



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO

Síndrome de ovario poliquístico
Diagnóstico y farmacoterapia

Autor: Laura Espinosa García de la Santa

Fecha: Junio

Tutor: Sagrario Martín-Aragón

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia no se hace responsable de la información contenida en el mismo.

INDICE

1. Resumen	4
2. Abstract	4
3. Introducción	4
3.1. Etiopatogenia	
3.2. Consecuencias endometriales del SOP	
4. Objetivos	6
4.1. Realizar una revisión sistemática de la evaluación diagnóstica	
4.2. Realizar una revisión sistemática de los tratamientos generales empleados	
4.3. Estudiar los fármacos inductores de la ovulación	
5. Metodología	6
6. Resultados	16
7. Discusión	18
8. Conclusión	18
9. Bibliografía	19

1. RESUMEN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno hormonal y metabólico altamente prevalente (el 5-10% de la población femenina en edad fértil lo padece). Constituye la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria y se asocia con los signos clínicos de hirsutismo, irregularidades menstruales y acné. La etiología de este trastorno es multifactorial, dado que están implicados factores genéticos y ambientales (intrauterinos y extrauterinos). Este síndrome se presenta con mayor frecuencia en mujeres obesas y diabéticas con resistencia a la insulina.

Para la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura científica determinándose de este modo criterios diagnósticos vigentes y tendencias de tratamiento integral. Además, se ha analizado de forma exhaustiva el papel de los fármacos inductores de la ovulación (letrozol y citrato de clomifeno) en la disfunción endometrial y el éxito reproductivo alcanzado con ellos.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico, letrozol, citrato de clomifeno, disfunción endometrial.

2. ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a highly prevalent hormonal and metabolic disorder (5-10% of the female population of childbearing age suffers from it). It is the most frequent cause of anovulatory infertility and is associated with the clinical signs of hirsutism, menstrual irregularities and acne. The etiology of this disorder is multifactorial, since genetic and environmental factors (intrauterine and extrauterine) are involved. This syndrome occurs most frequently in obese and diabetic women with insulin resistance.

In order to accomplish this work, a scientific bibliographic search has been carried out, determining current diagnostic criteria and trends of integral treatment. In addition, the role of the ovulation inducers (letrozole and clomiphene citrate) in both endometrial dysfunction and successful reproductive success has been thoroughly explored.

Key words: polycystic ovary syndrome, letrozole, clomiphene, endometrial dysfunction.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. Etiopatogenia

En el desarrollo inicial del SOP intervienen múltiples factores que interactúan entre sí dando como resultado las manifestaciones clínicas más relevantes, como hiperandrogenismo, anovulación crónica y ovarios poliquísticos.

Factores genéticos. Estudios científicos indican que existe una fuerte evidencia que relaciona la poliquistosis ovárica con una etiología de origen genético. Los genes que se ven afectados en el desarrollo del SOP están relacionados con la insulina, con el transporte y la síntesis de andrógenos y con la acción de las gonadotropinas (gen de folistatina) (1).

Eje hipotálamo-hipofisario y ovario. En el hipotálamo, en áreas del diencefalo, las neuronas producen y almacenan GnRH, decapeptido capaz de liberar gonadotropinas a nivel hipofisario (FSH y LH) dependiendo del efecto modulador de los esteroides ováricos sobre su secreción.

La GnRH se une al receptor hipofisario generando una descarga inicial de gonadotropinas (*up-regulation*, secreción pulsátil). Si la exposición se produce de forma continua, se genera una desensibilización hipofisaria, con un agotamiento de las reservas de gonadotropinas (*down-regulation*).

- Características generales del desarrollo folicular. La estimulación de FSH impulsa a los folículos primordiales a la fase folicular preantral. En los folículos preantrales, ambas gonadotropinas actúan sobre las células foliculares uniéndose a sus receptores. La FSH se une a receptores ubicados en las células de la granulosa y la LH se une a células tecaes (2). La LH actúa sobre la teca estimulando la producción de andrógenos (androstenediona y testosterona) que difunden hacia las células de la granulosa, donde por acción de la FSH se aromatizan a estrógenos. Por lo tanto, el folículo continuará su desarrollo si la acción de la FSH logra una adecuada proporción de estrógenos-andrógenos. Si existiera un aumento de LH, se produce atresia folicular.
- Dinámica de gonadotropinas. La concentración sérica de hormona folículo-estimulante (FSH) puede ser normal o baja en el SOP, con la consiguiente proporción elevada de LH / FSH en comparación con el ciclo normal, con la fase folicular temprana y con las mujeres control. Sin embargo, ni una concentración sérica elevada de LH ni un aumento de la relación LH / FSH forman parte de los criterios diagnósticos para SOP.
- Hormona antimülleriana (HAM) en la fisiopatología del SOP. La HAM es una glucoproteína presente en las células de la granulosa de los folículos preantrales. Esta hormona posee la función de inhibir el reclutamiento inicial de los folículos primordiales y la actividad aromatasa en la granulosa, provocando una menor producción de estradiol (1). En pacientes con SOP se ha observado una excesiva producción de HAM, favoreciéndose de este modo la inhibición de la actividad aromatasa y la atresia folicular.

Exposición a andrógenos prenatales. Se ha propuesto que la androgenización prenatal puede programar al feto femenino para que secrete un exceso de LH, produciendo como consecuencia hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal, amenorrea y resistencia a la insulina en la pubertad (1).

Adrenarca exagerada. En la mujer en edad fértil el principal lugar donde se sintetizan andrógenos es la teca interna de los folículos del ovario. Sin embargo, en la adrenarca exagerada se produce una sobreestimulación por parte de la ACTH sobre la corteza suprarrenal (andrógenos suprarrenales), produciéndose un incremento de la secreción de dehidroepiandrosterona (DHEA) y de sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) (1).

Insulinorresistencia. Los andrógenos circulan en forma libre o unidos a proteínas, principalmente a albúmina y globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). La SHBG presenta mayor afinidad y capacidad de transporte de andrógenos frente a la albúmina. La hiperinsulinemia reduce la concentración de SHBG, aumentando así las concentraciones séricas de testosterona biodisponible (testosterona libre y testosterona unida a albúmina). En el ovario, la insulina se une al receptor IGF1 aumentando la producción de andrógenos de la teca en respuesta a la LH. La prevalencia de insulinorresistencia en pacientes con SOP es del 70% (1, 2,3).

3.2. Consecuencias endometriales del SOP

Aumento del riesgo de padecer cáncer de endometrio. En el SOP, la misma alteración menstrual y la falta de ovulación pueden dar lugar a un exceso de estrógenos que no son compensados por la progesterona, lo cual aumenta el riesgo en las mujeres que lo padecen de desarrollar hiperplasia endometrial y carcinoma endometrial, sin embargo la evidencia epidemiológica de esta asociación es limitada. A su vez, este riesgo puede verse agravado por la presencia de diabetes, hiperandrogenismo, obesidad e hipertensión.

La reducción de los eventos ovulatorios en el SOP conduce a una secreción deficiente de progesterona. De esta manera, el útero se expone de forma continuada a los estrógenos. El endometrio se vuelve más grueso debido a una estimulación mitogénica constante, lo que lleva a un sangrado intermitente y anormal (sangrado menstrual frecuente o inusualmente intenso asociado con la anovulación) (3).

4. OBJETIVOS

4.1. Realizar una revisión sistemática de la evaluación diagnóstica del SOP

- 4.1.1. Criterios diagnósticos
- 4.1.2. Diagnóstico diferencial
- 4.1.3. Determinaciones hormonales basales
- 4.1.4. Estudio de complicaciones metabólicas
- 4.1.5. Estudio por imágenes

4.2. Realizar una revisión sistemática de los tratamientos generales empleados

4.3. Estudiar los fármacos inductores de la ovulación

- 4.3.1. Vía de señalización Wnt/ β -catenina
- 4.3.2. Efectos del letrozol y del citrato de clomifeno en la expresión de ligandos de Wnt3, Wnt7a y Wnt8b en el endometrio proliferativo de mujeres con SOP

5. METODOLOGÍA

Se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica acerca de los criterios diagnósticos, evaluación diagnóstica y tratamiento integral del SOP a partir de artículos de revistas indexadas y de prestigio internacional, encontrados fundamentalmente en plataformas de bases de datos tales como UpToDate o Pubmed.

También se ha obtenido información relevante de las agencias reguladoras, como la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la Agencia Americana del Medicamento (FDA, Food and Drug Administration) y de libros académicos en formato papel que aparece en la sección “Bibliografía” de este trabajo

4.1.1. Criterios Diagnósticos del SOP

El síndrome fue descrito por vez primera por Irving Stein y Michael Leventhal en el año 1935 en pacientes que presentaban cuadros clínicos de amenorrea, hirsutismo, infertilidad,

trastornos menstruales, obesidad y cambios morfológicos de los ovarios (aumento de volumen, engrosamiento de la túnica albugínea y pequeños quistes múltiples situados periféricamente en la zona subcortical ovárica). En 1990, el Instituto Nacional de la Salud Americano definió el SOP como un proceso de hiperandrogenismo clínico y/ o bioquímico con anovulación crónica, una vez excluidas otras causas. El diagnóstico del SOP se debe basar en un diagnóstico de exclusión y por lo tanto, debe diferenciarse de los cambios fisiológicos propios de la edad y de otros trastornos hiperandrogénicos que requieren de una terapia específica, así como la hiperplasia adrenal congénita, tumores secretores de andrógenos o el síndrome de Cushing, entre otros (1).

En el año 2003, las Sociedades Europea y Americana de Reproducción Humana (ESHRE/ASRM) en Rotterdam describieron los conocidos como «Criterios diagnósticos de Rotterdam», que actualmente son los criterios diagnósticos de referencia en el SOP (4). Para el diagnóstico del SOP es necesaria la presencia de dos de los tres criterios, que son los siguientes: hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, oligoanovulación y ovario poliquístico por ecografía.

En el año 2006, la Sociedad de Excesos de Andrógenos definió al SOP como una patología caracterizada por la presencia de hiperandrogenismo (hirsutismo y/o hiperandrogenemia) como criterio principal y como criterios adicionales la existencia de disfunción ovárica (oligoanovulación o morfología de ovario poliquístico por ultrasonido) y la exclusión de otros trastornos que cursen con hiperandrogenismo o desórdenes ovulatorios (1,4).

A raíz de estas cuatro características han surgido diferentes fenotipos del SOP:

- Fenotipo clásico: (90% SOP) asociado a obesidad e insulinoresistencia severa.
- Fenotipo ovulatorio: menos androgénico y con insulinoresistencia moderada.
- Un tercer fenotipo: presenta solamente anovulación crónica y ovario poliquístico por imágenes. Ausencia de hiperandrogenismo.

En diciembre del año 2012, el Instituto Nacional de la Salud Americano (NIH) organizó un taller sobre Síndrome de Ovarios Poliquísticos con Metodología Basada en la evidencia, por el que se acordó adoptar los criterios de Rotterdam en la práctica clínica como referencia por ser más inclusivos (4).

En el año 2013, las guías de práctica clínica de la sociedad endocrina del Instituto Nacional de la Salud Americano mantienen el uso de los criterios de Rotterdam para diagnosticar el SOP en mujeres premenopáusicas adultas. En lo que respecta a las mujeres postmenopáusicas, si bien es sabido que su diagnóstico es más complicado puesto que el volumen y número de folículos disminuye con la edad independientemente de tener o no SOP, no hay criterios diagnósticos bien definidos, aunque se puede intuir en la historia clínica documentada en los años reproductivos con la presencia de hiperandrogenismo y oligomenorrea (4).

4.1.2. Diagnóstico diferencial

El SOP se basa en un diagnóstico de exclusión de otras patologías que cursan con manifestaciones clínicas similares, como hipotiroidismo, hipertiroidismo e hiperprolactinemias, que constituyen posibles causas de alteraciones del ciclo menstrual,

cursando con oligomenorrea. A su vez, se deberán descartar otras patologías que cursan con hiperandrogenismo femenino. Éstas, en función de su origen se clasifican en:

- Hiperandrogenismo de origen ovárico (hipertricosis ovárica, tumores funcionales del ovario). Los tumores funcionales del ovario pueden dividirse en tumores epiteliales del ovario, tumores de origen estromal y de los cordones sexuales y tumores de las células germinales. Los tumores de células de la granulosa son los tumores estromales más frecuentes, presentando su aparición generalmente en la pubertad temprana. Cuando las mujeres cursan con tumores secretores de andrógenos de origen ovárico o adrenal presentan un acusado hiperandrogenismo junto con signos o síntomas de virilización, como es la clitoromegalia (diámetro sagital y transversal del clítoris mayor a 35 mm, cambios en la voz, alopecia, atrofia y aumento de masa muscular) (1).
- Hiperandrogenismo de origen suprarrenal. Comprende el Síndrome de Cushing, tumores funcionales suprarrenales, y déficits enzimáticos suprarrenales (hiperplasia suprarrenal congénita tanto en la forma clásica como en la no clásica). La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) no clásica presenta una clínica casi indistinguible del SOP puesto que ambas se presentan con hirsutismo, oligomenorrea y ovario poliquístico ecográfico. La HSC no clásica constituye un grupo de enfermedades autosómicas recesivas que se caracterizan por un déficit parcial de enzimas implicadas en la síntesis del cortisol, que a su vez ocasiona un aumento de la síntesis de la vía metabólica androgénica. El déficit más frecuente es el de la enzima 21-hidroxilasa. Las mujeres que lo padecen sufren pubarquia precoz con elevación en sangre de los niveles de la 17-OH progesterona, que son mayores a 200 ng/dl en la fase folicular temprana. El diagnóstico definitivo tiene que ser con firmado con la realización de la prueba de estímulo con ACTH (4).
- Hiperandrogenismo secundario. Comprende las anomalías de la globulina transportadora de esteroides sexuales, el síndrome de HAIRAN y el hiperandrogenismo periférico. El hiperandrogenismo periférico está caracterizado por presentar un aumento en la sensibilidad del receptor de andrógenos o mayor actividad de la 5-alfa reductasa (1).

4.1.3. Determinación de hormonas basales

Testosterona total. Se recomienda medir los niveles séricos de testosterona total en mujeres con hiperandrogenismo (acné, hirsutismo y patrón masculino de pérdida del cabello). La testosterona total en suero se evalúa mediante cromatografía líquida-espectroscopia de masas en tándem (LC-MS/MS). Los niveles normales de testosterona en suero se encuentran en el rango de 45 a 60 ng/dL. Mujeres con niveles de testosterona en suero superiores a 150 ng/dl podrían presentar patologías que cursan con hiperandrogenismo, más serias como tumores secretores de andrógenos de origen ovárico u adrenal (4).

Testosterona libre. Este parámetro no se determina en un análisis de rutina. En cambio, algunos grupos recomiendan la medición de la testosterona libre en lugar de la testosterona total, o como prueba complementaria puesto que es más sensible para establecer la presencia de hiperandrogenemia. Sin embargo, los métodos de análisis de testosterona actualmente disponibles en el mercado no son muy fidedignos. En caso de medición, debe hacerse en un laboratorio mediante diálisis de equilibrio.

Sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA). No se recomienda como análisis de rutina en mujeres con SOP. Solo el 25% de las pacientes presentan un aumento de este marcador. Sin embargo, en carcinomas adrenocorticales el nivel de S-DHEA puede encontrarse muy elevado.

Androstenediona. El papel de la androstenediona sérica en la evaluación del SOP y / o hirsutismo no está claro (4).

17-hidroxiprogesterona. Su determinación se solicita para descartar hiperplasia suprarrenal congénita. Se recomienda medir los niveles de 17-hidroxiprogesterona en suero matutino de mujeres con posible SOP cuando están en fase folicular temprana para descartar una hiperplasia suprarrenal congénita no clásica debida a la deficiencia de 21-hidroxilasa (4).

Prueba para descartar otras causas de oligomenorrea. En cualquier mujer con oligomenorrea / oligoovulación se deben investigar otras causas de menstruación irregular. Las pruebas deben incluir gonadotropina coriónica humana, prolactina, hormona estimulante de la tiroides y hormona estimulante del folículo. En general, no es necesario medir la hormona luteinizante; una relación elevada de LH/FSH no es necesaria para el diagnóstico de SOP (4).

Hormona antimülleriana (HAM). La concentración de HAM en suero generalmente está en el rango superior de los niveles normales o se encuentra elevada para el diagnóstico positivo de SOP. Actualmente, los análisis de HAM son limitados por la ausencia de un estándar internacional (1,4).

Casos especiales:

- Mujeres con tratamiento anticonceptivo. La determinación de los andrógenos en suero generalmente no es útil en este contexto porque los anticonceptivos orales suprimen las gonadotropinas en suero y los andrógenos ováricos, y lo más importante, la testosterona.
- Las determinaciones de andrógenos tampoco deben realizarse cuando las mujeres toman metformina o espironolactona, ya que la interpretación del resultado se vería confundida por los efectos de estos medicamentos en los niveles de andrógenos.
- En mujeres con otros trastornos endocrinos, como el síndrome de Cushing, pueden aparecer características similares a las del SOP (En estas pacientes también aparecen síntomas y signos que sugieren un exceso de cortisol, como obesidad centrípeta, hipertensión, estrías púrpuras y debilidad muscular proximal).

4.1.4. Estudio de complicaciones metabólicas (1)

Insulinorresistencia. La prevalencia de la insulinorresistencia en las pacientes con SOP está aumentada con respecto a la población general. Se tiene que determinar la glucosa en ayunas y efectuar la prueba de tolerancia oral a la glucosa bajo carga con 75 g de glucosa, glucosa postcarga 120 minutos e insulina.

Dislipemia. Es la anomalía metabólica más frecuente en el SOP. Los niveles de leptina aparecen aumentados de forma proporcional al índice de masa corporal, mientras que la adiponectina se presenta disminuida en pacientes obesas.

Marcadores de inflamación y disfunción endotelial. El fibrinógeno, el inhibidor del activador del plasminógeno (IPAI-1) y la proteína C reactiva (PCR) pueden encontrarse elevados. La hormona antimülleriana (HAM), que podría utilizarse como complemento de la ecografía, es un marcador de reserva ovárica al correlacionarse con la cantidad de folículos antrales.

4.1.5. Estudio por imágenes

Ecografía transvaginal. Los criterios de Rotterdam son los vigentes, considerándose lo suficientemente específicos y sensibles para determinar el SOP. Ecográficamente, el SOP se caracteriza por la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro en uno o ambos ovarios y/o un volumen ovárico mayor de 10 cm³ (3).

4.2. Tratamiento general del SOP

Los objetivos generales de la terapia de mujeres con SOP incluyen (5):

- Mejora de las características hiperandrogénicas (hirsutismo, acné, pérdida de cabello del cuero cabelludo).
- Manejo de anomalías metabólicas subyacentes y reducción de los factores de riesgo para diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.
- Prevención de la hiperplasia endometrial y el carcinoma, que pueden ocurrir como resultado de la anovulación crónica.
- Anticoncepción para quienes no buscan embarazo, ya que las mujeres con oligomenorrea ovulan de forma intermitente y puede ocurrir un embarazo no deseado.
- Inducción de la ovulación para las que buscan el embarazo.

TRATAMIENTO EN MUJERES QUE NO DESEAN EMBARAZO

Disfunción menstrual y protección endometrial

Uso de anticonceptivos orales combinados de estrógeno y progestina (AOC) como tratamiento de primera línea para la disfunción menstrual y la protección endometrial (6). La progestina presente en los AOC evita la hiperplasia endometrial actuando como antagonista al efecto proliferativo del endometrio inducido por el estrógeno. Para las mujeres con SOP que deciden no tomar AOC, los tratamientos alternativos para la protección endometrial son la terapia con progestina intermitente o continua (5).

Como tratamiento de segunda línea para restaurar la disfunción menstrual se utiliza metformina, especialmente indicado en mujeres obesas con SOP (7). La evidencia disponible actualmente del papel protector endometrial de la metformina es limitada. La metformina restaura la menstruación ovulatoria en aproximadamente el 30-50% de las mujeres con SOP.

Hirsutismo

La Guía de práctica clínica de la *Endocrine Society* para el diagnóstico y tratamiento del SOP y las guías internacionales para la evaluación y el manejo del SOP establecen el uso de anticonceptivos orales combinados como tratamiento de primera línea para el hirsutismo en pacientes con SOP (8). El componente estrogénico de los anticonceptivos inhibe la secreción de LH, posee actividad antiandrogénica al disminuir la síntesis de andrógenos en las células de la teca y estimula la síntesis de proteínas transportadoras de hormonas sexuales en el hígado que disminuye la fracción libre de testosterona. Se puede agregar un antiandrógeno (espiranolactona, generalmente 50 a 100 mg de espironolactona dos veces al día) si a los seis meses de iniciar el tratamiento con anticonceptivos la respuesta estética es subóptima. Los AOC y un antiandrógeno pueden iniciarse simultáneamente desde el principio, especialmente cuando las manifestaciones cutáneas son molestas para el paciente (3,5).

Elección del anticonceptivo oral. Por lo general, se comienza con un AOC que contiene 20 mcg de etinilestradiol combinado con un progestágeno, como noretindrona o acetato de noretindrona, que son progestinas con una androgenicidad más baja, pero con un riesgo similar de tromboembolismo venoso comparado con los AOC que contienen levonorgestrel (5).

Tratamientos cosméticos. El hirsutismo también puede tratarse mediante la eliminación del vello por medios mecánicos como el afeitado, la depilación con cera, los depiladores, la electrólisis o el tratamiento con láser. Además, la crema de clorhidrato de eflornitina (13,9%) es un medicamento tópico que inhibe el crecimiento del cabello. No es un agente depilatorio y debe usarse indefinidamente para evitar el recrecimiento (5).

Alteraciones metabólicas

Obesidad. La dieta, el ejercicio y las intervenciones conductuales constituyen el primer paso a seguir por las mujeres con sobrepeso, seguido de medidas farmacológicas y, cuando sea necesario, cirugía bariátrica.

La pérdida de peso en mujeres obesas con SOP mejora la resistencia a la insulina, el hiperandrogenismo y les permite alcanzar beneficios reproductivos puesto que restablece los ciclos ovulatorios (9).

Resistencia a la insulina / diabetes tipo 2. Varios medicamentos, incluyendo biguanidas (metformina) y tiazolidinedionas (pioglitazona, rosiglitazona), pueden reducir los niveles de insulina en mujeres con SOP (5).

Dislipemias. El ejercicio y la pérdida de peso son el enfoque de primera línea, seguido del tratamiento farmacológico con estatinas (5).

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN MUJERES CON DESEO DE EMBARAZO

Medicamentos inductores de la ovulación

❖ Letrozol

Letrozol es el tratamiento inductor de la ovulación de primera línea en mujeres con SOP oligoovulatorias independientemente de su índice de masa corporal. Letrozol es un derivado azólico (figura 1), inhibidor no esteroideo de la aromatasa. Inhibe el enzima aromatasa por unión competitiva al grupo hemo del citocromo P-450, dando lugar a una reducción de la síntesis de estrógenos en todos los tejidos donde está presente (10).

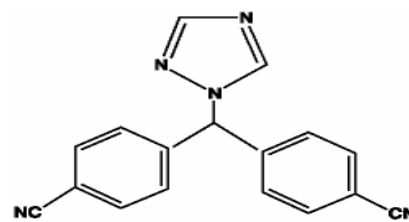


Figura 1. Molécula de letrozol. "Imagen tomada de: Femera. Prescribing information [internet]. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020726s014bl.pdf"

El uso de Letrozol en el tratamiento de pacientes con infertilidad anovulatoria y para aumentar el número de folículos ováricos en mujeres ovulatorias sometidas a hiperestimulación ovárica contralada (COH) no está incluido en la ficha técnica autorizada por la EMA (Agencia europea del medicamento) y la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), por lo que se debe informar a los pacientes del uso fuera de indicación de este fármaco (5,10).

Mecanismo de acción del letrozol

La **administración** de un inhibidor de la aromatasa a mujeres premenopáusicas **en los días 3 a 7 del ciclo** menstrual provoca la supresión de la secreción ovárica de estradiol, de este modo se reduce la retroalimentación negativa sobre el sistema hipotálamo-hipófisis, lo cual resulta en un incremento de la secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) por parte de la hipófisis, que puede llevar a la selección y maduración de los folículos ováricos. A medida que el folículo dominante crece y los niveles de estrógeno aumentan, la retroalimentación negativa normal ocurre centralmente porque los inhibidores de la aromatasa no agotan los receptores de estrógeno en el cerebro (10,11). La FSH se suprime y los folículos en crecimiento más pequeños se vuelven atrésicos, lo que da como resultado una ovulación monofolicular en la mayoría de los casos.

El potencial para la monoovulación representa una ventaja teórica sobre el citrato de clomifeno, que se asocia con un mayor riesgo de gestación múltiple. La adición de FSH a un inhibidor de la aromatasa es necesaria para lograr la ovulación múltiple, el objetivo deseado en el contexto de la hiperestimulación ovárica contralada o la fecundación in vitro (FIV).

Seguridad fetal

Una ventaja teórica del letrozol es su corta vida media en comparación con el citrato de clomifeno. Letrozol se elimina antes de que ocurra la ovulación, mientras que el clomifeno aún puede estar presente durante la fecundación y el desarrollo temprano del embrión. Sin embargo, la mayoría de los estudios han reportado tasas similares de malformaciones congénitas con las dos terapias.

Un ensayo clínico aleatorizado y un metanálisis de 14 ensayos en casi 3000 mujeres anovulatorias con SOP sugieren que la terapia con **letrozol produce mayores tasas de nacidos vivos** en comparación con la terapia con clomifeno. El ensayo clínico aleatorizado fue un estudio multicéntrico en 750 mujeres con SOP (diagnosticadas con criterios de Rotterdam), a las que se asignó al azar recibir durante cinco días bien letrozol (2,5 mg), bien citrato de clomifeno (50 mg), a partir del día 3 del ciclo hasta cinco ciclos (11).

❖ **Citrato de clomifeno**

El citrato de clomifeno se considera un agente de segunda línea para las mujeres con SOP (3).

Mecanismo de acción

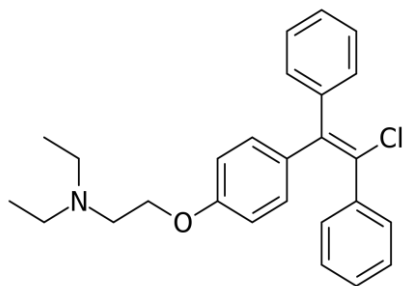


Figura 2. Molécula de citrato de clomifeno. *Imagen tomada de: Clomid. Prescribing information. [internet]. Food and Drug Administration. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/lab/2012/016131s0261bl.pdf

El clomifeno actúa inhibiendo competitivamente los receptores estrogénicos a nivel del hipotálamo, provocando inhibición de la retroalimentación negativa que producen los estrógenos sobre el hipotálamo. De esta manera se estimula la liberación de FSH, provocando secreción de estradiol que favorece la producción de LH y desencadenando la ovulación y formación del cuerpo lúteo (12). La mayor parte de la evidencia sugiere que el sitio primario de la acción del clomifeno es el hipotálamo, donde parece unirse y agotar los receptores estrogénicos hipotalámicos, bloqueando así el efecto de retroalimentación negativa del estradiol endógeno circulante. Esto provoca un aumento en la frecuencia de pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica (GnRH) y un aumento de las concentraciones séricas de hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH). Los datos *in vitro* sugieren que el citrato de clomifeno también tiene un sitio de acción hipofisario donde causa un aumento en la respuesta de la gonadotropina a la GnRH (13).

El clomifeno actúa principalmente como un antiestrógeno en el útero, el cuello uterino y la vagina. Los siguientes hallazgos pueden explicar por qué las tasas de embarazo son relativamente bajas cuando las tasas de ovulación son tan altas en mujeres que reciben ciclos de clomifeno. El aumento normal en el volumen uterino y el engrosamiento del endometrio que se produce durante los ciclos menstruales espontáneos está ausente en gran medida durante los ciclos inducidos por el clomifeno, a pesar de los niveles más altos de estradiol (13).

Efectos de la pérdida de peso en la inducción de la ovulación. En un estudio de comparación post hoc se observa que en el grupo mujeres obesas con SOP que previamente al tratamiento farmacológico con clomifeno habían perdido peso, mediante cambios conductuales del estilo de vida, presentan mayores tasas de ovulación y nacimientos vivos frente al grupo de mujeres que recibe tratamiento con citrato de clomifeno de forma inmediata (14).

❖ **Metformina**

La metformina es un fármaco cuyo efecto principal es reducir la producción de glucosa hepática y, por lo tanto, disminuir las concentraciones de insulina en suero. La metformina se ha utilizado para promover la ovulación sola o en combinación con clomifeno, pero la monoterapia con clomifeno o letrozol parece ser superior a la monoterapia con metformina en las tasas de nacidos vivos. Por tanto, se puede concluir que la metformina ya no está indicada como inductor de la ovulación (5).

❖ **Gonadotropinas**

Las mujeres con SOP y con infertilidad anovulatoria tratadas con gonadotropinas tienen un alto riesgo de contraer el síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) (5).

Los regímenes de gonadotropinas exógenas son complejos y costosos y es mejor que los lleven a cabo médicos clínicos experimentados. La mayoría de los médicos recomiendan una

evaluación de la permeabilidad de la trompa de Falopio antes de iniciar estas terapias relativamente agresivas.

❖ **Cirugía laparoscópica**

La electrocauterización mediante incisión laparoscópica con láser puede ser efectiva en algunas mujeres con SOP. Sin embargo, dadas las otras opciones farmacológicas para la inducción de la ovulación, la cirugía a menudo no está indicada.

❖ **Fecundación *in vitro***

Si la pérdida de peso, la inducción de la ovulación con medicamentos y/o la electrocauterización no tienen éxito, el siguiente paso es la fecundación *in vitro*. Las mujeres con SOP tienen un mayor riesgo tanto de gestación múltiple como de SHO. La administración de metformina puede ayudar a reducir el riesgo de SHO en estas mujeres. Aunque la terapia con metformina es una opción potencial para reducir el riesgo de SHO con FIV, parece que existen estrategias más efectivas, como los antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH). La adición de metformina en esta configuración no parece reducir el riesgo de gestación múltiple (5).

4.3.1. Vía de señalización Wnt/beta-catenina (15)

En el ser humano se conocen 19 proteínas codificadas por genes Wnt que básicamente se dividen en dos clases, las que realizan su señalización mediante la vía β -catenina y las que utilizan otras vías.

La activación de la vía se inicia con la secreción de proteínas Wnt y su unión a los receptores de superficie celular Frizzled (Fzd). Los ligandos Wnt se producen en una amplia variedad de tejidos del organismo, desde neuronas hasta fibroblastos, y utilizan generalmente un mecanismo de señalización de tipo autocrino. Los receptores Fzd pertenecen a una familia de proteínas con siete dominios transmembrana, y son estructuralmente receptores acoplados a proteínas G que poseen un dominio extracelular llamado “dominio rico en cisteína” (CRD) que se acopla a las moléculas Wnt. La activación del receptor Fzd recluta a la proteína Dishevelled (Dvl) que, posteriormente, es fosforilada.

La unión de Wnt a los receptores Fzd requiere, además, la participación de proteínas relacionadas con los receptores de lipoproteínas de baja densidad LRP5 o LRP6. La activación de la proteína Dvl bloquea al complejo proteico citoplasmático encargado de la degradación de la proteína β -catenina. En ausencia del ligando Wnt, las β -cateninas citoplasmáticas son degradadas por un complejo multiproteico que comprende:

- a) La enzima glucógeno sintasa cinasa 3β (GSK- 3β), cuya función es fosforilar a las β -cateninas para su ubiquitinación y rápida degradación mediante proteosomas;
- b) Una proteína supresora de tumores llamada poliposis coli adenomatosa (APC), que incrementa la afinidad del complejo de degradación hacia las β -cateninas, lo que es necesario para una efectiva fosforilación de la β -catenina por la GSK- 3β ;
- c) Una proteína de agregación llamada axina, que es la encargada de mantener unido al complejo de degradación;

- d) La enzima caseína cainasa 1 α (CK1 α) que, junto con la GSK-3 β , media la fosforilación de residuos amino terminal de la β -catenina que serán reconocidos por una proteína que contiene repeticiones β -transducina (β -TrCP).

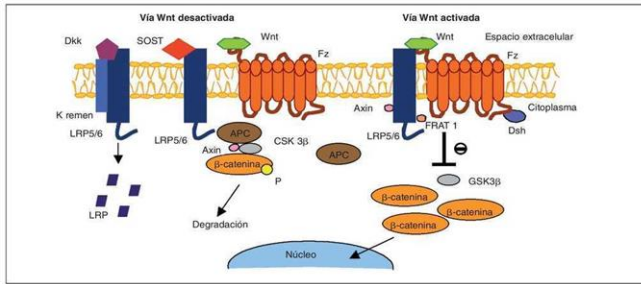


Figura 3. Ruta de señalización Wnt. Esquema de la vía desactivada y de la vía activada.

“Figura 3 extraída de: Escobar-Gómez, F., Jórdan, E. & Hawkins, F. Wnt receptor: Physiology and potential new therapeutic targets. REEMO-Elsevier. [Online] 2009;18(2): 25-44. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-pdf-13140535> [Accessed 6 May 2019].”

En el núcleo, en ausencia de la proteína β -catenina, los genes diana de la vía de señalización Wnt son normalmente inhibidos por un complejo proteico que incluye al factor estimulador linfocitario (LEF) y al factor de células T (LEF-1/TCF) unidos a la proteína co-receptora Groucho. **La inhibición de la degradación de β -cateninas ocasionada por el ligando Wnt da como resultado la acumulación de dichas proteínas citoplasmáticas y su posterior translocación al núcleo para formar un complejo con LEF-1/TCF, que desplaza a la proteína Groucho y adopta la función de co-activador al inducir la transcripción de los genes diana de la vía Wnt.**

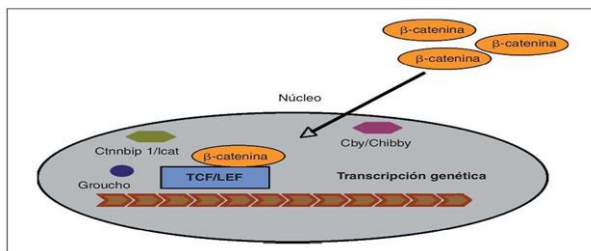


Figura 4. Vía Wnt canónica activada. La beta-catenina es transportada al núcleo celular donde se asocia con los factores de transcripción LEF-1/TCF activando la transcripción genética.

“Figura 4 tomada de: Escobar-Gómez, F., Jórdan, E. & Hawkins, F. Wnt receptor: Physiology and potential new therapeutic targets. REEMO-Elsevier. [Online] 2009;18(2): 25-44. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-pdf-13140535> [Accessed 6 May 2019].”

4.3.2. Efectos del letrozol y del clomifeno en la expresión de ligandos de Wnt3, Wnt7a y Wnt8b en el endometrio proliferativo de mujeres con SOP

La disfunción endometrial reduce la fertilidad en las mujeres con SOP, aumentando en las mismas la tasa de fracaso en la implantación embrionaria y de aborto espontáneo. Las mujeres carentes de SOP presentan una perfecta homeostasia endometrial a lo largo del ciclo mensual debido a que la señalización Wnt / β -catenina se encuentra activada por el estrógeno e inhibida por la progesterona. Durante la fase estrogénica los ligandos Wnt activan la vía Wnt/ β -catenina desempeñando en el endometrio un papel clave en la diferenciación y proliferación celular, y en la motilidad y receptividad endometrial. Por tanto, se favorece así la implantación del embrión y el desarrollo placentario.

En este apartado se analiza un ensayo clínico controlado cuyo objetivo fue investigar la expresión de ligandos Wnt, en concreto la expresión de Wnt7a, Wnt3 y Wnt8b, en el endometrio proliferativo de mujeres estériles diagnosticadas con SOP y estimuladas con citrato de clomifeno o letrozol (16).

El estudio fue realizado por la universidad de Ciencias Médicas y los Servicios de Salud de Teherán. Se evaluó la expresión de ligandos de la vía Wnt en el endometrio de mujeres con SOP, bien tratadas con letrozol (grupo SOP-L, 5 mg/día), bien tratadas con

clomifeno (grupo SOP-CC, 100 mg/día), a partir del día 3 de la menstruación durante cinco días, o sin tratamiento (grupo NSOP). El grupo control estuvo constituido por mujeres sanas

En cuanto a la aleatorización del ensayo, se aplicó asignación cuasi-aleatoria. La asignación cuasi-aleatoria es un método que permite asignar pacientes a diferentes alternativas asistenciales. En este caso la asignación se realizó por orden de asistencia, de manera alternante, según la secuencia en la que los participantes fueron incluidos en el estudio. En todas las pacientes se evaluó el grosor endometrial mediante ecografía transvaginal en el plano sagital en el día 12 del ciclo menstrual. Se recogieron muestras de sangre para determinar los niveles circulantes de FSH, LH, estradiol y progesterona. El mismo día, se obtuvo una biopsia endometrial.

6. RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se describen en la Tabla 1. No se detectaron diferencias significativas entre los grupos en la edad media, el índice de masa corporal (IMC), la duración de la infertilidad y el perfil hormonal. Los niveles de AMH fueron mayores en las pacientes con SOP respecto del grupo control, de forma estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Tabla 1. Características clínicas básicas de las participantes al tercer día de la menstruación.

	Control	NSOP	SOP-L	SOP-CC	p valor
Edad (años)	28.00 ± 5.26	27.25 ± 4.95	28.25 ± 5.28	27.50 ± 4.56	.99
IMC (Kg/m ²)	23.26 ± 1.12	24.04 ± 1.38	24.01 ± 0.82	23.41 ± 1.66	.27
Tiempo infértil (mes)	28.5 ± 13.41	34 ± 9.57	32.87 ± 10.93	31.12 ± 11.33	.78
E2 (pg/ml)	38.63 ± 12.88	49.90 ± 20.26	41.73 ± 14.02	43.41 ± 17.14	.56
P4 (ng/ml)	0.50 ± 0.33	0.54 ± 0.34	0.55 ± 0.38	0.47 ± 0.34	.97
FSH (mIU/ml)	4.92 ± 1.48	5.47 ± 1.72	5.39 ± 1.76	5.58 ± 1.85	.94
LH (mIU/ml)	4.07 ± 1.22	5.13 ± 2.05	4.36 ± 1.73	5.06 ± 1.78	.74
DHEA-S (mg/dl)	132.92 ± 39.66	152.77 ± 37.15	149.11 ± 43.96	150.54 ± 39.61	.33
T (nmol/l)	0.54 ± 0.22	0.56 ± 0.26	0.68 ± 0.29	0.73 ± 0.27	.11
AMH (ng/ml)	3.34 ± 0.78 ^a	12.36 ± 2.03 ^b	11.60 ± 1.92 ^b	11.28 ± 1.71 ^b	.00

Las diferentes letras en superíndices representan una diferencia significativa. Los datos se expresan como media +/- desviación estándar; Los valores $p < 0,05$ indican que las diferencias encontradas entre los grupos no se deben al azar.

SOP: síndrome de ovario poliquístico; IMC: índice de masa corporal; E2: estradiol; P4: progesterona; FSH: hormona folículo estimulante; LH: hormona luteinizante; DHEA-S: sulfato de dehidroepiandrosterona; T: testosterona; AMH: hormona antimülleriana.

*Tabla 1 tomada y traducida de: Mehdinejadani, S., Amidi, F., Mehdizadeh, M., Barati, M., Safdarian, L., Aflatoonian, R., Alyasin A., Aghahosseini, M., Pazhohan, A., Hayat, P., Mohammadzadeh-Kazogh, F & Sobhani A. The effects of letrozole and clomiphene citrate on ligands expression of Wnt3, Wnt7a, and Wnt8b in proliferative endometrium of women with Polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(9):775-780*.

La media de grosor endometrial aumentó significativamente en el tratamiento con letrozol en comparación con el grupo tratado con clomifeno ($p < 0,05$), aunque sin diferencias significativas con el grupo control. Los niveles de LH y FSH circulantes no mostraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y el grupo de control ($p > 0,05$). El nivel más bajo de estradiol se detectó en los grupos de letrozol y control en comparación con los grupos NSOP y CC ($p < 0,001$). El grupo de letrozol mostró niveles de progesterona más elevados que los grupos NSOP y CC ($p < 0,001$; Tabla 2).

Tabla 2. Grosor endometrial y evaluación endometrial al día 12 de la menstruación.

	Control	NSOP	SOP-L	SOP-CC	p valor
GR (mm)	8.27 ± 0.93 ^d	8.93 ± 0.74 ^d	8.10 ± 0.65 ^d	6.94 ± 0.47 ^u	.00
E2 (pg/ml)	117.07 ± 22.47 ^d	209.53 ± 28.50 ^u	120.88 ± 28.99 ^d	220.69 ± 33.67 ^u	.00
P4 (ng/ml)	1.31 ± 0.20 ^a	0.93 ± 0.24 ^b	1.32 ± 0.22 ^a	0.98 ± 0.09 ^b	.00
FSH (mIU/ml)	8.43 ± 1.75	7.03 ± 1.28	8.10 ± 1.44	7.37 ± 1.34	.38
LH (mIU/ml)	8.72 ± 1.33 ^a	11.28 ± 1.68 ^b	8.31 ± 1.53 ^a	8.17 ± 1.44 ^a	.00

Las diferentes letras en superíndice representan una diferencia significativa dentro de cada fila. Los datos se expresan como medias +/- desviación estándar; Los valores de $p < 0,05$ indican que las diferencias encontradas entre los grupos no se deben al azar.

GE: grosor endometrial; E2: estradiol; P4: progesterona; FSH: hormona folículo estimulante; LH: hormona luteinizante.

*Tabla 2 tomada de: Mehdinejadani, S., Amidi, F., Mehdizadeh, M., Barati, M., Safdarian, L., Aflatoonian, R., Alyasin A., Aghahosseini, M., Pazhohan, A., Hayat, P., Mohammadzadeh-Kazogh, F & Sobhani A. The effects of letrozole and clomiphene citrate on ligands expression of Wnt3, Wnt7a, and Wnt8b in proliferative endometrium of women with Polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(9):775-780*.

La expresión de los genes de interés se examinó utilizando la reacción en cadena de polimerasa cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR).

La expresión más elevada de ARNm Wnt3 se detectó en el grupo NSOP ($p < 0,001$). La expresión de ARNm de Wnt3 y Wnt7a se redujo significativamente en el grupo de tratamiento con CC en comparación con los grupos NSOP, SOP-L y control ($p < 0,001$). Además, CC redujo significativamente el ARNm de Wnt8b respecto a otros grupos ($p < 0,05$). El análisis de los niveles de las proteínas correspondientes confirmó los mismos resultados observados a nivel de ARNm; las mujeres tratadas con CC mostraron una menor expresión de Wnt3 en comparación con NSOP ($p < 0,001$), control y SOP-L ($p < 0,05$). Los niveles de Wnt7a ($p < 0,001$) y Wnt8b ($p < 0,05$) fueron significativamente más bajos en CC con respecto a otros grupos (Figura 5).

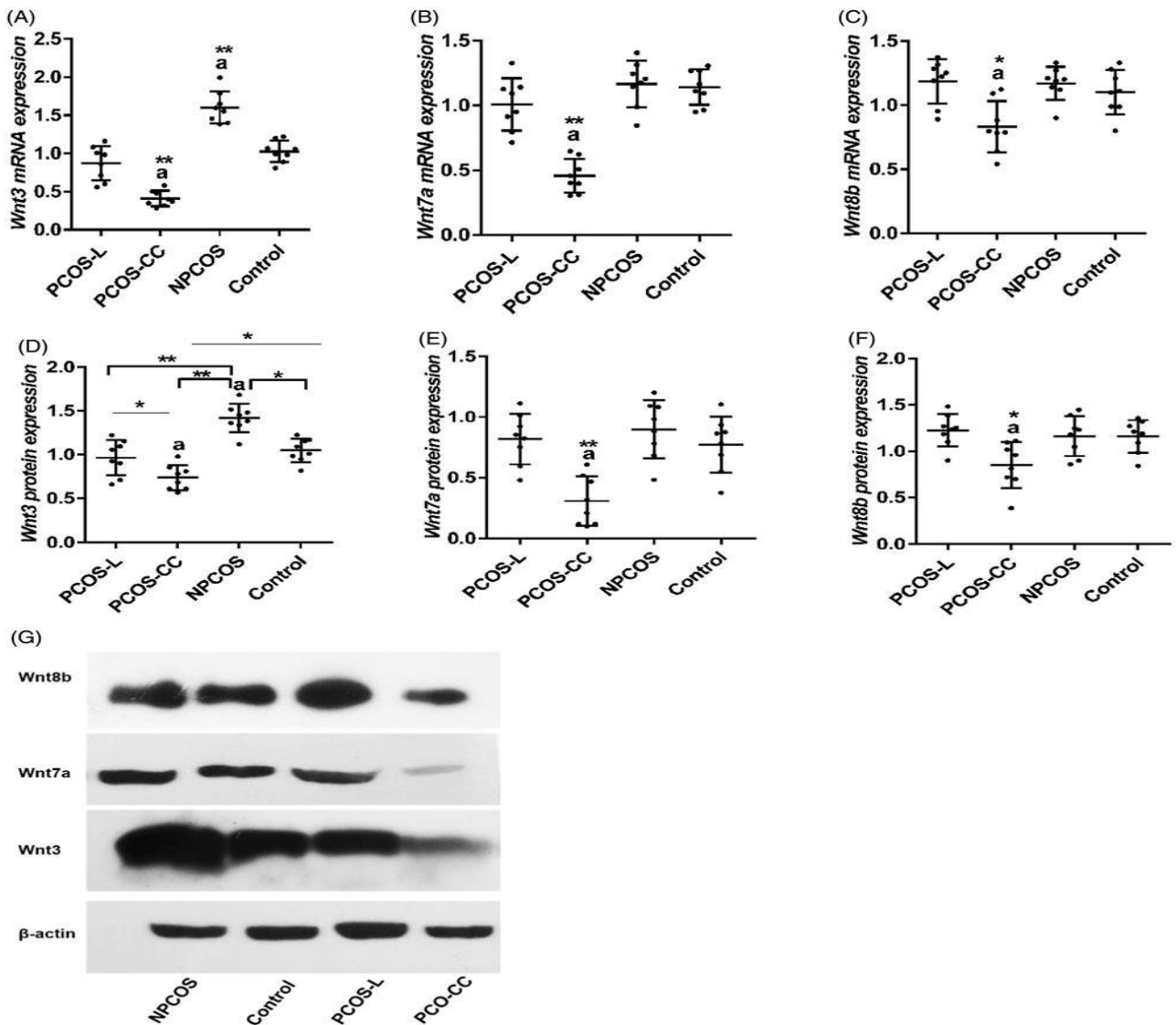


Figura 5. Efectos del citrato de clomifeno (CC) y letrozol (L) en la expresión de ligandos Wnt en el endometrio humano obtenido de mujeres con SOP. Las gráficas A – C muestran la expresión del ARNm de cada ligando de interés y las gráficas D – F representan el análisis de densitometría de los niveles de proteínas de Wnt3, Wnt8b y Wnt7a. La imagen G presenta un Western-Blot representativo de las proteínas determinadas. Los datos se presentan como medias \pm desviación estándar. La letra "a" indica que existen diferencias significativas con otros grupos. $p < 0,05$ y $p < 0,001$ indican significación. PCOS-L: PCOS-letrozol; PCOS-CC: PCOS-citrato de clomifeno; NPCOS: sin tratamiento; β -actina: actina β .

"Figura 3 tomada de: Mehdinejadani, S., Amidi, F., Mehdizadeh, M., Barati, M., Safdarian, L., Aflatoonian, R., Alyasin A., Aghahosseini, M., Pazhohan, A., Hayat, P., Mohammadzadeh-Kazorgah, F & Sobhani A. The effects of letrozole and clomiphene citrate on ligands expression of Wnt3, Wnt7a, and Wnt8b in proliferative endometrium of women with Polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(9):775-780".

7. DISCUSIÓN

El presente estudio resalta la importancia del papel del epitelio endometrial en la implantación embrionaria; En la literatura científica está bien documentado que la administración de citrato de clomifeno afecta a la correcta receptividad endometrial, y que además ocasiona reducción del grosor del endometrio debido a los efectos antiestrogénicos periféricos que produce (17). De acuerdo con esto, los resultados obtenidos en el estudio previo muestran que el grosor endometrial presenta una disminución significativa en las mujeres que usaron CC.

Durante el ciclo menstrual, el ligando Wnt7a es requerido para la interacción entre el estroma y el epitelio, la formación de glándulas y la diferenciación adecuada del endometrio. Los datos del estudio revelan que Wnt7a disminuyó en la fase proliferativa de los ciclos en las mujeres tratadas con CC en comparación con las tratadas con letrozol. Es conocido que la expresión del ligando Wnt7a se ve afectada por las hormonas sexuales (el ligando Wnt7a es activado durante la fase proliferativa estrogénica e inhibido durante la secreción progestágena) (18) y, puesto que el CC ocasiona fluctuaciones hormonales (efecto antiestrogénico), contribuye a la alteración de la expresión Wnt7a que se ve disminuida en estas pacientes.

Parece que la regulación positiva de Wnt3 y Wnt8b juega un papel crucial en la fase de proliferación. Con los datos obtenidos en el estudio se observa una regulación al alza en la expresión de Wnt3 y Wnt8b en mujeres que toman letrozol, lo que puede justificar el aumento de grosor del endometrio; mientras que el grupo tratado con CC mostró una menor expresión. Además, el CC está involucrado en el agotamiento del receptor de estrógeno. La unión de CC a los receptores de estrógeno durante un período prolongado (dos semanas) reduce la señalización de estrógeno. En contraste, el letrozol, con una vida media corta (45 h), no agota los receptores de estrógeno durante mucho tiempo evitando de este modo efectos negativos sobre el endometrio (19).

8. CONCLUSIÓN

El diagnóstico vigente del SOP utiliza los criterios de Rotterdam como referencia. El tratamiento farmacológico depende de si existe o no deseo reproductivo en las pacientes, en relación con el tratamiento farmacológico del grupo de pacientes con SOP que presenta deseo gestacional desearía destacar el papel de los fármacos inductores de la ovulación. Letrozol es considerado como tratamiento de primera línea, puesto que **produce mayores tasas de nacidos vivos** en comparación con la terapia de clomifeno o metformina (11).

En el estudio analizado en profundidad en este trabajo, letrozol proporciona una mejor respuesta molecular en el endometrio de pacientes con SOP durante la fase proliferativa, presentando unas respuestas más similares a las mujeres control. Sin embargo, en las pacientes tratadas con CC se observa una disminución en la expresión de Wnt3, Wnt7a y Wnt8b que se asocia con menor grosor y desarrollo endometrial, lo que probablemente sea responsable del mal resultado del embarazo debido a la alteración en la señalización del estrógeno.

Por último, desearía señalar que este estudio, me ha permitido comprender de una forma exhaustiva la señalización hormonal-farmacológica que tiene lugar sobre la vía Wnt y, por

otro lado, a su vez estos hallazgos pueden arrojar nuevos conocimientos a los estudios de farmacogenómica.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Gori, J., Castaño, R., & Lorusso, A. Síndromes hiperandrogénicos y poliquistosis ovárica. En: Toziano M. coordinador. Ginecología de Gori. 3º ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.C.F; 2016. p. 315-328.
2. Gori, J., Castaño, R., & Lorusso, A. Fisiología sexual femenina. En: Toziano M. coordinador. Ginecología de Gori. 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.C.F; 2016. p.47-80.
3. Barbieri, R.L., & Ehrmann, D.A. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults.[Online]. En: Crowley WF, Martin KA, editors. UpToDate inc; 2019. Available from:<https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults> [Accessed 7 May 2019].
4. Barbien, R.L., & Ehrmann, D.A. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. [online]. En: Crowley WF, Martin KA, editors. UpToDate inc; 2018. Available from:<http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults> [Accessed 27 Feb 2019].
5. Barbien, R.L., & Ehrmann, D.A. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults [online]. En: Crowley WF, Martin KA, editors. UpToDate inc; 2019. Available from:<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults> [Accessed 7 May 2019].
6. Teede, H.J., Misso, M.L., Costello, M.F., et al. Recommendations from the international evidenced-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertile Steril* 2018;110(3):364.
7. Morley, L.C., Tang, T.MH., & Balen, A.H. Metformin Therapy for the Management of Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Scientific Impact Paper N° 13. BJOG* 2017;124(12):306.
8. Legro, R.S., Arslanian, S.A., Ehrmann., D.A., et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome:an endocrine society clinical practise guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Dec; 98(12): 4565–4592.
9. Christ, J.P., & Falcone, T. Bariatric surgery improves hyperandrogenism, menstrual irregularities, and metabolic dysfunction among women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Obes Surg* 2018;28(8):2171.

10. Letrozol. Ficha Técnica del medicamento. [internet].Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). revisado 2018. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/72124/FichaTecnica_72124.html.pdf
11. Casper, R.F., & Mohamed, F.M. Ovulation induction with letrozole. [Online]. En: Barbieri RL, editor. Up Todateinc; 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-letrozole> [Accessed 27 Feb 2019].
12. Clomifeno citrato. Ficha técnica del medicamento. [internet].Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). revisado 2016. Recuperado a partir de: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/43880/FT_43880.html
13. Seli, E., & Arici, A. Ovulation induction with clomiphene citrate. [Online]. En: Barbieri RL, editor. Up Todate inc; 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-clomiphene-citrate> [Accessed 27 Feb 2019].
14. Legro, R.S., Dodson, W.C., Kinselmann, A.R., et al. Benefit of delayed fertility therapy in obese women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(7):2658-2666.
15. Ochoa-Hernández, AB., Juárez-Vázquez, CL., Rosales-Reynoso, MA., & Barros-Núñez, P. La vía de señalización Wnt-B-catenina y su relación con cáncer. *Cirugía y Cirujanos*[Internet].2012;80(4):389-398.Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=66224459015>
16. Mehdinejadani, S., Amidi, F., Mehdizadeh, M., Barati, M., Safdarian, L., Aflatoonian, R., Alyasin A., Aghahosseini, M., Pazhohan, A., Hayat, P., Mohammadzadeh-Kazorgah, F., & Sobhani, A. The effects of letrozole and clomiphene citrate on ligands expression of Wnt3, Wnt7a, and Wnt8b in proliferative endometrium of women with Polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(9):775-780.
17. Nahid, L., & Sirous, K. Comparison of the effects of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecologica*. 2012;64(3):253-258.
18. Van der Horst, P.H., Wang, Y., Van der Zee, M., Burger, C.W., & Blok, L.J. Interaction between sex hormones and WNT/b-catenin signal transduction in endometrial physiology and disease. *Mol Cell Endocrinol* 2012;358(2):176–184.
19. Escobar-Gómez, F., Jórdan, E., & Hawkins, F. Wnt receptor: Physiology and potential new therapeutic targets. *REEMO-Elsevier*. [Online] 2009;18(2): 25-44. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-pdf-13140535> [Accessed 6 May 2019].