

**Efectividad de la combinación
de Myo- inositol y D-chiro-inositol
para la reducción del hiperandrogenismo en mujeres
con Síndrome de Ovario Poliquístico.**

Autora: Raquel Carballo Hernández

Tutor: Julio Manuel Plata Bello

TRABAJO DE FINAL DE GRADO

GRADO EN ENFERMERÍA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD: SECCIÓN ENFERMERÍA

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

SEDE LA PALMA

Junio de 2023

RESUMEN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino que causa alteraciones en el ciclo menstrual, alteraciones hormonales, metabólicas y además, cambios en la morfología ovárica en las mujeres en edad reproductiva. El hiperandrogenismo es un trastorno hormonal presente en las mujeres con SOP, que se caracteriza por exceso de hormonas andróginas, principalmente la testosterona. Este desajuste hormonal está estrechamente relacionado con la insulinoresistencia. El tratamiento de primera línea para las mujeres con SOP es el cambio del estilo de vida, reducción de peso y el ejercicio de fuerza, ya que mejoran el perfil lipídico, el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina. El tratamiento farmacológico más común es el uso de los anticonceptivos orales, pero tienen muchos efectos adversos y contraindicaciones. Los sensibilizantes a la insulina como la metformina y el inositol son una alternativa prometedora que reduce el hiperandrogenismo reduciendo la resistencia a la insulina, y también regulan el ciclo menstrual. El inositol es un polialcohol que pertenece al grupo de las vitaminas del complejo B. Los estereoisómeros más comunes del inositol son Myo-inositol (MI) y D-chiro-inositol (DCI), los cuales actúan aumentando la sensibilidad a la insulina y mejorando la función endocrina y reproductiva en mujeres con problemas de fertilidad y síndrome de ovario poliquístico (SOP).

Este ensayo clínico tiene como objetivo determinar la eficacia de la combinación del Myo- inositol y D-chiro-inositol en la disminución de los niveles de testosterona en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Ovario Poliquístico, hiperandrogenismo, sensibilizantes de la insulina, insulinoresistencia, Myo-inositol, D-chiro-inositol.

ABSTRACT

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is an endocrine disorder that causes alterations in the menstrual cycle, hormonal, metabolic alterations and also changes in ovarian morphology in women of reproductive age. Hyperandrogenism is a hormonal disorder present in women with PCOS, characterized by excess androgynous hormones, mainly testosterone. This hormonal mismatch is closely related to insulin resistance. First-line treatment for women with PCOS is lifestyle change, weight reduction and strength exercise, as it improve lipid profile, hyperandrogenism and insulin resistance. The most common drug treatment is the use of oral contraceptives, but they have many adverse effects and contraindications. Insulin sensitizers such as metformin and inositol are a promising alternative that reduces hyperandrogenism by reducing insulin resistance, and also regulate the menstrual cycle. Inositol is a polyalcohol that belongs to the B complex vitamins group. The most common inositol stereoisomers are Myo-inositol (MI) and D-chiro-inositol (INN), which work by increasing insulin sensitivity and improving endocrine and reproductive function in women with fertility problems and polycystic ovary syndrome (PCOS).

This clinical trial aims to determine the effectiveness of the combination of myoinositol and D-chiro-inositol in decreasing testosterone levels in women with polycystic ovary syndrome.

KEY WORDS

Polycystic Ovary Syndrome, hyperandrogenism, insulin sensitizers, insulin resistance, Myo-inositol, D-chiro-inositol.

ACRÓNIMOS

Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP)

Sociedad de Exceso de Andrógenos (SAE)

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O.)

Hormona luteinizante (LH)

Homeostatic Model Assessment (HOMA)

Myo-inositol (MI)

D-chiro-inositol (DCI)

Insulinorresistencia (IR)

Hospital Universitario de Canarias (HUC)

Hospital Universitario de la Palma (HULP)

Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG)

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	7
2.HIPÓTESIS	12
3.OBJETIVOS	12
3.1 Objetivo general	12
3.2 Objetivos específicos	12
4. METODOLOGÍA	13
4.1 Diseño del estudio	13
4.1.1 Procedimiento de asignación aleatoria	13
4.1.2 Enmascaramiento de la asignación de tratamiento para paciente y evaluador	14
4.1.3 Descripción de la terapia farmacológica empleada en el ensayo clínico	14
4.1.4 Seguimiento de los pacientes	14
4.2 Sujetos del estudio y tamaño de muestra	15
4.2.1 Criterios de inclusión y exclusión	16
4.2.2 Abandono voluntario de los sujetos del estudio	16
4.2.3 Criterios de finalización o interrupción del estudio	16
4.2.4 Valoración de la seguridad	16
4.3 Variables	17
4.3.1 Variable principal de valoración	17
4.3.2 Variables secundarias	17
4.4 Recogida y manejo de datos	18
4.5 Análisis estadísticos de datos	18
5. PLAN DE TRABAJO	19
5.1 Etapa pre-estudio	19
5.2 Etapa intra-estudio	19
5.3 Etapa post-estudio	20
6. ASPECTOS ÉTICOS	20
7. CRONOGRAMA	21

8. BIBLIOGRAFÍA	22
9. ANEXOS	26
ANEXO 1: Consentimiento informado	26
ANEXO 2: Escala de Ferriman-Gallwey	27
ANEXO 3: “Tarjeta amarilla”	28
ANEXO 4: Encuesta sobre hábitos deportivos	30

1.INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es una de las principales causas de alteración del ciclo menstrual e hiperandrogenismo en mujeres en edad reproductiva. Es un trastorno endocrino-metabólico que está asociado a un exceso de producción de andrógenos de origen ovárico y suprarrenal que deriva en alteraciones metabólicas y reproductivas (1). Es importante conocer la diferencia entre ovario poliquístico y síndrome de ovario poliquístico, ya que el SOP es una patología endocrina donde se produce una alteración hormonal mientras que las mujeres con ovarios poliquísticos presentan alteraciones en los folículos del ovario que se caracterizan por un aumento de folículos preantrales (secundarios) y antrales (terciarios) pequeños y un mayor reclutamiento folicular. Además, se produce una detención del proceso de selección folicular y no existe una alteración hormonal, como ocurre en el SOP (2).

Según el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, el SOP afecta entre el 5% y el 10% de las mujeres entre 18 y 45 años. Cabe destacar que este dato no es exacto puesto que los criterios para definir la etiología del síndrome están en continuo cambio (3)(4)(5). En este sentido, Stein y Leventhal describen por primera vez en el año 1935, la asociación entre ovarios poliquísticos y amenorrea. Sin embargo, no es hasta 1980 que Bergen establece la asociación entre ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo e hiperinsulinemia, e identifica que, junto con el hirsutismo e infertilidad, el SOP tiene riesgos metabólicos asociados como son la obesidad, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, dislipemia (6). Posteriormente, en 2003, se llevó a cabo el consenso de Rotterdam en el cual se definió que para considerar SOP deben cumplirse dos de los siguientes tres criterios: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligoanovulación y morfología ovárica poliquística. Este último concepto generó desacuerdos, ya que presentar morfología ovárica no se consideraba un criterio determinante para el diagnóstico del SOP; por ello, la Sociedad de Exceso de Andrógenos (SAE) concluyó que el SOP es un desorden hormonal en el que existe un exceso de andrógenos y que el diagnóstico no se puede establecer sin la evidencia clínica y/o bioquímica de hiperandrogenismo sin tener necesariamente morfología de ovario poliquístico (7). La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (S.E.G.O.), define el síndrome de ovarios poliquísticos según los criterios establecidos en Rotterdam para su diagnóstico (8).

Como se ha mencionado anteriormente, uno de los criterios para el diagnóstico es la anovulación u oligo-anovulación. Los síntomas anovulatorios pueden darse como

oligomenorrea (ciclos mayores de 35 días o la presencia de menos de 9 ciclos en un año) amenorrea (ausencia de menstruación) o por hemorragia uterina disfuncional asociados a niveles elevados de andrógenos y LH (hormona luteinizante) (9). Además, las mujeres con SOP se someten a un estudio de los ovarios, por medio de una ecografía para determinar si presentan quistes en los ovarios. Esta prueba ecográfica se debe realizar en la fase folicular temprana (3-5 días del ciclo). Al menos uno de los dos ovarios debe tener un volumen mayor a 10 cm³ y/o presentar 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro (9).

Según la Sociedad Europea de Endocrinología el hiperandrogenismo es una alteración hormonal, en el que se produce un aumento de andrógenos, en concreto de los niveles de testosterona. Las guías clínicas de la Sociedad de Endocrinología no hacen referencia a alteraciones de otros tipos de andrógenos (9). El hiperandrogenismo está estrechamente relacionado con la insulinorresistencia (IR). Aunque se desconoce la causa exacta de la IR en el SOP, se cree que hay varios factores relacionados como la genética (ya que la IR puede ser hereditaria), la obesidad y el sedentarismo (10) (11).

Para entender por qué se produce la IR, es necesario conocer cómo funciona la insulina en el organismo. La insulina es una hormona producida por las células beta del páncreas y su secreción es regulada principalmente por los niveles de glucosa en sangre (12). Los receptores de insulina son proteínas tetraméricas con dos subunidades alfa extracelulares y dos subunidades beta y se encuentran en las membranas celulares que son activados por la interacción de la insulina, lo que lleva al inicio de una cascada de señalización de interacciones de proteínas que conducen a la ejecución de las funciones de la proteína, que incluyen el mantenimiento de las concentraciones de glucosa en sangre dentro de los parámetros fisiológicos. Si la interacción entre la insulina y los receptores es deficiente, se produce la llamada resistencia a la insulina, ya que la insulina no puede hacer su función correctamente, al no unirse a los receptores, las células β del páncreas producen y secretan más insulina en respuesta a esta resistencia, y así obtienen niveles muy altos de insulina en sangre (12) (13). Por lo tanto, las mujeres con SOP tienen niveles de insulina en sangre más altos que el resto de la población. Este exceso de insulina afecta directamente a los ovarios ya que estimula la producción de testosterona generando un estado de hiperandrogenismo.

En mujeres diagnosticadas con SOP la IR se presenta en más del 50% de los casos, tanto en mujeres obesas como no obesas. El “patrón de oro” para el diagnóstico es el clamp

euglucémico-hiperinsulinémico que consiste en infundir un valor fijo de insulina mientras se administra glucosa a una tasa variable con el objetivo de fijar (clamp) la glicemia en un nivel concreto. En personas sin IR o con menor IR será necesario infundir más glucosa para mantener una norma glucemia. Esta técnica no se emplea en la práctica diaria debido a lo costoso y dificultoso que resulta. El método diagnóstico más empleado para determinar la sensibilidad a la insulina es el cálculo del índice de HOMA (Homeostatic Model Assessment), es una fórmula matemática, cuya operación es $(\text{glucemia} \times \text{insulinemia})/450$. Como valor de corte se usa un resultado mayor o igual a 2, si los valores superan esta cifra indica insulinoresistencia (14).

Tratar la IR en el SOP es de gran importancia tanto para el control de los aspectos reproductivos (ovulación, regulación de los ciclos menstruales, diabetes gestacional), como para los aspectos metabólicos (hígado graso no alcohólico, obesidad, dislipemia, Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión) Estos aspectos pueden ser causa y a la vez consecuencia de padecer IR, es por ello, que el tratamiento de primera línea en las mujeres con SOP es el cambio del estilo de vida, la reducción de peso y el ejercicio de fuerza ya que tienen efectos beneficiosos sobre las alteraciones metabólicas y reproductivas en la mujer con SOP porque favorece una mejoría de la sensibilidad a la insulina y perfil lipídico, mejora el hiperandrogenismo, y restaura o regula el ciclo menstrual. (15)

El enfoque del tratamiento farmacológico dependerá de los deseos reproductivos de la paciente, ya que la opción más empleada en el tratamiento farmacológico son los anticonceptivos hormonales orales (ACO). Los ACO combinados están compuestos por la combinación de estrógenos y progesterona, actuando de tal forma que reduce la secreción de gonadotropinas, la secreción ovárica de andrógenos, e incrementa los niveles de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) disminuyéndose así la testosterona libre (16). Este tratamiento es efectivo si se utiliza correctamente ya que regula los periodos menstruales, alivian los signos y síntomas de hiperandrogenismo y se puede interrumpir en cualquier momento con recuperación de la fertilidad. Pero también tiene sus desventajas, ya que no tratan el origen del SOP, “enmascaran” los síntomas durante el tratamiento y tienen bastantes efectos adversos como el riesgo de tromboembolismo venoso, alteración en el metabolismo de carbohidratos, pueden causar hipertensión, edemas, disminución del deseo sexual (17), deterioro de la función hepática y depresión u otras alteraciones mentales (16).

Es importante destacar que está contraindicado el uso de los ACO en mujeres con DM con afectación vascular, con enfermedad hepática. Tampoco deben tomarlos si tienen HTA mal

controlada o enfermedad arterial coronaria, antecedente cerebrovasculares, embolia pulmonar, trastornos tromboembólicos, depresión, amenorrea de causa no diagnosticada... (16) Como se puede observar existen muchos efectos adversos y contraindicaciones para el tratamiento de anticonceptivos orales combinados, es por ello que se debe estudiar el uso de otras alternativas, como por ejemplo los sensibilizantes a la insulina ya que alrededor del 70% de las pacientes españolas con SOP tienen IR y se ha comprobado la relación entre el grado de insulinemia y el hiperandrogenismo. A esto se le suma que la obesidad ejerce un efecto negativo sobre la insulinoresistencia y está presente en el 50% de mujeres con SOP aproximadamente (6).

Los fármacos sensibilizadores de la insulina reducen el hiperandrogenismo, mejoran la IR y los síntomas del SOP. (18) Los sensibilizantes a la insulina más empleados son las tiazolidinedionas, la metformina y el inositol. La metformina es un agente hipoglucemiante del grupo de las biguanidas cuyo uso principal es la Diabetes Mellitus tipo 2 (6). Las tiazolidinedionas o glitazonas son fármacos hipoglucemiantes que se emplean también para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Además se usa en pacientes con insuficiencia renal con necesidad de tratamiento no hiperglucemiante o también como tratamiento de segunda línea en pacientes ya tratados con metformina (19)

El inositol es un polialcohol, que pertenece al grupo de las vitaminas del complejo B. El inositol actúa como segundo mensajero para la insulina y sus dos estereoisómeros más comunes son Myo-inositol (MI) y D-chiro-inositol (DCI) que actúan aumentando la sensibilidad a la insulina, lo que implica mejoras endocrinas y reproductivas en estas mujeres (4,6). El MI se encarga de la señalización de hormona foliculoestimulante (FSH). La hormona FSH es producida por la glándula pituitaria y es responsable de regular el crecimiento y desarrollo de los folículos en los ovarios en las mujeres, así como la producción de espermatozoides en los hombres. (20) Se ha demostrado que MI mejora la sensibilidad a la FSH en las células del ovario y puede ayudar a mejorar la función ovárica en mujeres con problemas de fertilidad (21). Por otro lado, el MI también está implicado en la homeostasis de la glucosa, lo que significa que ayuda a regular los niveles de azúcar en la sangre. El MI mejora la sensibilidad a la insulina en las células del cuerpo, por tanto mejora la captación de glucosa en los tejidos y reduce los niveles de azúcar en la sangre (22,23). Por su parte, el DCI está involucrado en la modulación del metabolismo de la insulina (9,12,13). Uno de los efectos principales del DCI es que puede aumentar la sensibilidad a la insulina. Esto puede ayudar a

reducir los niveles de insulina en el cuerpo, que a su vez puede tener efectos positivos en la salud endocrina y reproductiva de las mujeres con SOP (24, 25).

Se ha demostrado que la combinación de MI y DCI puede tener efectos beneficiosos en las mujeres con SOP. (26) La proporción entre MI y DCI en el cuerpo humano es de aproximadamente 40:1. Se encuentra en la práctica totalidad de las células del organismo y participa en la formación de las estructuras de las membranas celulares. En mujeres con SOP, esta proporción puede ser alterada, lo que puede contribuir a la resistencia a la insulina y a otros trastornos endocrinos (27). En este sentido, se ha propuesto que la combinación de MI y DCI puede ser una opción de tratamiento efectiva y segura para mujeres con SOP (28, 29). A pesar de que existen algunos estudios que sugieren la efectividad del MI y DCI en el tratamiento para disminuir el hiperandrogenismo, existe poca evidencia clínica que respalde estos hallazgos. Por esta razón, es crucial llevar a cabo ensayos clínicos rigurosos que permitan evaluar la efectividad y seguridad de estos tratamientos.

2.HIPÓTESIS

Teniendo en cuenta los efectos que producen Myo-inositol y D-chiro-inositol sobre la insulinoresistencia (aumentan la sensibilidad a la insulina mejorando así la captación de glucosa en sangre y por tanto se produce una mejora en la función ovárica) se espera encontrar una disminución del nivel de testosterona en las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico tratadas con esta combinación.

3.OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

El objetivo principal del presente trabajo consiste en determinar la efectividad de la combinación del Myo-inositol y D-chiro-inositol en la disminución de los niveles de testosterona en las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP).

3.2 Objetivos específicos

Dentro de los objetivos específicos del estudio, se encuentran:

- Determinar cuáles son las características comunes de las pacientes que más se benefician del tratamiento con inositol.
- Determinar cómo afecta el tratamiento con inositol a la resistencia a la insulina.
- Analizar a los cambios en relación con el hirsutismo tras el inicio del tratamiento combinado con Myo-inositol y D-chiro-inositol. (Anexo 3)

4. METODOLOGÍA

4.1 Diseño del estudio

Se realizará un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en el que se pretende comparar dos grupos de mujeres entre 18 años y 45 con SOP. Un grupo tomará la combinación de Myo-inositol y D-chiro inositol y el otro tomará un placebo de almidón. La combinación de Myo-inositol y D-chiro-inositol en una proporción de 40:1 podría mejorar la sensibilidad a la insulina, regular los niveles hormonales y mejorar la ovulación en mujeres con SOP. La dosis recomendada de la combinación es de 4 gramos al día de MI y 100mg de DCI. (26)

Los encargados de dispensar dichos fármacos a los grupos serán los facultativos del Servicio de Farmacia Hospitalaria, que se comprometerán a no desvelar ni a pacientes ni a investigadores, cuales de ellas se están tomando la combinación de inositoles y cuales el placebo. Se repartirán de manera trimestral en las consultas de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Canarias (HUC) y del Hospital Universitario de la Palma (HULP).

Se realizará una extracción sanguínea cada 3 meses teniendo en cuenta que se debe realizar en el 3-5º día del ciclo puesto que las hormonas estarán en estado basal. (30) Teniendo en cuenta que no todas las pacientes tendrán el mismo ciclo menstrual, se realizarán las analíticas por subgrupos haciendo coincidir a las pacientes para realizarlas en el 3º-5º día del ciclo. Se extraerán las analíticas en las mismas consultas, y se almacenarán y analizarán en los laboratorios del HUC y del HULP.

4.1.1 Procedimiento de asignación aleatoria

En este ensayo clínico participarán aquellas pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, y presenten el consentimiento informado.

Las pacientes que participen en el ensayo clínico serán distribuidas en dos grupos de manera aleatoria a través de una aplicación informática que les asignará el número 1 o 2. El grupo 1 tomará la combinación de inositoles y el 2 el placebo (almidón).

4.1.2 Enmascaramiento de la asignación de tratamiento para paciente y evaluador

Tanto paciente como observador no sabrán a qué grupo pertenecen. Esto será posible porque el Servicio de Farmacia Hospitalaria del HUC elaborará dos cápsulas: una será la fórmula magistral de la combinación de inositoles y otra el placebo, ambas idénticas entre sí. También habrá un grupo de farmacéuticos encargados de dispensar dichos fármacos a las pacientes, serán los únicos en distinguir al grupo experimental del grupo control. Se repartirán tres pastilleros mensuales para que así coincidan con las visitas a la consulta.

4.1.3 Descripción de la terapia farmacológica empleada en el ensayo clínico

Las pacientes que sean asignadas al grupo 1 tomarán 4 gr de MI y 100mg de DCI al día. A todas las participantes se les proporcionarán pastilleros mensuales que serán distribuidos por el personal de farmacia del HUC, ya que son los únicos con conocimiento de qué pacientes están recibiendo el tratamiento con inositol o el placebo.

No se ha registrado ningún efecto adverso grave del MI y DCI. Puede producir dolor de estómago, malestar estomacal y flatulencias si se toman dosis altas de 12-18 gr/día. Para la notificación de efectos adversos a dichos medicamentos se seguirá el formulario de “tarjeta amarilla” del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos, en el que se recogerán los datos necesarios como el medicamento que ha provocado la reacción, qué efectos adversos, la gravedad y detalles con información básica del paciente (sexo, edad, el peso, nombre y apellidos...) (Anexo 2)

4.1.4 Seguimiento de los pacientes

Se citará a cada paciente en los hospitales de referencia de cada isla, siendo el HUC en Tenerife y el HULP en la Palma.

Los pacientes que son incluidos en el estudio serán citados para la primera evaluación y para realizarse análisis de sangre pre-estudio. En la siguiente sesión (3 meses después) se realizará otra analítica durante la toma del tratamiento o el placebo, y se realizará la primera entrevista intra-estudio. El control de analíticas se realizará cada 3 meses, teniendo en cuenta

realizar las analíticas al 3°-5° día del ciclo. La última analítica se realizará al año. La evaluación se llevará a cabo por sanitarios especialistas en SOP (ginecólogos, endocrinólogos y matronas).

4.2 Sujetos del estudio y tamaño de muestra

La población a estudiar se trata de mujeres entre 18 y 45 años con Síndrome de Ovario Poliquístico basándonos en los criterios diagnósticos de Rotterdam de 2003, que residan en las islas de La Palma y en el Área del Norte de Tenerife.

Según el Instituto Canario de Estadística se estima que en la isla de La Palma hay 12.166 mujeres entre 18 y 45 años, mientras que en el Área del Norte de Tenerife hay 110.239 mujeres en este rango de edad. Por tanto, entre la isla de La Palma y el Norte de Tenerife hay un total de 122.405 mujeres entre 18 y 45 años.

Teniendo en cuenta que el SOP afecta entre el 5-10% de las mujeres, aproximadamente 9.180 mujeres entre los 18 y 45 años de la Isla de la Palma y el Área del Norte de Tenerife tendrán SOP.

Considerando que los niveles normales de testosterona total en mujeres sin SOP deben ser $<0.6\text{ng/mL}$ y que los niveles medios de testosterona total en mujeres con SOP 0.74ng/mL (31) con una varianza de 0.02 (32), se calcula que, para un test unilateral, con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 90%, se necesita incluir a 17 mujeres en cada uno de los grupos de tratamiento, esperando obtener una disminución media mínima de los niveles de testosterona de 0.14ng/mL . Considerando la posibilidad de que exista un 15% de pérdidas, estimamos el tamaño muestral total en 40 pacientes (20 por cada brazo de tratamiento).

4.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

- Criterios de inclusión
 1. Mujer >18 años
 2. Diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico

- Criterios de exclusión
 1. Tomar suplementos que afecten a los niveles hormonales o a la resistencia a la insulina como el ácido fólico, metformina, ACOs
 2. Enfermedades que alteren los niveles hormonales como hipo/hipertiroidismo, enfermedad de Cushing.
 3. Tener la menopausia.

4.2.2 Abandono voluntario de los sujetos del estudio

Según los principios éticos de la Declaración de Helsinki, todo paciente es libre de abandonar el estudio cuando lo desee y por cualquier motivo, teniendo que expresarlo personalmente o por tutor legal. Dichos pacientes podrán ser incluidos en el estudio si al menos llevan mitad del tratamiento, lo que supondría la realización de 3 analíticas anteriores.

4.2.3 Criterios de finalización o interrupción del estudio

El paciente es libre de abandonar el ensayo clínico en cualquier momento si así lo desea. En el caso de que surjan excesos de efectos adversos o de beneficios se procederá a la finalización del estudio.

4.2.4 Valoración de la seguridad

Está demostrado que el Myo-inositol y D-chiro-inositol no presenta efectos adversos a dosis bajas. Sin embargo, si la ingesta de dichos fármacos oscila entre 12-18 gr/día puede ocasionar dolor de estómago, diarreas o flatulencias.

Siempre que se tengan efectos adversos deberán ponerse en contacto de inmediato con los investigadores que realizan las entrevistas y los evalúan de manera trimestral para así notificar a través de un teléfono de contacto que se les dará al inicio del ensayo clínico. Una vez se haya puesto en contacto con los investigadores se le realizará el formulario el formulario de “tarjeta amarilla” del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos para la notificación de reacciones adversas a los fármacos.

4.3 Variables

4.3.1 Variable principal de valoración

La variable principal del estudio es la variación en los niveles de testosterona antes de empezar con el tratamiento con inositol, durante el tratamiento y al finalizar el estudio. Dicha variable será medida con las analíticas de sangre trimestrales que se le realizarán a cada paciente. En el laboratorio para la determinación de los niveles de testosterona total se realizará un inmunoensayo enzimático quimiolumincente competitivo empleando el sistema IMMULITE 2000.

4.3.2 Variables secundarias

Sociodemográficas

- Edad
- Raza

De exposición

- Tiempo tomando el tratamiento
- Dosis total que ha tomado el paciente

Variables relacionadas con hábitos de vida

- Hábitos deportivos (Anexo 4)

Variables relacionadas con el estado clínico del paciente

- Peso

Variables hormonales

- Testosterona libre
- Globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG)
- Índice de andrógenos libres ($[\text{Testosterona total} \times 3.47] / \text{SHBG}$) x100

4.4 Recogida y manejo de datos

El procedimiento para la recogida de datos se llevará a cabo una vez se haya obtenido la autorización por parte del Comité Ético de Investigación Clínica del HUC. A través de la base de datos del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario tanto del HUC como del HULP, se contactará con las pacientes para consultarles si quieren participar en el proyecto. Si deciden participar se les citará y se realizará la entrevista de selección teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. También se recogerán los datos como, edad, fecha de diagnóstico del SOP, si ha tomado otros tratamientos, estilo de vida... Asimismo, se les facilitará un documento de consentimiento informado para su firma. Si han sido seleccionadas para participar en el proyecto, se tendrá que recoger cuándo van a pasar por el 3º-5º día del ciclo, para así citarlas por subgrupos para la realización de las extracciones sanguíneas. Dichas extracciones se realizarán en las mismas consultas por enfermeras que pertenecerán al proyecto. Las analíticas se almacenarán en los laboratorios de ambos hospitales. A lo largo del ensayo clínico se irán haciendo las respectivas evaluaciones nombradas anteriormente y se irán recogiendo los datos de manera trimestral.

4.5 Análisis estadísticos de datos

Se realizará un análisis descriptivo de la muestra incluida en el estudio, empleando, para las variables continuas, la media como medida de centralidad y la desviación estándar como medida de dispersión. Se realizará una comparación de las características basales de los dos grupos de estudio empleando test de estadística no paramétrica para comprobar que los dos grupos son comparables entre sí.

Teniendo en cuenta que el objetivo principal del estudio consiste en determinar la efectividad del tratamiento de la combinación de inositoles en la disminución de los niveles de testosterona, se realizará un contraste de hipótesis para comparar los niveles medios de testosterona durante el seguimiento en comparación con los niveles basales de cada individuo (test de medidas repetidas), así como los niveles medios de testosterona en ambos grupos de tratamiento (test para dos muestras independientes).

5. PLAN DE TRABAJO

5.1 Etapa pre-estudio

Se decidirá como se va a llevar a cabo el flujo de pacientes desde las consultas. También se acordarán reuniones con los entrevistadores especialistas, se adecuarán las consultas donde se realizarán dichas entrevistas y también las zonas de extracciones sanguíneas. En esta fase se realizará el proceso de captación de los pacientes, así como la inclusión de los mismos en el estudio.

5.2 Etapa intra-estudio

En la segunda etapa del estudio se llevarán a cabo las siguientes tareas:

1. Valoración inicial de los pacientes en las consultas de Ginecología y Obstetricia de ambos hospitales por los endocrinólogos, ginecólogos y matronas.
2. Distribución de las pacientes en dos grupos de manera aleatoria a través de un programa informático. El grupo 1 tomará la combinación de inosítoles mientras que el grupo 2 tomará un placebo.
3. Elaboración de las cápsulas de inositol y placebo idénticas entre sí por parte del Servicio de Farmacia del HUC.
4. El grupo de farmacia distribuirá los pastilleros mensuales a las pacientes, ya que son los únicos conocedores del tratamiento de cada grupo. Los investigadores tampoco sabrán a qué grupo pertenece cada participante para así no influir en el resultado del proyecto.
5. Se extraerán muestras de sangre a las pacientes en las consultas de Ginecología y Obstetricia del HUC y del HULP antes de empezar a tomar el tratamiento, para así conocer el estado hormonal sin ninguna medicación previa. Dichas muestras serán almacenadas en los laboratorios de ambos hospitales.
6. Cada tres meses se realizarán las analíticas y se les distribuirán nuevamente los pastilleros. Se volverán a reunir los evaluadores (ginecólogos, endocrinólogos y matronas) con las pacientes para que comenten la evolución de los síntomas o algún cambio a destacar. Ellos serán los encargados de interpretar las

analíticas al final del estudio. Estas reuniones tendrán lugar en las consultas de Ginecología y Obstetricia de los hospitales referentes. Cada tres meses se realizará este proceso de nuevo. La última consulta y extracción sanguínea se realizará al año.

5.3 Etapa post-estudio

En la última fase, se recogerán e interpretarán todas las analíticas, las entrevistas y datos obtenidos a lo largo del año, que serán interpretados por especialistas en SOP.

Por último, la presentación y publicación de los resultados será realizada por todas aquellas personas que han participado en la elaboración del ensayo clínico.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este ensayo clínico será voluntario, es decir, ningún paciente será obligado a participar en el mismo.

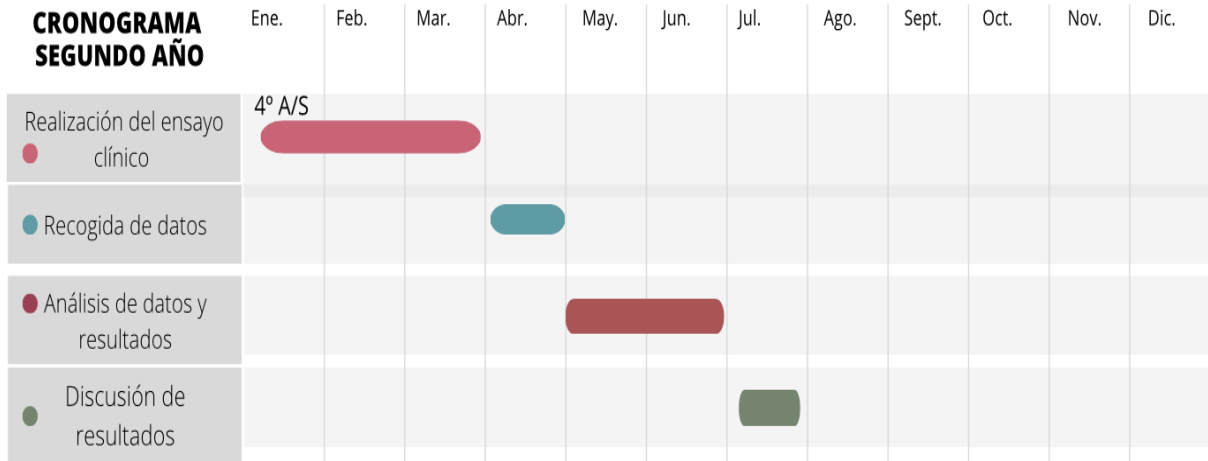
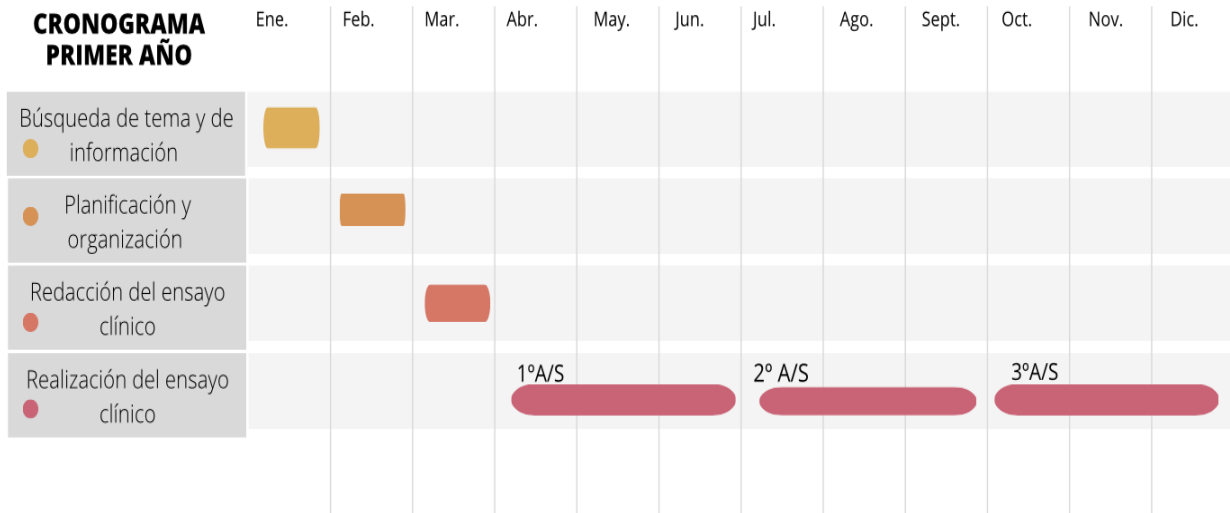
La información y datos obtenidos de los pacientes serán tratados con total confidencialidad para preservar los derechos de los pacientes según la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Este ensayo clínico también se guiará y seguirá los principios éticos de la Declaración de Helsinki.

Se solicitará la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias. Asimismo, también se hará entrega a los pacientes un consentimiento informado (Anexo 1) para que lo firme en el caso de que participe en el ensayo clínico.

7. CRONOGRAMA

Este ensayo clínico tiene una duración de 19 meses en total, comenzando desde la creación y planificación del ensayo clínico y por último la presentación y publicación del mismo. El tiempo será estimado en meses.



8. BIBLIOGRAFÍA

- 1.P. Teresa Sir , R. Jessica Preisler, N. Amiram Magendzo. Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. Revista Médica Clínica Las Condes, 24: 818-826 [Internet]; 8 de septiembre de 2023 [consultado el 11 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-sindrome-ovario-poliquistico-diagnostico-manejo-S0716864013702293>
2. Guzmán López JA, Robles Lara PD, Rivera Contreras OE, Ramírez Velandia F, Sepúlveda Sanguino AJ, Sepúlveda Agudelo J. Revisión de los criterios diagnósticos para el síndrome de ovario poliquístico. SciELO- Scientific Electronic Library Online [Internet]; 30 de octubre de 2020 [consultado el 15 de marzo de 2023]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192020000300002&lang=es#ref13
3. Arevalo Monter S.P., Hernández Hernández D.I, et al. Manifestación clínica de la composición corporal en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Elsevier 31:91-95 [Internet]; 23 de enero de 2017 [consultado el 15 de marzo de 2023] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0187533717300602?via%3Dihub>
4. Gurkan Bozdog , Sezcan Mumusoglu , Dila Zengin , Erdem Karabulut , Bulent Okan Yildiz. (2016). The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. ESHRE 31:2841-2855 [Internet]; 17 de noviembre de 2016 [consultado el 18 de marzo de 2023] Disponible en <https://doi.org/10.1093/humrep/dew218>
5. Elting MW, Korsen TJ, Shoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. ESHRE, 15, 24-28 [Internet]; 1 de enero de 2000. [consultado el 18 de marzo de 2023] Disponible en: <https://academic.oup.com/humrep/article/15/1/24/702011?login=false>
6. Nolting M, Galluzzo L, Correa M, et al. Consenso sobre síndrome de ovario poliquístico. FASGO [Internet]; 2011 [consultado el 21 de marzo de 2023] Disponible en: http://www.fasgo.org.ar/archivos/consensos/ovario_poliq.pdf
7. Morales D. Manifestaciones clínicas del síndrome del ovario poliquístico. Scielo; 47 [Internet]; 2005 [consultado el 22 de marzo de 2023] Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022005000400004
8. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Estudio y tratamiento de la anovulación en el síndrome de ovarios poliquísticos. Rev Obstet Ginecol; 60: 505-516 [Internet]; 2017

[consultado el 25 de marzo de 2023]. Disponible en: [https://sego.es/documentos/progresos/v60-](https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n5/20_7J_Estudio_y_tratamiento_de_la_Anovulacion_y_del_Sindrome_de_ovario_poliquistico.pdf)

[2017/n5/20_7J_Estudio_y_tratamiento_de_la_Anovulacion_y_del_Sindrome_de_ovario_poliquistico.pdf](https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n5/20_7J_Estudio_y_tratamiento_de_la_Anovulacion_y_del_Sindrome_de_ovario_poliquistico.pdf)

9. Muñoz Calvo M T. Síndrome de Ovario Poliquístico. Revista de Formación Continuada de la Sociedad Española de Medicina de la Adolescencia; 4:20-31 [Internet]; Mayo 2016. [consultado el 25 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.adolescenciasema.org/ficheros/REVISTA%20ADOLESCERE/vol14num2-2016/20_sindrome_de_ovario_poliquistico_sop.pdf.

10. Balestrini F. Etología del síndrome de ovario poliquístico. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela; 76. [Internet]; 2016 [consultado el 25 de marzo de 2023]. Disponible en: <http://ve.scielo.org/pdf/og/v76s1/art03.pdf>

11. Branco Castelo C, Peralta S. Hiperandrogenismo ovárico. Valoración clínica y terapéutica. Revista clínica e investigación en Ginecología y obstetricia; 32:244-256. [Internet] 2005. [consultado el 25 de marzo de 2023] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-hiperandrogenismo-ovarico-valoracion-clinica-terapeutica-13082322>.

12. Olivares Reyes J, Arellano Plancarte A. Bases moleculares de las acciones de la insulina. Revista de Educación Bioquímica; 27: 9-18 [Internet]; 2008. [consultado el 1 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/490/49011452003.pdf>

13. Martínez Pazos P. Evidencias recientes del uso de metformina en el tratamiento del SOP. [Tesis de postgrado] Sevilla: Universidad de Farmacia; 2021. [consultado el 1 de abril de 2023].

Disponible en <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/133140/PAZOS%20MARTINEZ%20PATRICIA.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

14. Fernando Carrasco N, Eduardo Galgani F, J. Marcela Reyes. Síndrome de resistencia a la insulina, estudio y manejo. Revista Médica las Condes; 24:827-837 [Internet]; septiembre de 2013[consultado el 1 de abril de 2023] Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-sindrome-resistencia-insulina-estudio-manejo-S071686401370230X>.

15. Nieto R, Nottola N. Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. Cambio de estilo de vida: nutrición y ejercicio. Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo. [Internet]; 2007. [consultado el 1 de abril de 2023] Disponible en:

http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102007000300013#:~:text=Aunque%20la%20literatura%20sobre%20la,androgenismo%3B%20asi%20como%2C%20para%20prevenir

16. Cúchero C, Tesan J, Gaffaratti M. Aspectos más importantes de los anticonceptivos orales. Centro de información sobre medicamentos. Universidad Nacional de Córdoba; 2003. [consultado el 6 de abril de 2023]. Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2016/06/Boletin-20-03.pdf>

17. Zornova V, Luengo A, Haya FJ. Anticoncepción hormonal y deseo sexual femenino. Revista Toko-ginecología [Internet] 2009. [consultado el 6 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.tokoginepractica.com/files/ugd/99c68d_9e1ed2e603e640c582e94e46890c96ce.pdf#page=11

18. Morán C. Conceptos actuales en hiperandrogenismo, SOP y resistencia a la insulina. Revista de Endocrinología y Nutrición; 14:25-32. [Internet] 2016. [consultado el 6 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/endoc/er-2006/er061e.pdf>

19. Inzucchi S, Leiter L, Rosenstock J. Diabetes tipo 2 y las TZD. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; 94. [Internet] 2009. [consultado el 6 de abril de 2023]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/94/11/E1/2596249?login=false>

20. Unfer V, Nestler EJ, Zdravko A, Prapas N, et al. Effects of Inositol in Women with PCOS. Hindawi. International Journal of Endocrinology [Internet]; 2016. [consultado el 7 de abril de 2023] Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2016/1849162/>

21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7829062/>

22. Marine L, Soulage O. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. Biochimie; 95:1811-1827. [Libro en Internet] [consultado el 10 de abril de 2023] Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300908413001582?via%3DIihub>

23. Genazzani D, Santagni S, Rattighieri E, Chierchia E, Despini G, et al. Modulatory role of D-chiro-inositol on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. PubMed. National Library of Medicine [Base de datos en Internet]; 2014 [consultado el 13 de abril de 2023] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24601829/>

24. Unfer V, Carlomagno G, Dante G, Facchinetti F. Effects of myo-inositol in women with PCOS. PubMed. National Library of Medicine [Base de datos en Internet]; 2012 [consultado el 13 de abril de 2023] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22296306/>

25. Papaleo E, Unfer V, Santis L, Fusi F, Brigante C, et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. PubMed. National Library of Medicine. [Base de datos en Internet]; 2007. [consultado el 14 de abril de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17952759/>
26. Ruiz C, Llata E, Sánchez Moranga M, Sarrió A. Myoinositol en combinación con D-chiro-inositol: resultados preliminares en el tratamiento de primera línea de pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Revista ginecología y obstetricia de México; 85 [Internet]; 2017. [consultado el 14 de abril de 2023]. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000300141
27. Dinicola S, Bizarri M, Chiu Y, et al. The rationale of the myo-inositol and D-chiro-inositol combined treatment for polycystic ovary syndrome. ACCP. American College of clinical Pharmacology; 10: 1079-1092. [Internet]; 2014 [consultado el 14 de abril de 2023] Disponible en: <https://accp1.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcph.362>
28. Nordio M, Proietti E. The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone. European Review for Medical and Pharmacological Sciences; 16: 575-581 [Internet] 2012 [consultado el 17 de abril de 2023] Disponible en: <https://www.europeanreview.org/wp/wp-content/uploads/1357.pdf>
29. Pizzo A, Laganá A, Barbaro L. Comparison between effects of myo-inositol and D-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. PubMed. National Library of Medicine. [Base de datos en Internet]; 2014. [consultado el 18 de abril de 2023] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24351072/>
30. McLaughlin EJ. Endocrinología reproductiva femenina. Manual MSD [Internet] 2022. [consultado el 1 de mayo de 2023] Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/endocrinolog%C3%ADa-reproductiva-femenina/endocrinolog%C3%ADa-reproductiva-femenina>
31. Seiref S, Travella C. Niveles de andrógenos séricos de acuerdo a los fenotipos del síndrome de ovario poliquístico. Revista Fasgo; 22. [Internet] [consultado el 1 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/index.php/home-revista/102-revista-fasgo/n-2-2019/1756-niveles-de-androgenos-sericos-de-acuerdo-a-los-fenotipos-del-sindrome-de-ovario-poliquistico>
32. González Mesa A, Rodríguez García A. Análisis de la prevalencia del síndrome de ovario poliquístico en mujeres con esclerosis múltiple e identificación de diferencias clínicas [Trabajo de fin de grado]Universidad de La Laguna, Facultad de Medicina; 2021.

9. ANEXOS

ANEXO 1: Consentimiento informado

D./Dña.de....años y con
DNI.....

Manifiesto que he leído el documento de información que se me ha entregado, así como he recibido la suficiente información sobre el ensayo clínico, he tenido la oportunidad de realizar las preguntas necesarias y se me han resuelto las dudas planteadas.

Comprendo que mi participación es totalmente voluntaria, que puedo retirarme del estudio cuando lo desee, sin la obligación de dar explicaciones y sin que esto pueda conllevar a una repercusión en mis cuidados médicos.

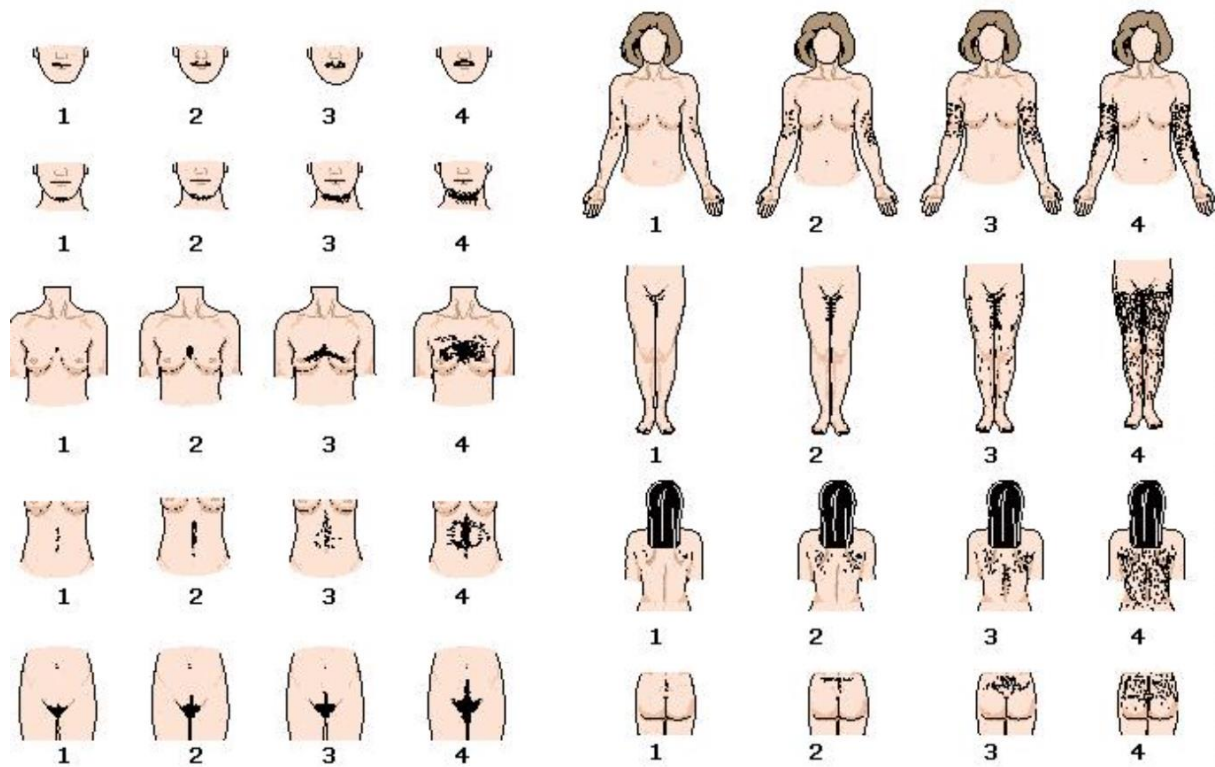
Presto libremente mi conformidad para participar en el Proyecto de Investigación titulado: “Efectividad de la combinación de Myo- inositol y D-chiro-inositol para la reducción del hiperandrogenismo en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico”

Asimismo, he sido informado sobre Ley de Protección de Datos de carácter personal vigente en España (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre), por lo que tras ello permito el acceso y utilización de mis datos para el estudio.

Otorgo mi consentimiento para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Firma:

ANEXO 2: Escala de Ferriman-Gallwey



REGION	GRADO	DEFINICIÓN
Labio superior	1	Pocos pelos en márgenes externos
	2	Pequeño bigote en márgenes externos
	3	Bigote desde mitad del labio a márgenes externos
	4	Cubierto
Mejilla	1	Pelos aislados
	2	Pequeñas acumulaciones de pelos
	3 y 4	Completamente cubierta
Tórax	1	Pelos periareolares
	2	Además, algunos en línea media
	3	Fusión de áreas anteriores con $\frac{1}{4}$ partes cubiertas
	4	Completamente cubierta
Espalda superior	1	Pelos aislados
	2	Algunos más
	3 y 4	Completamente cubierta
Espalda inferior	1	Mechón de pelos en sacro
	2	Con extensión lateral
	3	$\frac{1}{2}$ partes cubiertas
	4	Completamente cubierta
Abdomen superior	1	Pocos pelos en línea media
	2	Algunos más todavía en línea media
	3 y 4	Cubierto totalmente
Abdomen inferior	1	Pocos pelos en línea media
	2	Banda en línea media
	3	Banda más acentuada en línea media
	4	Crecimiento en V invertida
Brazo	1	Pelo sin afectar más de $\frac{1}{4}$ de la superficie
	2	Cubierto aunque no completo
	3 y 4	Completamente cubierto
Antebrazo	1,2,3,4	Cubierto completamente en superficie dorsal; 1 y 2 pelo aislado, 3 y 4 más abundante
	1,2,3,4	Como el brazo
Muslo	1,2,3,4	Como el brazo
Piernas	1,2,3,4	Igual que el antebrazo

ANEXO 3: “Tarjeta amarilla”

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A UN MEDICAMENTO

No deje de notificar por desconocer una parte de la información que le pedimos y si dispone de información de seguimiento, póngase en contacto con el Centro de Farmacovigilancia: fvigilan@dgfarmacia.caib.es.

Los campos en rojo son obligatorios.

¿Considera que esta reacción está relacionada con un error de medicación? No

(**) Seleccione "Sí" cuando la reacción adversa esté relacionada con un error de medicación. Describa el tipo de error de medicación en el campo "Observaciones adicionales"

Tipo de notificación Inicial

Datos de la persona que ha presentado la reacción adversa

Nombre y apellidos Sexo Seleccione Edad Seleccioni Grupo de edad (*) Seleccione

Peso (Kg.) (**) Altura (cm.) UIP NHC Hospitalizado Desconocido

(*) Si no conoce la edad, indique por lo menos el grupo de edad al que pertenece el paciente.
 (**) Obligatorio en bebés y lactantes.

Medicamentos

RECUERDE: también pueden ser sospechosos los fármacos tomados antes del tratamiento actual, los de automedicación y, en las malformaciones congénitas, los fármacos tomados durante la gestación.

Sospechoso (*)	Medicamento (**)	Dosis diaria	Vía admin.	Fecha inicio y fin	Motivo de prescripción	Medidas t
<input type="checkbox"/>	Nom o CN Lot (**) 		Seleccioni..	 		No aplica
<input type="checkbox"/>	Nom o CN Lot (**) 		Seleccioni..	 		No aplica
<input type="checkbox"/>	Nom o CN Lot (**) 		Seleccioni..	 		No aplica

Añadir línea de medicament

(*) Seleccione el fármaco o fármacos sospechosos de haber producido la reacción adversa.
 (**) Para las vacunas y otros medicamentos biológicos o biotecnológicos, indique el lote y el nombre completo del medicamento. Incluya también la medicación que haya tomado en los últimos tres meses (con receta, sin receta, plantas medicinales).
Medidas tomadas: No aplicable = muerte del paciente, tratamiento finalizado antes de la aparición de la RAM o administración de única dosis (p. ej.: vacunas).

Reacciones

Reacción adversa	Fecha inicio	Fecha fin	Desenlace	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Seleccione...	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Seleccione...	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Seleccione...	

Añadir línea de reacción

¿Considera que esta notificación es grave?

Seleccione

Observaciones adicionales (máximo: 4.000 caracteres)

Documentos adjuntos

Nombre	Fichero
No hay ningún elemento.	

Incluir los documentos electrónicos que considere de interés (informes médicos, resultados de análisis...).

Datos del notificador

Nombre y apellidos

NIF

Profesional de

Seleccione

Dirección

Municipio

Seleccione

Tipo de centro

Seleccione

Teléfono de contacto

Fax

E-mail

Solicito información adicional

ANEXO 4: Encuesta sobre hábitos deportivos

Nombre:

Apellidos:

1. ¿Con qué frecuencia realizas deporte?
2. ¿Practicas ninguno, uno o varios deportes?
3. ¿Qué tipo de deporte o actividad física realizas?
4. ¿Sigues alguna rutina en específico?
5. ¿Tienes interés por el deporte?
6. ¿Realizas deporte por tu cuenta, en un centro especializado o federación?
7. ¿Cuánto tiempo llevas realizando deporte de manera continua?
8. ¿Cuál es el tiempo que dura cada sesión?
9. ¿Sientes que el deporte te ayuda a disminuir algún síntoma relacionado con el SOP?
10. ¿Consideras que el deporte debería de ser una actividad imprescindible para las mujeres con SOP?