome de ovario poliquístico, síndrome de peso normal metabólicamente obeso (síndrome de De Lorenzo), síndrome metabólico, obesidad o tener sobrepeso. Preferiblemente, este tratamiento se combina con la adopción de un estilo de vida que implique una dieta equilibrada y que favorezca el aumento de la actividad física.

El término "sobrepeso" se ha definido por los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de EE.UU. y la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un IMC de 25 o más para personas de raza blanca, de origen hispano y de raza negra. Para las personas asiáticas, "sobrepeso" se define como un IMC de entre 23 y 29,9. En el caso de niños y adolescentes, deben tenerse en cuenta las referencias específicas de edad, sexo, etnia y/o país, de modo que el "sobrepeso" para niños y adolescentes corresponda generalmente a un IMC por encima del percentil 85.

La "obesidad" se ha definido como un IMC de 30 o más para todos los grupos. Sin embargo, para los niños y adolescentes, la "obesidad" se define como un IMC mayor de o igual al percentil 95.

Según los NIH de EE.UU., "síndrome metabólico" es el nombre de un grupo de factores de riesgo que aumentan el riesgo de enfermedad cardiaca y otros problemas de salud, tales como diabetes y accidente cerebrovascular. El término "metabólico" se refiere a los procesos bioquímicos implicados en el funcionamiento normal del cuerpo. Los factores de riesgo son rasgos, condiciones o hábitos que aumentan las probabilidades de que una persona desarrolle una enfermedad. Deben tenerse al menos tres factores de riesgo metabólico para ser diagnosticado con síndrome metabólico. Estos incluyen: cintura ancha u obesidad abdominal; un alto nivel de triglicéridos; un bajo nivel de colesterol HDL; hipertensión arterial; y alto nivel de glucemia en ayunas.

Se prefiere que dicha composición farmacéutica para su uso según la presente invención se combine con el uso de una terapia con anticonceptivos orales o no orales por dichas niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear. En realizaciones particulares, el anticonceptivo es un anticonceptivo no oral, tal como un anticonceptivo intrauterino, por ejemplo, un dispositivo intrauterino.

La composición farmacéutica para su uso según la presente invención comprende normalmente al menos 25, preferiblemente al menos 30, tal como al menos 40 o al menos 45 mg de espironolactona en una dosis diaria de dicha composición. Además, la composición farmacéutica para su uso según la presente invención comprende normalmente como máximo 100, preferiblemente como máximo 75, tal como como máximo 70 ó 60 mg de espironolactona en una dosis diaria de dicha composición. En una realización particular, la composición farmacéutica para su uso según la presente invención comprende 50 mg de espironolactona en una dosis diaria de dicha composición.

La composición farmacéutica para su uso según la presente invención comprende normalmente al menos 2,5, preferiblemente al menos 5, tal como al menos 6 o al menos 7 mg de pioglitazona en una dosis diaria de dicha composición. Además, la composición farmacéutica para su uso según la presente invención comprende normalmente como máximo 15, preferiblemente como máximo 10, tal como como máximo 9 u 8 mg de pioglitazona en una dosis diaria de dicha composición. En una realización particular, la composición farmacéutica para su uso según la presente invención comprende 7,5 mg de pioglitazona en una dosis diaria de dicha composición.

La composición farmacéutica para su uso según la presente invención comprende normalmente al menos 500, preferiblemente al menos 600, tal como al menos 700 o al menos 800 mg de metformina en una dosis diaria de dicha

composición. Además, la composición farmacéutica para su uso según la presente invención comprende normalmente como máximo 1500, preferiblemente como máximo 1200, tal como como máximo 1000 ó 900 mg de metformina en una dosis diaria de dicha composición. En una realización particular, la composición farmacéutica para su uso según la presente invención comprende 850 mg de metformina en una dosis diaria de dicha composición.

5 Se prefiere además que una dosis diaria de la composición farmacéutica según la presente invención que comprende la dosis diaria requerida de cada una de espironolactona, pioglitazona y metformina se formule en una sola unidad de una forma de administración oral, tal como un único comprimido o cápsula, que puede ingerirse fácilmente.

10 Como tal, el uso de la composición farmacéutica según la presente invención puede contribuir a la concepción, preferiblemente a la concepción natural, una vez que dichas niñas adolescentes alcancen la edad adulta y la edad de procrear (véase la figura 4). En mujeres en edad de procrear, en particular aquellas que padecen un exceso de andrógenos oligoovulatorios relacionado con esteatosis hepática, el uso de la composición farmacéutica según la presente invención da como resultado una atenuación de la subfecundidad oligoovulatoria tras una reducción de la grasa ectópica, en particular de grasa hepática (figura 5). Preferiblemente, el uso de la composición farmacéutica según la presente invención en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear se mantiene hasta que se observe una reducción suficiente de la grasa ectópica. Preferiblemente, tal reducción suficiente de la grasa ectópica corresponde a una reducción del contenido estimado de grasa hepática con al menos el 10%, más preferiblemente con al menos el 20% o 30%, tal como por ejemplo una reducción del 40% o el 50% o más en comparación con el contenido estimado de grasa hepática al inicio del tratamiento. Normalmente, tal reducción suficiente de la grasa ectópica está asociada con una reducción de la grasa visceral estimada con al menos el 10%, más preferiblemente con al menos el 15%, tal como por ejemplo una reducción del 20% o el 30% o más en comparación con la grasa visceral estimada al inicio del tratamiento. Considerando que los efectos estimulantes sobre la tasa de ovulación del uso de la composición farmacéutica según la presente invención persisten después de finalizar la ingesta de dicha composición, puede considerarse finalizar su ingesta, preferiblemente una vez que se logre tal reducción suficiente de la grasa ectópica, cuando se deseé la concepción para evitar cualquier supuesta interferencia de estos compuestos con el desarrollo embrionario o fetal.

30 Preferiblemente, el uso de la composición farmacéutica según la presente invención se combina con el uso de un anticonceptivo oral o no oral, en particular un anticonceptivo no oral, tal como un anticonceptivo intrauterino. El uso de dicho anticonceptivo no oral tiene la ventaja de que evita la concepción y el embarazo durante la ingesta de los compuestos farmacéuticos contenidos en dicha composición y así evita cualquier supuesta interferencia de estos compuestos sobre el desarrollo embrionario y/o fetal. Preferiblemente, una vez que se ha logrado una reducción suficiente de la grasa ectópica y se desea la concepción, puede dejar de usarse dicho anticonceptivo oral o no oral, preferiblemente un anticonceptivo no oral, tras la finalización de la administración combinada de espironolactona, pioglitazona y metformina a través de dicha composición.

40 Un cuarto aspecto descrito en el presente documento es un método para la prevención o el tratamiento del exceso de andrógenos oligoovulatorios o SOP en niñas adolescentes o mujeres, comprendiendo dicho método la administración combinada de espironolactona, pioglitazona y metformina. Normalmente, este método de la presente invención se usa en el tratamiento de niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear que también presentan hiperinsulinemia, bajos niveles de adiponectina, altos niveles de proteína C reactiva y/o altos niveles de gonadotropina. Generalmente, estas niñas y mujeres en edad de procrear también presentan exceso de grasa hepática y visceral y/o dislipidemia. La aparición de estos síntomas del síndrome de ovario poliquístico puede estar asociada o no con sobrepeso u obesidad.

45 Normalmente, el método según este tercer aspecto alivia uno, varios o todos los síntomas asociados con SOP. Por ejemplo, dicho método puede aliviar o atenuar cualquiera, varios o todos los siguientes síntomas de SOP: hiperinsulinemia, exceso de andrógenos, exceso de grasa hepática, exceso de grasa visceral, menstruaciones endógenas irregulares y baja tasa de ovulación. Además, se observó que este alivio o esta atenuación de uno, varios o todos de dichos síntomas persistía después de la finalización del uso de dicha composición farmacéutica. En particular, la reducción del exceso de grasa hepática y visceral y la normalización de la tasa de ovulación se mantuvieron durante periodo prolongado tras el tratamiento, tal como durante un periodo de 6 ó 12 meses después de la finalización de la administración de espironolactona, pioglitazona y metformina.

55 Un quinto aspecto descrito en el presente documento proporciona un método para prevenir o tratar la baja tasa de ovulación asociada con esteatosis hepática en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear, comprendiendo dicho método la administración de una combinación de espironolactona, pioglitazona y metformina.

60 Una realización particular del quinto aspecto se refiere a un método para prevenir o tratar la baja tasa de ovulación en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear que padecen exceso de andrógenos oligoovulatorios o SOP, comprendiendo dicho método la administración combinada de espironolactona, pioglitazona y metformina. Los efectos positivos de este método sobre la tasa de ovulación se correlacionaron claramente con un tratamiento asociado con la reducción previa de la grasa hepática. Por consiguiente, este método es particularmente adecuado para el tratamiento de bajas tasas de ovulación en pacientes con SOP que tienen exceso de grasa hepática o esteatosis hepática.

65 Una realización adicional del quinto aspecto se refiere a un método para prevenir o tratar la baja tasa de ovulación

asociada con esteatosis hepática en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear que no se considera que padezcan exceso de andrógenos oligoovulatorios o SOP, comprendiendo dicho método la administración combinada de espironolactona, pioglitazona y metformina. Normalmente, las niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear dentro de este grupo de pacientes tienen sobrepeso y/o presentan un exceso de depósitos de grasa ectópica, en particular un exceso de depósitos de grasa visceral y hepática.

Un sexto aspecto descrito en el presente documento se refiere a un método para tratar una afección que se beneficia de una reducción de la grasa hepática y/o visceral, comprendiendo dicho método la administración combinada de espironolactona, pioglitazona y metformina. En realizaciones particulares, tal reducción de grasa hepática y/o visceral se produce en ausencia de una reducción concomitante del peso corporal total, peso corporal, la masa magra y/o masa grasa total. La afección puede ser síndrome de peso normal metabólicamente obeso (síndrome de De Lorenzo), síndrome metabólico, obesidad o tener sobrepeso. Preferiblemente, este tratamiento se combina con la adopción de un estilo de vida que implique una dieta equilibrada y que favorezca el aumento de la actividad física.

Una realización particular del sexto aspecto es un método para tratar una afección que se beneficia de una reducción de la grasa hepática y/o visceral en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear, comprendiendo dicho método la administración combinada de espironolactona, pioglitazona y metformina. En realizaciones particulares, tal reducción de grasa hepática y/o visceral se produce en ausencia de una reducción concomitante del peso corporal total, peso corporal, la masa magra y/o masa grasa total. La afección puede ser síndrome de ovario poliquístico, síndrome de peso normal metabólicamente obeso (síndrome de De Lorenzo), síndrome metabólico, obesidad o tener sobrepeso. Preferiblemente, este tratamiento se combina con la adopción de un estilo de vida que implique una dieta equilibrada y que favorezca el aumento de la actividad física.

En niñas adolescentes, particularmente aquellas que presentan síntomas de exceso de andrógenos hiperinsulinémicos, los métodos de tratamiento descritos en el presente documento conducen a la reducción de la grasa ectópica, en particular la grasa hepática, y una atenuación de la subfecundidad asociada con la baja tasa de ovulación en la edad adulta (temprana). Como tal, los métodos de tratamiento descritos en el presente documento pueden contribuir a la concepción, preferiblemente a la concepción natural, una vez que dichas niñas adolescentes alcancen la edad adulta y la edad de procrear (véase la figura 4). En mujeres en edad de procrear, en particular aquellas que padecen un exceso de andrógenos oligoovulatorios relacionado con esteatosis hepática, los métodos de tratamiento descritos en el presente documento dan como resultado una atenuación de la subfecundidad oligoovulatoria tras una reducción de la grasa ectópica, en particular de la grasa hepática (figura 5). Preferiblemente, el tratamiento de niñas adolescentes y/o mujeres en edad de procrear según los métodos de tratamiento descritos en el presente documento implica mantener la administración de la combinación de espironolactona, pioglitazona y metformina hasta que se observe una reducción suficiente de la grasa ectópica. Preferiblemente, tal reducción suficiente de la grasa ectópica corresponde a una reducción del contenido estimado de grasa hepática con al menos el 10%, más preferiblemente con al menos el 20% o el 30%, tal como por ejemplo una reducción del 40% o el 50% o más en comparación con el contenido estimado de grasa hepática al inicio del tratamiento. Normalmente, tal reducción suficiente de la grasa ectópica se asocia con una reducción de la grasa visceral estimada con al menos el 10%, más preferiblemente con al menos el 15%, tal como por ejemplo una reducción del 20% o el 30% o más en comparación con la grasa visceral estimada al inicio del tratamiento. Considerando que los efectos estimulantes sobre la tasa de ovulación del tratamiento descrito en el presente documento persisten después de finalizar la ingesta de la combinación de espironolactona, pioglitazona y metformina, puede considerarse finalizar la ingesta de estos compuestos, preferiblemente una vez que se logre tal reducción suficiente de la grasa ectópica, cuando se desea la concepción para evitar cualquier supuesta interferencia de estos compuestos con el desarrollo embrionario o fetal.

Los métodos de tratamiento descritos en el presente documento se consideran eficaces en niñas adolescentes y/o mujeres en edad de procrear que presentan esteatosis hepática independientemente de si esto está asociado con obesidad o sobrepeso o no.

El método descrito en el presente documento puede usarse en el tratamiento de niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear que presentan exceso de andrógenos e hiperinsulinemia, junto a bajos niveles de adiponectina, altos niveles de proteína C reactiva y/o altos niveles de gonadotropina. Generalmente, estas adolescentes y mujeres en edad de procrear también presentan exceso de grasa visceral y/o dislipidemia.

Los métodos de tratamiento descritos en el presente documento implican normalmente la administración diaria de al menos 25, preferiblemente al menos 30, tal como al menos 40 o al menos 45 mg de espironolactona. Además, los métodos de tratamiento descritos en el presente documento implican normalmente la administración diaria de como máximo 100, preferiblemente como máximo 75, tal como como máximo 70 ó 60 mg de espironolactona. En una realización particular, los métodos de tratamiento descritos en el presente documento comprenden la administración diaria de 50 mg de espironolactona.

Los métodos de tratamiento descritos en el presente documento implican normalmente la administración diaria de al menos 2,5, preferiblemente al menos 5, tal como al menos 6 o al menos 7 mg de pioglitazona. Además, los métodos de tratamiento descritos en el presente documento implican normalmente la administración diaria de como máximo 15, preferiblemente como máximo 10, tal como como máximo 9 u 8 mg de pioglitazona. En una realización particular,

los métodos de tratamiento descritos en el presente documento comprenden la administración diaria de 7,5 mg de pioglitazona en una dosis diaria de dicha composición.

5 Los métodos de tratamiento descritos en el presente documento implican normalmente la administración diaria de al menos 500, preferiblemente al menos 600, tal como al menos 700 o al menos 800 mg de metformina en una dosis diaria de dicha composición. Además, los métodos de tratamiento descritos en el presente documento implican normalmente la administración diaria de como máximo 1500, preferiblemente como máximo 1200, tal como como máximo 1000 ó 900 mg de metformina en una dosis diaria de dicha composición. En una realización particular, los métodos de tratamiento descritos en el presente documento comprenden la administración diaria de 850 mg de metformina en una dosis diaria de dicha composición.

10 En una realización preferida, la presente invención comprende la administración diaria de 60 a 70 mg de espironolactona, de 8 a 9 mg de pioglitazona y de 800 a 9000 mg de metformina. Preferiblemente, la presente invención comprende la administración diaria de 50 mg de espironolactona, 7,5 mg de pioglitazona y 850 mg de metformina.

15 Se prefiere además que los métodos de tratamiento descritos en el presente documento comprendan la administración de una composición farmacéutica que sea una forma de administración oral que comprenda espironolactona, pioglitazona y metformina en cada unidad individual de dicha forma de administración oral, por ejemplo, en cada comprimido o cápsula individual. Más preferiblemente, una unidad individual de dicha forma de administración oral comprende la dosis diaria requerida de cada una de espironolactona, pioglitazona y metformina. Normalmente, dicha unidad individual de la forma de administración oral, tal como un único comprimido o cápsula, puede ingerirse fácilmente. El comprimido o la cápsula puede ser una cápsula o un comprimido recubierto con película preparados según cualquier método conocido en la técnica por el experto. Preferiblemente, la cápsula o el comprimido se formula como una forma de administración de liberación inmediata.

20 En una realización adicional, la espironolactona, la pioglitazona y la metformina se administran cada una secuencialmente en formas de administración independientes. La espironolactona, la pioglitazona y la metformina en formas de administración independientes pueden formar una combinación.

25 30 Todavía en una realización adicional, se administran dos de espironolactona, pioglitazona y metformina en una forma de administración única y el compuesto restante se administra en una forma de administración independiente.

35 35 Las formas de administración única pueden administrarse al mismo tiempo o en el plazo de 5 minutos a 1 hora entre sí, preferiblemente en el plazo de 15 minutos a 30 minutos entre sí. Preferiblemente, el método de tratamiento descrito en el presente documento, la administración combinada de espironolactona, pioglitazona y metformina, se combina con el uso de una terapia con anticonceptivos, en particular un anticonceptivo no oral tal como un anticonceptivo intrauterino.

40 40 En una realización adicional, la administración combinada de espironolactona, pioglitazona y metformina se combina con un anticonceptivo oral en una forma de administración única.

45 En una realización adicional, se administran dos o tres de espironolactona, pioglitazona, metformina y el anticonceptivo oral en una forma de administración única y el compuesto o compuestos restantes se administran en una forma o formas de administración independientes.

50 50 El uso de terapia con anticonceptivos tiene la ventaja de que evita el embarazo durante la ingesta de dichos compuestos farmacéuticos y, por tanto, evita cualquier supuesta interferencia de estos compuestos en el desarrollo embrionario y/o fetal. Preferiblemente, una vez que se ha logrado una reducción suficiente de la grasa ectópica y se desea la concepción, puede dejar de usarse dicho anticonceptivo no oral tras la finalización de la administración combinada de espironolactona, pioglitazona y metformina.

55 55 Algunas realizaciones de la presente invención se refieren a una composición farmacéutica en la que la composición farmacéutica comprende entre 25 y 100 mg de espironolactona y/o entre 5 y 15 mg de pioglitazona y/o entre 500 y 1500 mg de metformina. En una realización, la composición farmacéutica comprende entre 25 y 100 mg de espironolactona y entre 5 y 15 mg de pioglitazona.

60 60 En una realización adicional, la dosis diaria de dicha composición farmacéutica comprende entre 25 y 100 mg de espironolactona, entre 5 y 15 mg de pioglitazona y entre 500 y 1500 mg de metformina. En una realización particularmente preferida, la dosis diaria de la composición farmacéutica comprende 50 mg de espironolactona, 7,5 mg de pioglitazona y 850 mg de metformina.

65 En una realización, la composición farmacéutica está en una forma de administración oral y una unidad individual de la forma de administración oral comprende entre 25 y 100 mg de espironolactona, entre 5 y 15 mg de pioglitazona y entre 500 y 1500 mg de metformina. En una realización preferida, la unidad individual de la forma de administración oral es un comprimido o una cápsula.

**Ejemplo 1: Tratamiento con metformina, pioglitazona y espironolactona a baja dosis para niñas adolescentes/mujeres jóvenes con exceso de andrógenos hiperinsulinémicos.**

5 Métodos

*Diseño y población del estudio*

La tabla 1 resume el diseño de este estudio aleatorizado, unicéntrico y sin enmascaramiento a lo largo de 24 meses.

10 La población de estudio consistía en 36 niñas catalanas que cumplían los cuatro criterios de inclusión de hirsutismo (puntuación >8 en la escala de Ferriman-Gallwey), oligomenorrea (intervalos menstruales >45 días), edad ginecológica (o periodo tras la menarquia) >2,0 años y ausencia de actividad sexual (sin necesidad de anticoncepción).

15 Se reclutaron las niñas en la Unidad de Endocrinología Adolescentes del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Barcelona, España, entre enero de 2013 y mayo de 2014 (diagrama de flujo CONSORT; figura 6). El reclutamiento estuvo sesgado en contra del sobrepeso/obesidad porque, en el presente enfoque, las niñas adolescentes con sobrepeso/obesidad son derivadas principalmente a la Unidad de Obesidad y no a la Unidad de Endocrinología Adolescentes.

20 Se incluyeron todas las niñas que cumplían con los cuatro criterios de inclusión, ya que ninguna de ellas se excluyó por uno de los siguientes criterios: deficiencia de 21-hidroxilasa (tal como se evalúa según 17-OH-progesteronemia  $\geq$  200 ng/dl en la fase folicular o después de 2 meses de amenorrea); intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus; evidencia de disfunción tiroidea, hepática o renal; hiperprolactinemia; cualquier uso previo de medicación que afecte a la función gonadal o suprarrenal, o el metabolismo de hidratos de carbono o lípidos.<sup>17</sup>

*Criterios de valoración*

30 El criterio de valoración principal fue la tasa de ovulación tras el tratamiento. Los desenlaces secundarios fueron puntuaciones de hirsutismo y acné, composición corporal, distribución de la grasa abdominal (grasa subcutánea, visceral y hepática), grosor de la íntima-media carotídea (GIMc) e insulina circulante, testosterona, androstendiona, proteína C reactiva (PCR), lípidos y adiponectina de alto peso molecular (HMW).

*Registro y ética de estudios*

35 El estudio se registró como ISRCTN29234515 y se realizó tras la aprobación de la Junta de Revisión Institucional del Hospital Universitario Sant Joan de Déu, después del consentimiento por escrito de los padres y después del consentimiento de cada una de las niñas del estudio, incluidas las de los controles sanos que permitieron derivar valores indicativos. Las actualizaciones del registro del estudio original reflejan los cambios que se produjeron desde 40 agosto de 2012, en particular en el diagnóstico de SOP en adolescentes,<sup>6</sup> en la duración del estudio (ampliación del periodo tras el tratamiento de 6 a 12 meses, después de obtener una ampliación de la financiación), y en la medición de andrógenos circulantes (cambio a cromatografía de líquidos - espectrometría de masas en tandem).

*Medicamentos para la aleatorización y el estudio*

45 Se recomendó a todas las niñas una dieta mediterránea y ejercicio regular. La aleatorización (1:1) para la medicación del estudio se basó en la web (<http://www.SealedEnvelope.com>), usando bloques permutados aleatorios, con estratos por edad ( $<16,0$  o  $\geq 16,0$  años) e índice de masa corporal (IMC,  $<24,0$  o  $\geq 24,0$  kg/m<sup>2</sup>). Se asignaron las niñas al azar para recibir una vez al día, a la hora de la cena, o bien Loette Diario (Pfizer, Madrid, España; 20 mcg de etinilestradiol más 100 mg de levonorgestrel durante 21/28 días, y placebo durante 7/28 días) o bien SPIOMET, una combinación a baja dosis de tres genéricos independientes: 50 mg de espironolactona (la mitad de un comprimido de 100 mg de Aldactone® de Pfizer, Madrid, España), 7,5 mg de pioglitazona (la mitad de un comprimido de 15 mg de Actos® de Takeda, Madrid, España) y 850 mg de metformina (comprimido de 850 mg de Metformina® de Sandoz, Barcelona, España).

55 Se examinó la observancia del tratamiento mediante los antecedentes en cada evaluación clínica y mediante el recuento de píldoras en la farmacia que entrega los medicamentos del estudio.

*Evaluaciones clínicas y endocrinometabólicas*

60 Un investigador (LI, conocedor de la asignación de tratamiento) midió el peso, la altura (estadiómetro de Harpenden) y el perímetro de la cintura, puntuó la presencia de hirsutismo (Ferriman-Gallwey) y acné (escala de clasificación de Leeds) y examinó los efectos secundarios. Se registró la tensión arterial sistólica y diastólica en el brazo derecho después de 5 minutos de reposo con la niña en decúbito supino, usando un esfigmomanómetro electrónico (serie 767, Welch Allyn, España).

Se realizaron evaluaciones endocrinometabólicas por la mañana temprano, entre los días 3-7 del ciclo (todas las niñas menos una) o después de 2 meses de amenorrea (una niña). Se evaluaron la glucemia en ayunas y la insulina circulante (que permiten conjuntamente el cálculo de la evaluación del modelo de homeostasis de la resistencia a la insulina, HOMA-IR), la globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS), la testosterona, la androstendiona, el colesterol LDL y HDL, los triglicéridos, la adiponectina HMW y la PCR se evaluaron junto con los marcadores de seguridad alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) y gamma glutamil transferasa (GGT). Los marcadores de seguridad adicionales fueron el hemograma y la urea y creatinina circulantes (datos no mostrados). Se realizaron pruebas de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) con 75 g de glucosa después de 3 días con una dieta de alto contenido en hidratos de carbono (300 g/día) y un ayuno nocturno, con extracción de muestras de sangre antes de la ingesta de glucosa, y 30, 60, 90 y 120 min a partir de entonces, para las mediciones de glucosa e insulina de las que derivaron las puntuaciones Z medias de glucemia e insulinemia.<sup>17</sup>

*Grosor de la íntima-media carotídea (GIMc)*

Un investigador (GS, conocedor de la asignación de tratamiento) obtuvo ecografías longitudinales de las arterias carótidas con equipos de alta resolución (Acuson Sequoia 512 SHA, Medisales, Los Alamitos, CA); se promediaron los valores medios de tres mediciones de GIMc a la izquierda y tres a la derecha.<sup>17</sup>

*Composición corporal y distribución de la grasa abdominal*

Se evaluó la composición corporal mediante absorciometría de rayos X dual (DXA) con un software Lunar Prodigy y Lunar (versión 3.4/3.5, Lunar Corp, WI).<sup>17</sup>

Se evaluó la distribución subcutánea y visceral de la grasa abdominal mediante obtención de imágenes de resonancia magnética (IRM) usando una exploración de 1,5 Tesla de IRM de cortes múltiples (Signa LX Echo Speed Plus Excite, General Electric, Milwaukee, WI).<sup>17</sup> También se usó IRM para evaluar la grasa hepática (%), comparando la intensidad del hígado con la de la grasa subcutánea y el bazo, suponiendo que este último órgano está libre de grasa. Se realizaron exploraciones por un operario y se analizaron las imágenes por un radiólogo (LdR), ambos desconocedores de la asignación de tratamiento.

*Ensayos*

Se midió la glucosa sérica mediante el método de la glucosa oxidasa. Se sometieron a ensayo la insulina circulante y la GFHS mediante inmunoquimioluminiscencia (IMMULITE 2000, Diagnostic Products, Los Ángeles, CA). Se calculó HOMA-IR como  $[\text{insulina en ayunas en mU/l}] \times [\text{glucosa en ayunas en mg/dl}] / 405$ . Se midió la PCR mediante un método muy sensible (Architect c8000; Abbott, Wiesbaden, Alemania). Se evaluó la adiponectina HMW mediante ELISA (Linco, St. Louis, MO). Se midieron la androstendiona y la testosterona circulante mediante cromatografía de líquidos - espectrometría de masas en tandem, usando un enfoque basado en un método descrito.<sup>19</sup> En resumen, se mezclaron 50  $\mu$ l de muestra con 20  $\mu$ l de una mezcla ISTD (testosterona-d3 5 ng/ml) y 150  $\mu$ l de acetonitrilo para la precipitación de proteínas. Se centrifugaron las muestras y después de la evaporación del sobrenadante (40°C bajo corriente de nitrógeno), se añadió 1 ml de agua. Se extrajo la mezcla con 3 ml de terc-butil metil éter y se separó la fase orgánica y se evaporó hasta sequedad. Se reconstituyeron los extractos con 100  $\mu$ l de una mezcla de agua desionizada:metanol (1:1, v/v) y se inyectaron 10  $\mu$ l en el sistema de cromatografía de líquidos - espectrometría de masas en tandem (Acquity UPLC acoplado a un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo Xevo, Waters). Se realizó la separación mediante cromatografía de líquidos usando un programa de gradiente; se cambió linealmente el porcentaje de disolvente orgánico tal como sigue: 0 min, 70%; 0,5 min, 70%; 3 min, 95%; 3,5 min, 95%; 3,6 min, 95%; 5 min, 70%. Se determinaron los andrógenos mediante un método de monitorización de reacciones seleccionadas adquiriendo dos transiciones para cada analito (289 → 97 y 289 → 109 para testosterona, 287 → 97 y 287 → 109 para androstendiona, y 292 → 97 y 292 → 109 para patrón interno). Se obtuvieron datos cuantitativos con ambas transiciones. Se usaron patrones de disolvente a cinco niveles de concentración con propósitos de cuantificación. Se usó el software MassLynx para la gestión de datos. Se calcularon los índices libres de testosterona y androstendiona como 100 veces la razón de la concentración de andrógenos circulantes (en nmol/l) con respecto a la de la globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS, en nmol/l). En ausencia de valores normales (con estos métodos, en este rango de edad y en esta población étnica), las puntuaciones Z de andrógenos libres derivaron de los resultados obtenidos con los mismos métodos en niñas sanas de edad y origen étnico similares, y con menstruaciones regulares (tabla 2). La homogeneidad relativa de esta población indicativa condujo a desviaciones estándar relativamente pequeñas, y estas deben tenerse en cuenta al interpretar las desviaciones de la puntuación Z relativamente elevadas en la población del presente estudio.

*Ovulación*

Se infirieron ovulaciones combinando la evidencia de los diarios menstruales y las mediciones de progesterona salival. Se midieron las concentraciones de progesterona en saliva obtenida durante los trimestres segundo y cuarto del año tras el tratamiento (meses de estudio 15-18 y 21-24, en la tabla 1). Se recogieron muestras de saliva una vez a la semana (el mismo día de la semana) durante 12 semanas consecutivas dentro de cada trimestre, para un total de 24 muestras por paciente. Se suministraron las muestras (aproximadamente 5 ml cada una) después de un enjuague

bucal con agua limpia y antes de la ingesta de alimentos, escupiendo en un colector de plástico. Se evitó el uso de dispositivos estimulantes de la salivación. Se etiquetó cada colector (nombre y fecha) antes de guardarlos en el congelador de la casa del paciente. Despues de completarse cada recogida de saliva de 12 semanas, se llevaron las muestras de saliva al hospital en bolsas isotérmicas, junto con un diario menstrual que mantuvo cada niña y que abarcó 14 semanas (incluidas 2 semanas después de las 12 semanas de recogida de saliva). Tras la recepción, se descongelaron las muestras y se transfirieron a tubos de polipropileno, se centrifugaron durante 15 min a 3000 rpm para retirar los restos celulares y luego se almacenaron a -20°C durante un máximo de 3 meses hasta el ensayo. Se descongelaron las muestras de saliva y se centrifugaron de nuevo el día de la medición de progesterona mediante ELISA (Novatec, Immundiagnostica, Dietzenbach, Alemania); los coeficientes de variación intra e interensayo fueron del 5,5% y el 6,0%, y el límite de detección fue de 3,8 pg/ml. Se identificaron ovulaciones candidatas mediante el uso de un menor punto de corte de progesterona de 99 pg/ml, según lo recomendado por el fabricante del ensayo. Se confirmaron las ovulaciones candidatas cuando el diario menstrual indicó que la menstruación no comenzó hasta 2 semanas antes de obtener la muestra de saliva en cuestión, y comenzó en el plazo de las 2 semanas posteriores. Todas las ovulaciones que se confirmaron en este proceso en dos etapas, demostraron estar asociadas con concentraciones de progesterona salival >150 pg/ml; por el contrario, ninguna de las ovulaciones candidatas con concentraciones >150 pg/ml se vio afectada por el patrón menstrual.

#### *Estadística*

Se realizaron análisis con SPSS 22.0 (SPSS, Chicago, IL). Se compararon los cambios longitudinales en las variables cuantitativas entre los grupos mediante un modelo lineal general de medidas repetidas. Se sometieron a prueba las diferencias en los cambios longitudinales entre grupos mediante el término de interacción entre los efectos entre y dentro de los sujetos. Se buscó la diferencia entre grupos en los números de ovulaciones mediante la prueba U de Mann-Witney y la de las fracciones normoovulatorias mediante la prueba exacta de Fisher. Se buscaron asociaciones entre variables cuantitativas mediante análisis de correlación. P <0,05 se consideró estadísticamente significativo.

#### Resultados

##### *Complejidad del estudio, observancia del tratamiento, efectos secundarios*

La tasa de complejidad del estudio fue del 94% (un abandono tras el tratamiento en cada grupo). Se estimó la observancia del tratamiento en >97%, tal como se evalúa según los antecedentes y el recuento de píldoras. Los efectos secundarios notables fueron manchado en el primer mes (el 17% de las niñas con ACO) y molestias abdominales ocasionales/leves en el primer mes (el 11% de las niñas con SPIOMET).

##### *Desenlace primario: ovulación tras el tratamiento*

El tratamiento con SPIOMET estuvo seguido por una tasa de ovulación 2,5 veces mayor y por una fracción de niñas normoovulatorias 6 veces mayor que con ACO (tabla 2). El riesgo absoluto de oligoanovulación fue el 65% menor tras SPIOMET que con ACO (intervalo de confianza del 95%, 40-89%). El número que es necesario tratar con SPIOMET para observar una niña con SOP adicional con normoovulación fue de 2 (intervalo de confianza del 95%, 1,1-2,5).

Las tasas de ovulación tras el tratamiento se asociaron con cambios de la grasa hepática durante el tratamiento y cambios tras frente a antes del tratamiento de la testosteronemia libre (figura 1), también después de ajustes por cambios en el IMC y la masa grasa total.

Los patrones representativos de antecedentes menstruales y progesterona salival (figura 2) ilustran que las niñas con antecedentes menstruales similares tras ACO o SPIOMET pueden tener tasas de ovulación notablemente diferentes. Sólo se observaron bajos números de ovulaciones (0 ó 1 en 12 + 12 semanas) tras ACO [el 35% de estas niñas], y sólo se observaron altos números (5 ó 6) tras SPIOMET [el 59% de esas niñas] (figura 7).

##### *Desenlaces secundarios*

El tratamiento con SPIOMET estuvo acompañado de un espectro de efectos de normalización, incluyendo sobre la grasa hepática (figura 3), la grasa visceral, el perímetro de la cintura y la insulina circulante, PCR y adiponectina HMW (tabla 3). La grasa hepática y visceral, así como la insulineremia estimulada por glucosa, se mantuvieron más normales tras SPIOMET que tras ACO (tabla 4). La hiperandrogenemia se normalizó más lentamente durante el tratamiento con SPIOMET que con el tratamiento con ACO, pero también se recuperó más lentamente tras SPIOMET (figura 3). El IMC, la masa magra y la masa grasa subcutánea abdominal se mantuvieron estables en ambos grupos durante todo el estudio.

#### Conclusión

Los tratamientos aleatorizados para niñas adolescentes con SOP estuvieron seguidos por tasas de ovulación notablemente diferentes. Más pérdida de exceso de grasa hepática durante el tratamiento se asoció con tasas de ovulación tras el tratamiento más normales.

5 Los resultados secuenciales del presente estudio corroboran un concepto en el que la grasa hepatovisceral y/o hiperinsulinemia son factores clave de SOP<sup>7,8,9</sup> que tienen acciones concertadas en múltiples niveles, incluida una regulación por incremento de la secreción de gonadotropina a nivel neuroendocrino,<sup>20</sup> y una regulación por incremento de la liberación de andrógenos a nivel ovárico.<sup>21</sup>

10 Dado que las normalizaciones asociadas con SPIOMET de la grasa hepática y visceral se produjeron en ausencia de cambios detectables en el peso corporal, la masa magra o la grasa total, pueden haber sido provocadas por un desplazamiento de la grasa desde depósitos centrales/ectópicos (hígado y vísceras) hacia depósitos periféricos/eutópicos (tejido adiposo subcutáneo), reduciendo de ese modo posiblemente cualquier comorbilidad relacionada con el almacenamiento de grasa ectólica.<sup>22,23</sup>

15 Una mayor pérdida durante el tratamiento del exceso de grasa central, en particular la grasa del hígado, estuvo seguida por más ovulaciones tras el tratamiento. Por tanto, la oligoanovulación en el SOP puede ser una imagen espectral de la oligoanovulación en atletas de élite, que durante mucho tiempo se ha relacionado con un déficit de grasa central.<sup>24</sup> Puede que haya llegado el momento de actualizar el concepto de "el peso adecuado para la ovulación"<sup>25</sup> en un concepto de "la cantidad adecuada de grasa hepatovisceral para la ovulación", en el que una curva en forma de U representa la relación entre la cantidad de grasa hepatovisceral (a lo largo del eje X) y la prevalencia de la oligoanovulación (a lo largo del eje Y).<sup>7</sup> La mayoría de las mujeres con SOP con elevación de LH, exceso de andrógenos y anovulación pueden no tener un trastorno ovárico, sino que pueden estar en un modo endocrino que se desencadena más allá de un umbral individual de grasa hepatovisceral, y que se conserva evolutivamente como mecanismo de realimentación que reduce la obesidad central,<sup>26</sup> y como mecanismo de protección que previene embarazos de alto riesgo.<sup>27</sup> El retraso de SOP adolescente por el tratamiento temprano con metformina (de 8 a 12 años de edad) se asoció también a la reducción combinada del exceso de grasa hepática y visceral.<sup>28,29</sup> Las especulaciones evolutivas y la evidencia ontogénica coinciden para sugerir que el SOP no es un síndrome ovárico, sino más bien una secuencia de obesidad central pseudoovárica (socp).

20 Los presentes resultados revelaron una asociación entre la grasa hepática y la función ovulatoria (figura 1), independientemente del peso corporal, la masa magra, la masa grasa total y la masa grasa subcutánea abdominal. Aunque los presentes hallazgos se obtuvieron principalmente en adolescentes no obesas con SOP y con un peso corporal estable, pueden ofrecer no obstante una explicación de por qué un estilo de vida más saludable y/o la pérdida de peso pueden ser tan efectivos para mejorar la función ovulatoria espontánea (o la capacidad de respuesta a la inducción de ovulación) en adolescentes obesas y mujeres con SOP: el hígado parece ser el primer depósito en perder grasa tras el inicio de un estilo de vida más saludable y/o la pérdida de peso, y las vísceras parecen ser las siguientes.<sup>30,31</sup> De hecho, en personas obesas con una dieta baja en calorías, una pérdida de peso aproximada del 10% se ve acompañada de reducciones aproximadas del 60% de grasa hepática, el 20% de grasa visceral y sólo el 10% de grasa subcutánea.<sup>31</sup>

25 30 35 40 El reconocimiento de un papel clave de la grasa hepatovisceral en el fenotipo de SOP ofrece una explicación de por qué las adolescentes no obesas con SOP tienden a tener un peso al nacer bastante bajo:<sup>7,9</sup> las niñas con menor peso al nacer tienden a tener más grasa hepática y visceral (independientemente del IMC), y esto desde la segunda infancia en adelante.<sup>32,33</sup>

45 En conclusión, SPIOMET normaliza las tasas de ovulación tras el tratamiento de niñas adolescentes con SOP más que lo hace ACO. Reenfocar el tratamiento de SOP hacia la reducción temprana de la grasa ectólica, en particular la grasa del hígado, puede prevenir parte de la subfecundidad oligoanovulatoria posterior.

#### Ejemplo 2: Comprimido farmacéutico

50 Para la fabricación del comprimido farmacéutico, se mezclan los principios activos espironolactona, metformina y pioglitazona con polivinilpirrolidona. Se realiza una granulación en húmedo de bajo cizallamiento y se secan y muelen los gránulos. Se mezclan los excipientes restantes (croscarmelosa sódica, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y poli(alcohol vinílico)) con los gránulos molidos y se mezclan por completo con poli(alcohol vinílico) lubricante. La mezcla finalmente se comprime para dar comprimidos que tienen la siguiente composición.

55 55 El núcleo de comprimido resultante contenía:

Núcleo de comprimido	Cantidad/mg	Función
Núcleo		
espironolactona	50	Principio activo
pioglitazona	7,5	Principio activo
metformina	850	Principio activo
Polivinilpirrolidona	55	Aglutinante
Croscarmelosa sódica	30	Diluyente
Celulosa microcristalina	70	Disgregante

Estearato de magnesio	10	Lubricante
Poli(alcohol vinílico)	26,5	Polímero formador de película

En una realización, se recubrió el comprimido con un recubrimiento de película.

## Bibliografía

- Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK; Endocrine Society. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4565-92.
- Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2015;36:487-525.
- Kuchenbecker WK, Groen H, van Asselt SJ, Bolster JH, Zwerver J, Slart RH, Vd Jagt EJ, Muller Kobold AC, Wolffenbuttel BH, Land JA, Hoek A. In women with polycystic ovary syndrome and obesity, loss of intra-abdominal fat is associated with resumption of ovulation. *Hum Reprod* 2011;26:2505-12.
- Jones H, Sprung VS, Pugh CJ, Daousi C, Irwin A, Aziz N, Adams VL, Thomas EL, Bell JD, Kemp GJ, Cuthbertson DJ. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterised by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3709-16.
- Göbl CS, Ott J, Bozkurt L, Feichtinger M, Rehmann V, Cserjan A, Heinisch M, Steinbrecher H, JustKukurova I, Tuskova R, Leutner M, Vytiska-Binstorfer E, Kurz C, Weghofer A, Tura A, Egarter C, Kautzky-Willer A. To assess the association between glucose metabolism and ectopic lipid content in different clinical classifications of PCOS. *PLoS One* 2016;11:e0160571.
- Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibáñez L, Pena A, Horikawa R, Gomez-Lobo V, Joel D, Tfayli H, Arslanian S, Dabadghao P, Garcia Rudaz C, Lee PA. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Horm Res Paediatr* 1 de abril de 2015 [Publicación electrónica].
- Ibáñez L, Ong KK, López-Bermejo A, Dunger DB, de Zegher F. Hyperinsulinemic androgen excess in adolescent girls. *Nat Rev Endocrinol* 2014;100:499-508.
- de Zegher F, Ibáñez L. Early origins of polycystic ovary syndrome: hypotheses may change without notice. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3682-5.
- de Zegher F, López-Bermejo A, Ibáñez L. Adipose tissue expandability and the early origins of PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20:418-23.
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowitz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16057.
- Lass N, Kleber M, Winkel K, Wunsch R, Reinehr T. Effect of lifestyle intervention on features of polycystic ovarian syndrome, metabolic syndrome, and intima-media thickness in obese adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3533-40.
- Hecht Baldauff N, Arslanian S. Optimal management of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Arch Dis Child* 2015;100:1076-83.
- Rosenfield RL. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics* 2015;136:1154-65.
- Bonny AE, Appelbaum H, Connor EL, Cromer B, DiVasta A, Gomez-Lobo V, Harel Z, Huppert J, Sucato G; NASPAG Research Committee. Clinical variability in approaches to polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25:259-61.
- Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Sensitization to insulin in adolescent girls to normalise hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidaemia and hyperinsulinism after precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3526-30.
- Ibáñez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in nonobese adolescents and women. *Hum Reprod Update* 2006; 12:243-52.
- Ibáñez L, Diaz M, Sebastian G, Marcos MV, Lopez-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* 2013; 98:E902-7.
- 5 18. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state and clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 1. *Endocr Pract* 2015;21:1291-300.
- 10 19. Marcos J, Renau N, Casals G, Segura J, Ventura R, Pozo OJ. Investigation of endogenous corticosteroids profiles in human urine based on liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal Chim Acta* 2014; 812:92-104.
- 15 20. George JT, Kakkar R, Marshall J, Scott ML, Finkelman RD, Ho TW, Veldhuis J, Skorupskaite K, Anderson RA, McIntosh S, Webber L. Neurokinin B receptor antagonism in women with Polycystic Ovary Syndrome: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 26 de julio de 2016;jc20161202. [Publicación electrónica avance de la edición impresa]
- 20 21. McAllister JM, Legro RS, Modi BP, Strauss JF 3rd. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:118-24.
- 25 22. Shulman GI. Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidaemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med* 2014;371:2237-8.
- 25 23. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901-10.
- 30 24. Frisch RE, Snow RC, Johnson LA, Gerard B, Barbieri R, Rosen B. Magnetic resonance imaging of overall and regional body fat, estrogen metabolism, and ovulation of athletes compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:471-7.
- 30 25. Frisch RE. The right weight: body fat, menarche and ovulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1990;4:419-39.
- 35 26. Dumesic DA, Abbott DH, Eisner JR, Herrmann RR, Reed JE, Welch TJ, Jensen MD. Pituitary desensitization to gonadotropin-releasing hormone increases abdominal adiposity in hyperandrogenic anovulatory women. *Fertil Steril* 1998;70:94-101.
- 40 27. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MP, La Sala GB, Fauser BC. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2015;21:575-92.
- 45 28. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Diaz M, Marcos MV, de Zegher F. Pubertal metformin therapy to reduce total, visceral, and hepatic adiposity. *J Pediatr* 2010;156:98-102.
- 50 29. Ibáñez L, López-Bermejo A, Diaz M, Marcos MV, de Zegher F. Early metformin therapy (age 8-12 years) in girls with precocious pubarche to reduce hirsutism, androgen excess, and oligomenorrhea in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1262-7.
- 55 30. Fonvig CE, Chabanova E, Ohrt JD, Nielsen LA, Pedersen O, Hansen T, Thomsen HS, Holm JC. Multidisciplinary care of obese children and adolescents for one year reduces ectopic fat content in liver and skeletal muscle. *BMC Pediatr* 2015;15:196.
- 55 31. Vogt LJ, Steveling A, Meffert PJ, Kromrey ML, Kessler R, Hosten N, Krüger J, Gärtner S, Aghdassi AA, Mayerle J, Lerch MM, Kühn JP. Magnetic resonance imaging of changes in abdominal compartments in obese diabetics during a low-calorie weight-loss program. *PLoS One* 2016;11:e0153595.
- 60 32. Ibáñez L, Lopez-Bermejo A, Suárez L, Marcos MV, Díaz M, de Zegher F. Visceral adiposity without overweight in children born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2079-83.
- 65 33. Sebastiani G, Diaz M, Bassols J, Aragonés G, López-Bermejo A, de Zegher F, Ibáñez L. The sequence of prenatal growth restraint and post-natal catch-up growth leads to a thicker intima-media and more pre-peritoneal and hepatic fat by age 3-6 years. *Pediatr Obes* 2016;11:251-7.
- 65 34. Ibáñez L, de Zegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2691-5.

35. Legro RS, Dodson WC, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, Stetter CM, Williams NI, Gnatuk CL, Estes SJ, Fleming J, Allison KC, Sarwer DB, Coutifaris C, Dokras A. Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4048-58.
- 5 36. Legro RS, Dodson WC, Kunselman AR, Stetter CM, Kris-Etherton PM, Williams NI, Gnatuk CL, Estes SJ, Allison KC, Sarwer DB, Diamond MP, Schlaff WD, Casson PR, Christman GM, Barnhart KT, Bates GW, Usadi R, Lucidi S, Baker V, Zhang H, Eisenberg E, Coutifaris C, Dokras A. Benefit of delayed fertility therapy with preconception weight loss over immediate therapy in obese women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:2658-66.
- 10 37. De Souza LR, Berger H, Retnakaran R, Maguire JL, Nathens AB, Connelly PW, Ray JG. First-trimester maternal abdominal adiposity predicts dysglycaemia and gestational diabetes mellitus in midpregnancy. *Diabetes Care* 2016;39:61-4.
- 15 38. Ibanez, Lourdes; Diaz, Marta; Lopez-bermejo, Abel; De Zegher, Francis e.: "oral contraception versus low-dose pioglitazone - spironolactone - metformin (piospimet)", endocrine reviews, vol. 35, no. 3, SUN-0102, 22 de junio de 2014 (22-06-2014).
- 20 39. Documento WO 2008/098318 A1 (Univ Leuven Kath [BE]; De Zegher Francis [BE]; Ibanez Lourdes [ES]) 21 de agosto de 2008 (21-08-2008).
- 25 40. Ibanez I et al: "low-dose pioglitazone and low-dose flutamide added to metformin and oestro-progestagens for hyperinsulinaemic women with androgen excess: add-on benefits disclosed by a randomized double-placebo study over 24 months", *clinical endocrinology*, blackwell scientific publications, Oxford, GB, vol. 71, no. 3, 1 de septiembre de 2009 (01-09-2009), páginas 351-357.
- 30 41. Ibanez I et al: "low-dose pioglitazone, flutamide, metformin plus an estro-progestagen for non-obese young women with polycystic ovary syndrome: increasing efficacy and persistent safety over 30 months", *gynecological endocrinology*, Taylor & Francis, GB, vol. 26, no. 12, 1 de diciembre de 2010 (01-12-2010), páginas 869-873.
- 35 42. L Radosh: "Drug treatments for polycystic ovary syndrome", *Am Fam Physician*, 15 April 2009 (2009-04-15), páginas 671-676, Estados Unidos Recuperado de Internet: URL:<http://www.aafp.org/afp/2009/0415/p671.pdf> el 16-01-2017
43. Reem A Al Khalifah et al., "The effectiveness and safety of treatments used for polycystic ovarian syndrome management in adolescents: a systematic review and network meta-analysis protocol", *Systematic Reviews*, 23 de septiembre de 2015, 4, 125.

40 Tabla 1. Diseño del estudio

Meses del estudio	0	6	12	18	24
Ingesta de ACO o SPIOMET (0-12 meses) *		✓	✓		
Marcadores clínicos y circulantes ^	✓	✓	✓	✓	✓
DXA, IRM abdominal, GIMc &	✓	✓	✓	✓	✓
Prueba de tolerancia oral a la glucosa	✓		✓		✓
Evaluación de la ovulación #	e			✓	✓

\* ACO, anticonceptivo oral, SPIOMET, espironolactona-pioglitazona-metformina a baja dosis;

45 Aleatorización 1:1 con estratificación por edad e IMC

^ extracción de muestras de sangre por la mañana en ayunas, en fase folicular temprana

50 & DXA, absorciometría de rayos X dual; IRM, obtención de imágenes por resonancia magnética (grasa hepática y visceral);

GIMc, grosor de la íntima-media carotídea

55 # mediante la progesterona salival semanal a lo largo de 12 semanas antes de la visita del estudio, en combinación con un diario menstrual a lo largo de las mismas 12 semanas + 2 semanas posteriores

Tabla 2. Resultados de ovulación

	Etinilestradiol-levonorgestrel (N=17)			SPIOMET (N=17)		
	15-18 m. (12 sem.)	21-24 m. (12 sem.)	Total (24 sem.)	15-18 m. (12 sem.)	21-24 m. (12 sem.)	Total (24 sem.)
Número de ovulación	1,0 ± 0,2	0,8 ± 0,2	1,8 ± 0,3	2,5 ± 0,2 <sup>j</sup>	1,9 ± 0,3 <sup>h,j</sup>	4,4 ± 0,3 <sup>j</sup>
Fracción normoovulatoria (%) <sup>&amp;</sup>	29	24	12	94 <sup>j</sup>	71 <sup>i</sup>	71 <sup>j</sup>

Se expresan los resultados como media ± E.E.M.

5

m.: meses; sem.: semanas

10<sup>a</sup>La normoovulación se define como 2 ó 3 ovulaciones inferidas a lo largo de 12 semanas, o como 4 o más ovulaciones a lo largo del intervalo total de 24 semanas.

<sup>h</sup>p ≤0,05, para cambios dentro del grupo a lo largo del tiempo; <sup>i</sup>p ≤0,005 y <sup>j</sup>p ≤0,001, para diferencias entre grupos.

Tabla 3. Resultados durante el tratamiento (0-12 meses).

	Etimilestradiol-levonorgestrel (N=18)			SPIOMET (N=18)				
	Inicio <sup>a</sup>	6 m.	12 m.	Δ 0-12 m.	Inicio <sup>a</sup>	6 m.	12 m.	Δ 0-12 m.
Puntuación Z de peso al nacer	-0,5 ± 0,2				-0,4 ± 0,3			-0,1 ± 0,1
Edad en menarquia (a.)	11,7 ± 0,2				11,7 ± 0,2			-4 ± 1
Edad (a)	15,9 ± 0,3				15,8 ± 0,3			66 <sup>g</sup>
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,0 ± 0,8				23,4 ± 0,7			-6 ± 1
Puntuación Z de IMC	0,8 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,0 ± 0,3	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,2	0,5 ± 0,2	-0,1 ± 0,1
Perímetro de la cintura (cm)	75 ± 2	76 ± 2	76 ± 2	1 ± 1	76 ± 2	73 ± 1	73 ± 1 <sup>d</sup>	-4 ± 1
Menstruación regular endógena (%)	33	0 <sup>c</sup>	0 <sup>c</sup>	-33	28	89 <sup>d</sup>	94 <sup>d</sup>	66 <sup>g</sup>
Puntuación de hirsutismo	17 ± 1	14 ± 1 <sup>d</sup>	13 ± 1 <sup>d</sup>	-3 ± 1	15 ± 1	11 ± 1 <sup>d</sup>	9 ± 1 <sup>d</sup>	
Puntuación de acné	1,9 ± 0,2	1,4 ± 0,1 <sup>d</sup>	1,3 ± 0,1 <sup>d</sup>	-0,6 ± 0,2	2,1 ± 0,2	1,2 ± 0,1 <sup>d</sup>	1,0 ± 0,1 <sup>d</sup>	-1,1 ± 0,2
GFHS (nmol/l)*	30 ± 3	65 ± 8 <sup>d</sup>	61 ± 6 <sup>d</sup>	31 ± 6	28 ± 2	34 ± 3 <sup>b</sup>	34 ± 3 <sup>b</sup>	6 ± 3 <sup>g</sup>
Testosterona (nmol/l)*	1,2 ± 0,1	0,7 ± 0,1 <sup>c</sup>	0,5 ± 0,1 <sup>d</sup>	-0,7 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,6 ± 0,1 <sup>d</sup>	-0,6 ± 0,1
Androstendiona (nmol/l)*	5,3 ± 0,4	3,5 ± 0,3 <sup>d</sup>	2,4 ± 0,2 <sup>d</sup>	-2,9 ± 0,4	6,3 ± 0,5	4,4 ± 0,3 <sup>c</sup>	3,0 ± 0,2 <sup>d</sup>	-3,2 ± 0,5
Puntuación Z de testosterona libre	6,8 ± 0,8	0,1 ± 0,4 <sup>d</sup>	-0,2 ± 0,3 <sup>d</sup>	-7,0 ± 0,8	7,9 ± 1,3	5,0 ± 0,9 <sup>b</sup>	1,6 ± 0,5 <sup>d</sup>	-6,3 ± 1,1
Puntuación Z de androstendiona libre	5,6 ± 1,0	0,2 ± 0,3 <sup>d</sup>	-0,4 ± 0,4 <sup>d</sup>	-5,9 ± 0,9	6,9 ± 0,7	3,4 ± 0,6 <sup>d</sup>	1,9 ± 0,7 <sup>d</sup>	-5,0 ± 0,8
Insulina en ayunas (pmol/l)*	92 ± 12	97 ± 9	106 ± 16	14 ± 11	76 ± 8	54 ± 7 <sup>c</sup>	43 ± 6 <sup>d</sup>	-33 ± 8 <sup>g</sup>
HOMA-IR*	2,9 ± 0,4	3,0 ± 0,3	3,2 ± 0,5	0,3 ± 0,4	2,3 ± 0,3	1,7 ± 0,2 <sup>b</sup>	1,2 ± 0,2 <sup>d</sup>	-1,0 ± 0,3 <sup>f</sup>

Tabla 3. Cont.

PTOG	puntuación Z de glucemia media	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,3 ± 0,1	-0,1 ± 0,1
	Puntuación Z de insulinenia media	3,6 ± 0,6	3,6 ± 0,7	0,0 ± 0,6	2,8 ± 0,5	-2,3 ± 0,4 <sup>f</sup>
ALT (U/l)	15 ± 1	17 ± 2	19 ± 2 <sup>b</sup>	4 ± 2	14 ± 1	15 ± 2
AST (U/l)	16 ± 1	17 ± 2	17 ± 1	1 ± 1	16 ± 1	17 ± 1
GGT (U/l)	12 ± 1	15 ± 1 <sup>c</sup>	16 ± 1 <sup>d</sup>	4 ± 1	13 ± 1	11 ± 1 <sup>b</sup>
Triacilglicerol (mmol/l)	0,6 ± 0,04	0,7 ± 0,04	0,6 ± 0,04	0,0 ± 0,04	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,1
Colesterol LDL (mmol/l)	2,3 ± 0,1	2,6 ± 0,1 <sup>b</sup>	2,6 ± 0,1 <sup>b</sup>	0,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,2 ± 0,1
Colesterol HDL (mmol/l)	1,3 ± 0,05	1,4 ± 0,05	1,3 ± 0,05	0,0 ± 0,02	1,3 ± 0,05	1,4 ± 0,05 <sup>b</sup>
Adiponectina HMW (mg/l)*	7,7 ± 0,3	9,2 ± 1,3	12,6 ± 1,5 <sup>c</sup>	4,8 ± 1,6	9,6 ± 1,4	13,4 ± 1,7
Proteína C reactiva (mg/l)*	1,4 ± 0,2	2,7 ± 0,4 <sup>b</sup>	2,8 ± 0,6 <sup>b</sup>	1,4 ± 0,7	1,5 ± 0,4	0,5 ± 0,1 <sup>c</sup>
GIM carotídea (mm)	0,37 ± 0,01	0,37 ± 0,01	0,37 ± 0,01	0,00 ± 0,01	0,37 ± 0,01	0,36 ± 0,01 <sup>d</sup>
Tensión arterial sistólica (mmHg)	115 ± 2	112 ± 3	114 ± 2	-1 ± 2	114 ± 2	111 ± 2
Tension arterial diastólica (mmHg)	72 ± 2	76 ± 2	75 ± 3	4 ± 3	71 ± 2	73 ± 1
DXA	DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1,17 ± 0,03	1,18 ± 0,03	1,18 ± 0,03	0,00 ± 0,01	1,17 ± 0,03
	Masa magra (kg) <sup>#</sup>	35,1 ± 1,0	34,9 ± 1,0	34,8 ± 1,0	-0,3 ± 0,22	35,6 ± 1,1
	Masa grasa (kg) <sup>#</sup>	20,8 ± 1,5	20,5 ± 1,4	21,1 ± 1,5	0,3 ± 0,7	20,8 ± 1,7
IRM abd.	Grasa subc. (cm <sup>2</sup> ) <sup>  </sup>	149 ± 18	145 ± 17	142 ± 18	-8 ± 10	155 ± 18
	Grasa visceral (cm <sup>2</sup> ) <sup>  </sup>	43 ± 4	44 ± 5	42 ± 5	-1 ± 4	49 ± 5
	Grasa hepática (%) <sup>  </sup>	17 ± 1	21 ± 1	20 ± 2	3 ± 1	17 ± 1

Los valores son la media  $\pm$  E.E.M.

5 GFHS, globulina fijadora de hormonas sexuales; HOMA-IR, evaluación de modelo de homeostasis-resistencia a la insulina

PTOG, prueba de tolerancia oral a la glucosa;

10 GGT, gamma-glutamil transpeptidasa; HMW, alto peso molecular, GIM, grosor de íntima-media;

10 DXA, absorciometría de rayos X dual;

IRM abd., obtención de imágenes por resonancia magnética abdominal: subc., subcutáneo

15 <sup>a</sup> El 100% de estas niñas tuvieron pseudomenstruación en el plazo de 28 días, tras la ingesta de píldoras de placebo durante 7/28 días.

\* Valores indicativos en adolescentes sanas (n=18; edad de  $16,9 \pm 0,3$  años; IMC de  $21,1 \pm 0,6$  kg/m<sup>2</sup>); GFHS de  $59 \pm 5$  nmol/l; testosterona de  $0,7 \pm 0,1$  nmol/l;

20 androstendiona de  $3,4 \pm 0,2$  nmol/l; insulina en ayunas de  $21,0 \pm 2,1$  pmol/l; HOMA-IR de  $0,7 \pm 0,1$ ; GGT de  $12 \pm 1$  UI/l; adiponectina HMW de  $12,7 \pm 1,6$  mg/l; PCR de  $0,7 \pm 0,2$  mg/l.

25 <sup>#</sup> Valores de DXA indicativos en adolescentes sanas, de edad y altura coincidentes (n=41): masa magra de  $35,1 \pm 1,0$  kg; masa grasa de  $17,6 \pm 1,4$  kg.

<sup>¶</sup> Valores de IRM indicativos en adolescentes sanas (n=15; edad de  $15,7 \pm 0,3$  años; IMC de  $22,1 \pm 0,8$  kg/m<sup>2</sup>; grasa subc. de  $97 \pm 11$  cm<sup>2</sup>; grasa visceral de  $32 \pm 2$  cm<sup>2</sup>; grasa hepática del  $12 \pm 1$ %.

30 <sup>a</sup> sin diferencias significativas entre subgrupos aleatorizados al inicio.

<sup>b</sup>p  $\leq 0,05$ , <sup>c</sup>p  $\leq 0,01$  y <sup>d</sup>p  $\leq 0,001$  para cambios dentro de subgrupos ( $\Delta$ ) con respecto al inicio.

<sup>e</sup>p  $\leq 0,05$ , <sup>f</sup>p  $\leq 0,01$  y <sup>g</sup>p  $\leq 0,001$  para diferencias entre subgrupos en  $\Delta$  0-12 meses.

Tabla 4. Resultados tras el tratamiento (12-24 meses) y cambios acumulados (0-24 meses)

	Efimelastriol-levonorgestrel (N=17)				SPIOMET (N=17)		
	12 m.	18 m.	24 m.	$\Delta$ 0-24 m. <sup>a</sup>	12 m.	18 m.	$\Delta$ 0-24 m. <sup>a</sup>
Puntuación Z de peso al nacer	-0,6 ± 0,2				-0,6 ± 0,2		
Edad en menarquía (a.)	11,7 ± 0,2				11,7 ± 0,2		
Edad (a)	17,0 ± 0,3				16,7 ± 0,3		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,9 ± 0,8				22,8 ± 0,7		
Puntuación Z de IMC	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,1 ± 0,1	0,4 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,4 ± 0,3
Perímetro de la cintura (cm)	76 ± 2	75 ± 2	76 ± 2	1 ± 1	72 ± 1 <sup>d</sup>	72 ± 1 <sup>d</sup>	72 ± 1 <sup>d</sup>
Menstruación regular endógena (%)	0 <sup>c</sup>	53	59	24	94 <sup>d</sup>	88 <sup>d</sup>	82 <sup>d</sup>
Puntuación de hirsutismo	13 ± 1 <sup>d</sup>	13 ± 1 <sup>c</sup>	13 ± 1 <sup>d</sup>	-4 ± 1	9 ± 1 <sup>d</sup>	8 ± 1 <sup>d</sup>	7 ± 1 <sup>d</sup>
Puntuación de acné	1,3 ± 0,1 <sup>d</sup>	1,8 ± 0,2	1,7 ± 0,2	-0,4 ± 0,2	1,0 ± 0,1 <sup>d</sup>	1,0 ± 0,1 <sup>d</sup>	1,1 ± 0,1 <sup>d</sup>
GFHS (nmol/l)*	62 ± 6 <sup>d</sup>	35 ± 4	35 ± 4	6 ± 4	34 ± 3 <sup>b</sup>	42 ± 5 <sup>c</sup>	43 ± 4 <sup>c</sup>
Testosterona (nmol/l)*	0,6 ± 0,1 <sup>b</sup>	1,5 ± 0,2	1,6 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,6 ± 0,1 <sup>d</sup>	1,1 ± 0,1	1,2 ± 0,2
Androstanolina (nmol/l)*	2,5 ± 0,2 <sup>d</sup>	7,5 ± 1,0 <sup>b</sup>	5,7 ± 0,6	0,8 ± 0,9	3,0 ± 0,2 <sup>d</sup>	4,5 ± 0,3 <sup>b</sup>	5,3 ± 0,6
Puntuación Z de testosterona libre	-0,3 ± 0,3 <sup>d</sup>	9,7 ± 2,3	8,7 ± 1,7	1,8 ± 1,9	1,6 ± 0,5 <sup>d</sup>	3,9 ± 0,9 <sup>c</sup>	3,9 ± 0,7 <sup>b</sup>
Puntuación Z de androstanolina libre	-0,4 ± 0,4 <sup>d</sup>	9,4 ± 3,4	5,3 ± 1,1	-0,4 ± 1,4	2,0 ± 0,7 <sup>d</sup>	2,0 ± 0,7 <sup>d</sup>	3,0 ± 0,7 <sup>d</sup>
Insulina en ayunas (pmol/l)*	109 ± 16	91 ± 11	75 ± 10	-18 ± 10	43 ± 6 <sup>d</sup>	53 ± 7 <sup>b</sup>	46 ± 7 <sup>c</sup>
HOMA-IR*	3,3 ± 0,5	3,1 ± 0,4	2,2 ± 0,3 <sup>c</sup>	-0,8 ± 0,2	1,2 ± 0,2 <sup>d</sup>	1,6 ± 0,2 <sup>b</sup>	1,3 ± 0,2 <sup>c</sup>

Tabla 4. Cont.

PTOG	puntuación Z de glucemia media	0,2 ± 0,1	0,2 ± 0,1	0,0 ± 0,1	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,1	-0,1 ± 0,1
	Puntuación Z de insulinermia media	3,8 ± 0,7	2,8 ± 0,5	-0,9 ± 0,6	0,3 ± 0,3 <sup>d</sup>	0,5 ± 0,3 <sup>d</sup>	-2,2 ± 0,4 <sup>e</sup>
ALT (U/l)	18 ± 2	18 ± 3	14 ± 2	-1 ± 2	15 ± 1	13 ± 1	14 ± 1
AST (U/l)	16 ± 1	16 ± 1	15 ± 1	0 ± 1	17 ± 1	17 ± 2	15 ± 2
GGT (U/l)	17 ± 1 <sup>d</sup>	14 ± 1	13 ± 1	1 ± 1	11 ± 1 <sup>b</sup>	12 ± 1	12 ± 1
Triacilglicerol (mmol/l)	0,7 ± 0,04	0,5 ± 0,02	0,5 ± 0,02	-0,1 ± 0,04	0,6 ± 0,05 <sup>b</sup>	0,6 ± 0,06	0,5 ± 0,06 <sup>b</sup>
Colesterol LDL (mmol/l)	2,7 ± 0,2 <sup>b</sup>	2,3 ± 0,1	2,1 ± 0,1 <sup>b</sup>	-0,2 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,2 ± 0,1	2,1 ± 0,1 <sup>b</sup>
Colesterol HDL (mmol/l)	1,4 ± 0,05	1,5 ± 0,05 <sup>b</sup>	1,4 ± 0,03	0,1 ± 0,05	1,5 ± 0,07 <sup>b</sup>	1,3 ± 0,05	1,3 ± 0,05
Adiponectina HMW (mg/l)*	11,6 ± 1,5 <sup>c</sup>	7,0 ± 0,9	7,6 ± 0,8	0,1 ± 0,9	25,4 ± 3,7 <sup>d</sup>	15,1 ± 3,0 <sup>b</sup>	13,1 ± 2,4
Proteína C reactiva (mg/l)*	2,4 ± 0,5 <sup>b</sup>	1,1 ± 0,2	1,5 ± 0,5	0,2 ± 0,5	0,5 ± 0,1 <sup>d</sup>	0,7 ± 0,2 <sup>b</sup>	0,6 ± 0,1 <sup>b</sup>
GIM carotídea (mm)	0,37 ± 0,01	0,37 ± 0,01	0,36 ± 0,01	-0,01 ± 0,01	0,36 ± 0,01 <sup>d</sup>	0,35 ± 0,01 <sup>d</sup>	0,35 ± 0,01 <sup>c</sup>
Tensión arterial sistólica (mmHg)	112 ± 3	111 ± 2	112 ± 3	-3 ± 3	109 ± 1	111 ± 2	111 ± 2
Tensión arterial diastólica (mmHg)	76 ± 3	72 ± 1	73 ± 2	1 ± 2	70 ± 1	72 ± 1	69 ± 2
DXA							
DMO (g/cm <sup>2</sup> )	1,18 ± 0,03	1,18 ± 0,03	1,19 ± 0,03 <sup>c</sup>	0,02 ± 0,01	1,19 ± 0,03	1,18 ± 0,03	1,20 ± 0,03 <sup>b</sup>
Masa magra (kg) <sup>#</sup>	34,8 ± 1,0	35,2 ± 0,9	35,3 ± 0,9	0,2 ± 0,3	35,3 ± 1,0	35,6 ± 1,2	35,4 ± 1,1
Masa grasa (kg) <sup>#</sup>	20,6 ± 1,6	20,9 ± 1,7	21,4 ± 1,8	0,8 ± 1,0	20,4 ± 1,8	19,8 ± 1,8	18,4 ± 2,1
IRM abd.	Grasa subc. (cm <sup>2</sup> ) <sup>¶</sup>	138 ± 19	150 ± 22	152 ± 21	5 ± 15	142 ± 18	148 ± 21
	Grasa visceral (cm <sup>2</sup> ) <sup>¶</sup>	41 ± 5	40 ± 5	37 ± 3	-6 ± 4	33 ± 2 <sup>c</sup>	34 ± 2 <sup>b</sup>
	Grasa hepática (%) <sup>¶</sup>	20 ± 2	17 ± 1	17 ± 2	0 ± 1	10 ± 1 <sup>d</sup>	9 ± 1 <sup>d</sup>
						11 ± 1 <sup>d</sup>	11 ± 1 <sup>d</sup>

Los valores son la media  $\pm$  E.E.M.

5 GFHS, globulina fijadora de hormonas sexuales; HOMA-IR, evaluación de modelo de homeostasis-resistencia a la insulina

PTOG, prueba de tolerancia oral a la glucosa;

10 GGT, gamma-glutamil transpeptidasa; HMW, alto peso molecular, GIM, grosor de íntima-media;

10 DXA, absorciometría de rayos X dual;

IRM abd., obtención de imágenes por resonancia magnética abdominal: subc., subcutáneo

15 ^ El 100% de estas niñas tuvieron pseudomenstruación en el plazo de 28 días, tras la ingesta de píldoras de placebo durante 7/28 días.

\* Valores indicativos en adolescentes sanas (n=18; edad de  $16,9 \pm 0,3$  años; IMC de  $21,1 \pm 0,6 \text{ kg/m}^2$ );

20 GFHS de  $59 \pm 5 \text{ nmol/l}$ ; testosterona de  $0,7 \pm 0,1 \text{ nmol/l}$ ;

androstendiona de  $3,4 \pm 0,2 \text{ nmol/l}$ ; insulina en ayunas de  $21,0 \pm 2,1 \text{ pmol/l}$ ; HOMA-IR de  $0,7 \pm 0,1$ ; GGT de  $12 \pm 1 \text{ UI/l}$ ; adiponectina HMW de  $12,7 \pm 1,6 \text{ mg/l}$ ; PCR de  $0,7 \pm 0,2 \text{ mg/l}$ .

25 # Valores de DXA indicativos en adolescentes sanas, de edad y altura coincidentes (n=41): masa magra de  $35,1 \pm 1,0 \text{ kg}$ ; masa grasa de  $17,6 \pm 1,4 \text{ kg}$ .

† Valores de IRM indicativos en adolescentes sanas (n=15; edad de  $15,7 \pm 0,3$  años; IMC de  $22,1 \pm 0,8 \text{ kg/m}^2$ );

30 grasa subc. de  $97 \pm 11 \text{ cm}^2$ ; grasa visceral de  $32 \pm 2 \text{ cm}^2$ ; grasa hepática del  $12 \pm 1\%$ .

<sup>a</sup> sin diferencias significativas entre subgrupos aleatorizados al inicio.

<sup>b</sup>p  $\leq 0,05$ , <sup>c</sup>p  $\leq 0,01$  y <sup>d</sup>p  $\leq 0,001$  para cambios dentro de subgrupos ( $\Delta$ ) con respecto al inicio.

35 <sup>e</sup>p  $\leq 0,05$

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende espironolactona, pioglitazona y metformina para su uso en la prevención o el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico.
5. 2. Composición farmacéutica para uso según la reivindicación 1, en la prevención o el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear.
10. 3. Composición farmacéutica que comprende espironolactona, pioglitazona y metformina para su uso en la prevención o el tratamiento de la baja tasa de ovulación asociada con esteatosis hepática en niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear.
15. 4. Composición farmacéutica para su uso según las reivindicaciones 1 a 3, en la que cada una de espironolactona, pioglitazona y metformina se administran secuencialmente en formas de administración única independientes.
20. 5. Composición farmacéutica para su uso según las reivindicaciones 1 a 3, en la que dos de espironolactona, pioglitazona y metformina se administran en una forma de administración única y el compuesto restante se administra en una forma de administración independiente.
25. 6. Composición farmacéutica para su uso según las reivindicaciones 4 ó 5, en la que las formas de administración única se administran al mismo tiempo o en el plazo de 5 minutos a 1 hora entre sí, preferiblemente en el plazo de 15 minutos a 30 minutos entre sí.
30. 7. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 3, en la que la esteatosis hepática no está asociada con tener sobrepeso o ser obeso.
8. Composición farmacéutica para uso según las reivindicaciones 3 ó 7, en la que las niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear presentan un exceso de andrógenos.
35. 9. Composición farmacéutica para uso según las reivindicaciones 3, 7 u 8, en la que las niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear presentan hiperinsulinemia, bajos niveles de adiponectina, altos niveles de proteína C reactiva y/o altos niveles de gonadotropina.
10. 10. Composición farmacéutica para uso según las reivindicaciones 3, 7, 8 ó 9, en la que las niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear presentan exceso de grasa visceral y/o dislipidemia.
40. 11. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en la que las niñas adolescentes o mujeres en edad de procrear usan un anticonceptivo oral o no oral.
12. Composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 11, en la que dicho anticonceptivo no oral es un anticonceptivo intrauterino.
45. 13. Composición farmacéutica para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que una dosis diaria de dicha composición farmacéutica comprende entre 25 y 100 mg de espironolactona.
14. Composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que una dosis diaria de dicha composición comprende entre 5 y 15 mg de pioglitazona.
50. 15. Composición farmacéutica para uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en la que una dosis diaria de dicha composición comprende entre 500 y 1500 mg de metformina.

Figura 1

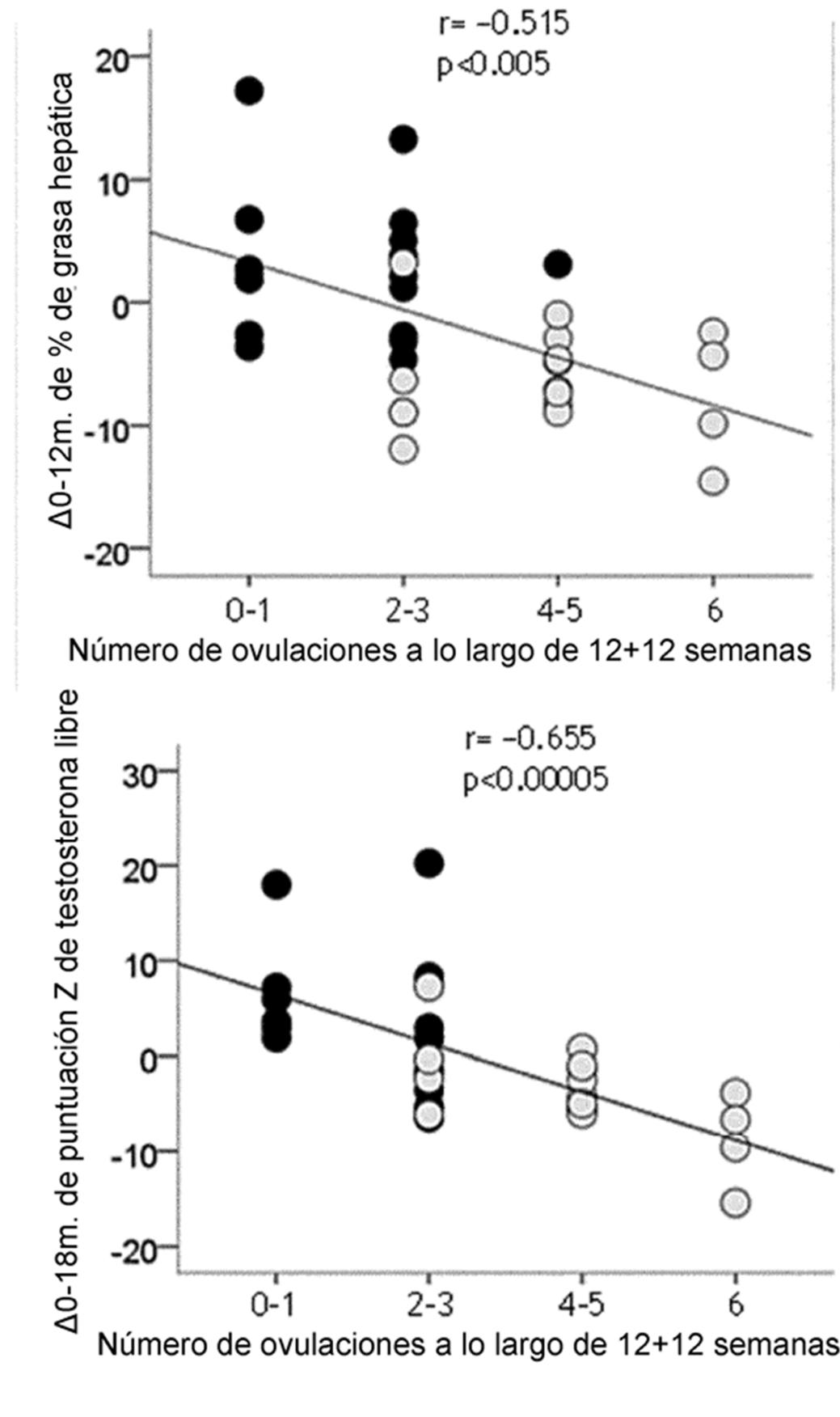


Figura 2

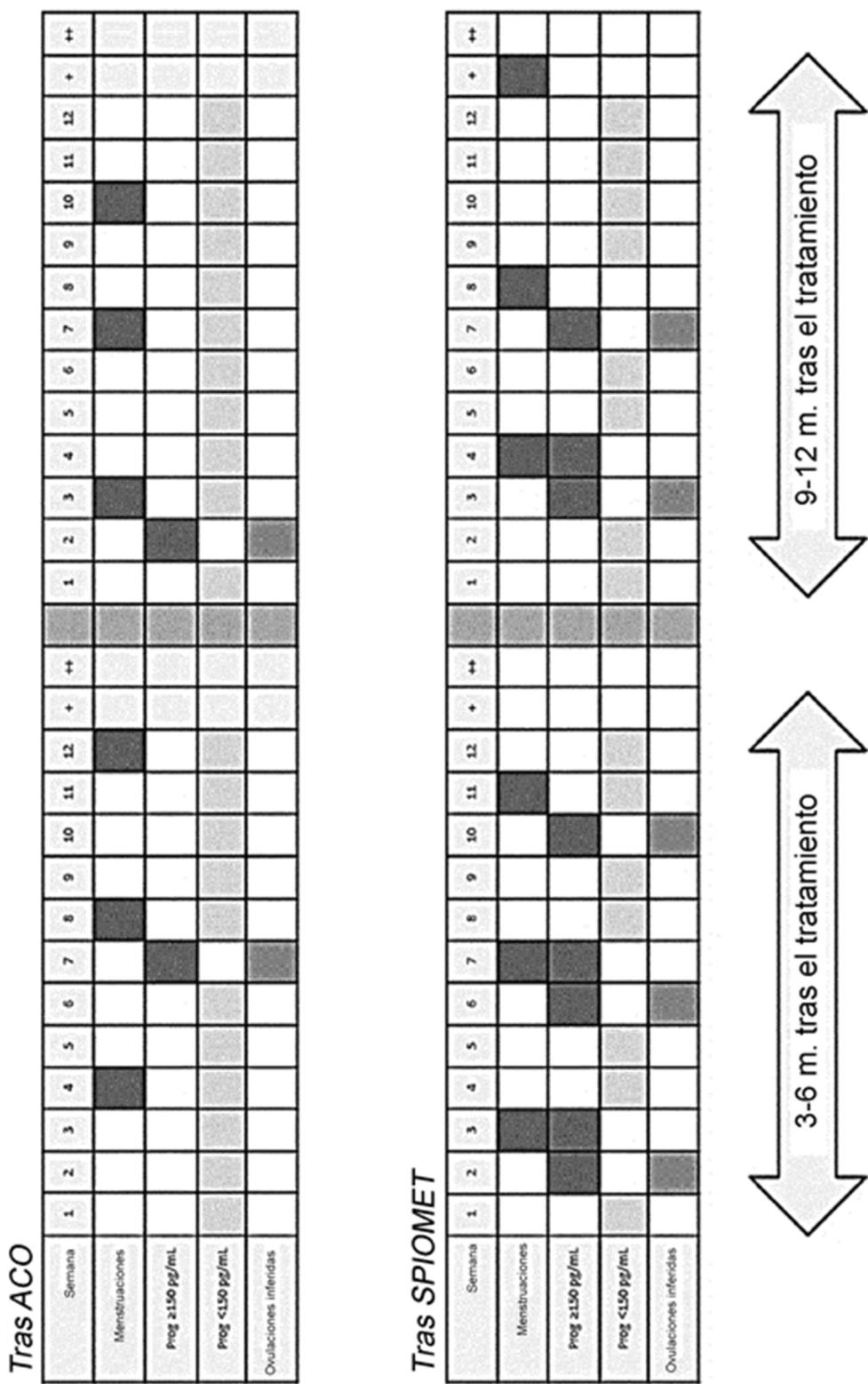


Figura 3

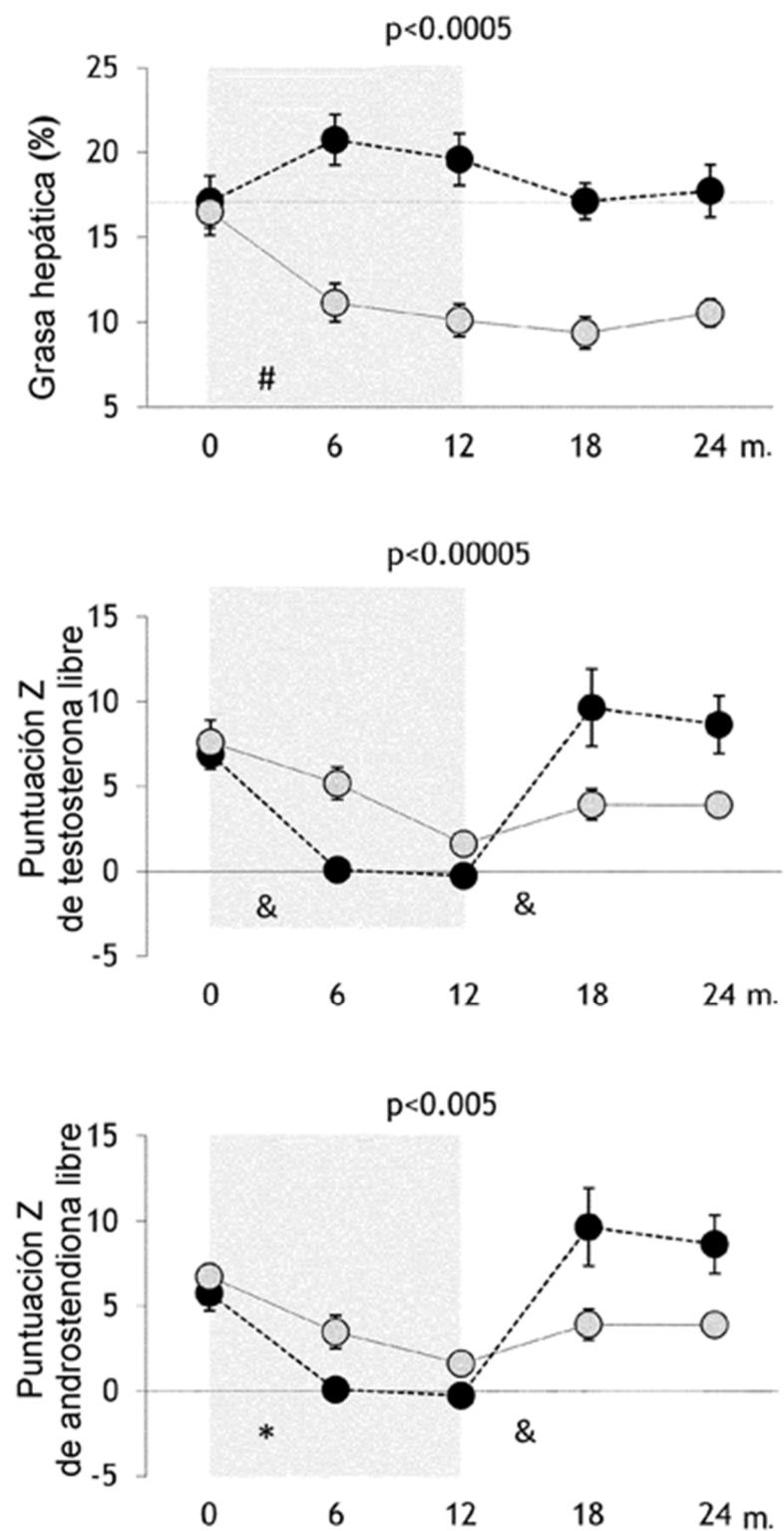


Figura 4

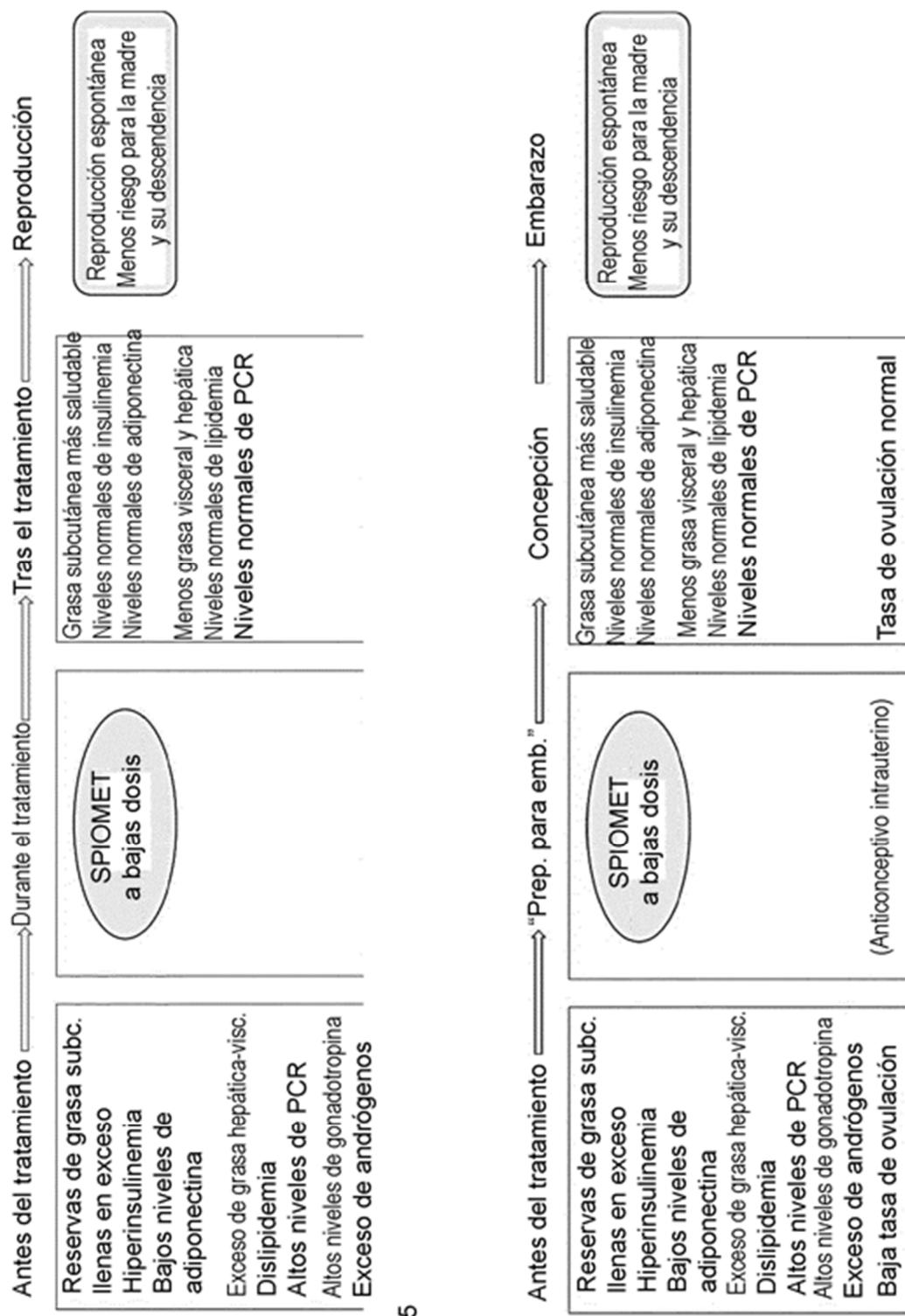


Figura 5

Figura 6  
Diagrama de flujo CONSORT

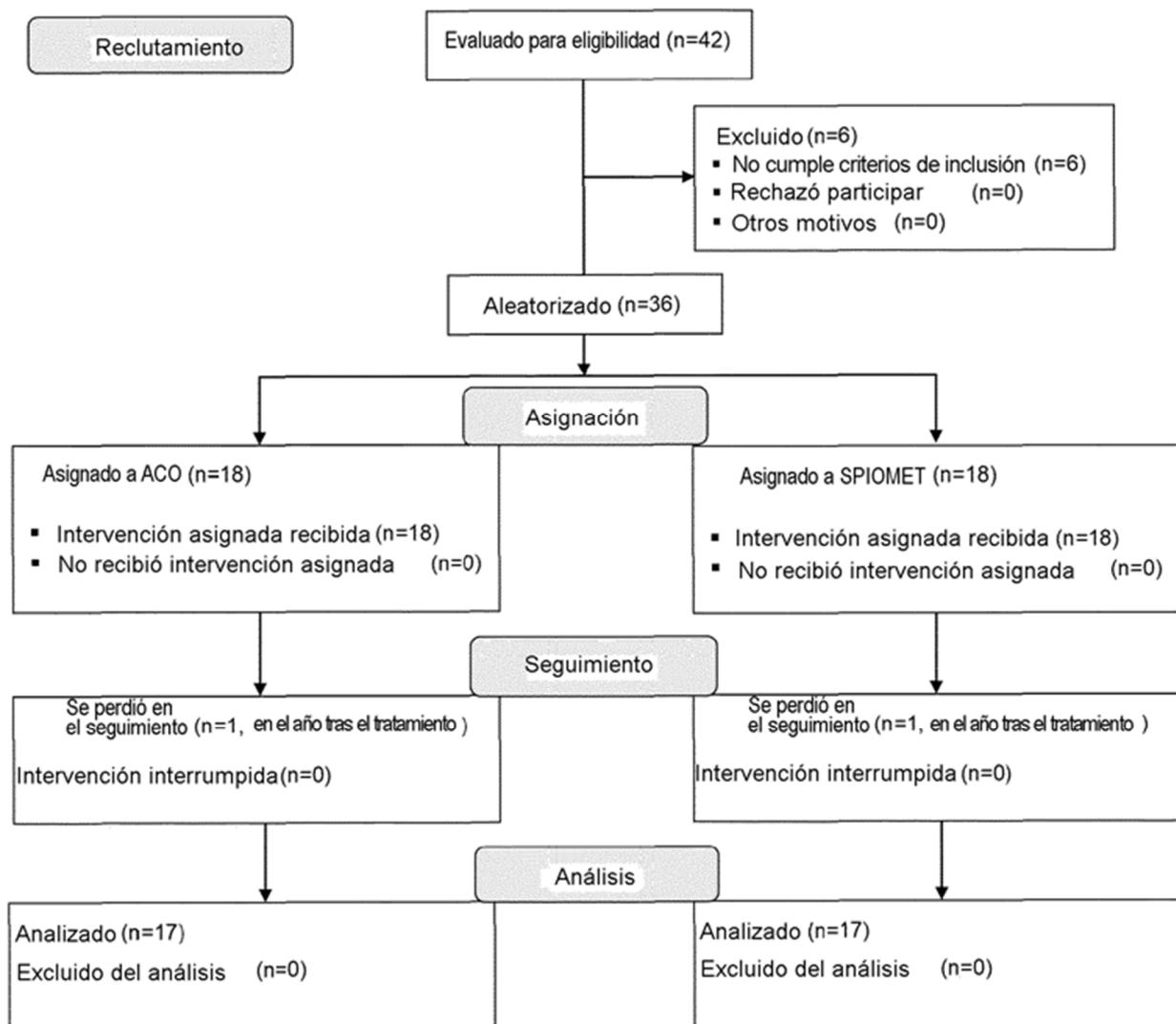


Figura 7

## *Extremos de patrones ovulatorios tras el tratamiento en niñas adolescentes con síndrome de ovario poliquístico*

### Anovulación (observada sólo tras ACO)

Ovulación mensual (observada sólo tras SPIOMET)

9-12 m. tras el tratamiento

3-6 m. tras el tratamiento