

# MANEJO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN LA MUJER INFÉRIL

## NOTAS RECIENTES SOBRE EL CONSENSO DE THESSALONIKI

### RESUMEN

Se hace un resumen de las conclusiones del Consenso de Thessaloniki, para el manejo de la infertilidad en la mujer con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) que desea gestar. El Consenso señala que primero se debe excluir otros problemas de salud o de infertilidad en la pareja, para luego realizar consejería preconcepcional sobre el estilo de vida, disminuir de peso y recomendar el ejercicio en la mujer con sobrepeso, dejar el cigarrillo y no consumir alcohol. La primera línea de tratamiento recomendada para la inducción de la ovulación sigue siendo el antiestrógeno citrato de clomifeno. La segunda línea, si fallara el clomifeno, consiste en usar las gonadotropinas exógenas o la diatermia ovárica vía laparoscópica. La tercera línea de tratamiento es la fertilización in vitro - FIV. El empleo de antagonistas de GnRH podría disminuir la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica. Se espera que la transferencia de un embrión solo en mujeres (jóvenes) con SOPQ sometidas a FIV se correlacione con disminución de la posibilidad de embarazo múltiple. Se espera el desarrollo de otros tratamientos de inducción de la ovulación ajustados a cada paciente con SOPQ. El empleo de metformina en el SOPQ en la inducción de la ovulación no es recomendable y, actualmente, existe evidencia insuficiente para recomendar el uso de inhibidores de la aromatasa en la inducción de la ovulación. Aún los embarazos con fetos únicos en el SOPQ se asocian con mayores riesgos en la salud de la madre y el feto.

**Palabras clave:** Síndrome de ovarios poliquísticos, Consenso de Thessaloniki, infertilidad, inducción de la ovulación, citrato de clomifeno, gonadotropinas exógenas, diatermia ovárica, fertilización in vitro.

### Polycystic ovary syndrome treatment in the infertile woman Notes on the recent Thessaloniki Consensus

#### ABSTRACT

We summarize Thessaloniki Consensus' conclusions for infertile women with polycystic ovary syndrome (PCOS) that wish to become pregnant. The Consensus indicates that first all other health problems and male infertility have to be excluded, and then continue with preconceptional counseling on life style, advising on lowering weight and exercise in overweight women, and discontinuing smoking and alcohol consumption. Recommended first line treatment for ovulation induction is still the antiestrogen clomiphene citrate. When clomiphene fails, second line treatment consists in using exogenous gonadotropins or laparoscopic ovarian diathermia. The

third line of treatment is in vitro fertilization - FIV. GnRh antagonists use may lower the incidence of ovary hyperstimulation syndrome. Single embryo transference in (young) women with PCOS subjected to FIV is expected to correlate with the possibility of less multiple pregnancy. Other ovulation induction treatments adjusted to each PCOS patient are expected to be developed. Metformin use in PCOS for ovulation induction is not currently recommended and there is insufficient evidence to recommend aromatase inhibitors use in ovulation induction. Even single fetuses pregnancies in PCOS are associated with mother and fetus health risks.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome, Thessaloniki's Consensus, infertility, ovulation

### José Pacheco

Profesor Principal, Departamento Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina de San Fernando, UNMSM  
Maestro Latinoamericano de la Obstetricia y Ginecología

Trabajo recibido para publicación el 12 de agosto de 2008.  
Aceptado para publicación el 24 de agosto de 2008.  
Conflicto de intereses: Ninguno  
Correspondencia:  
Venecia 225, San Borja, Lima 41  
Correo-e: jpachecoperu@yahoo.com

Rev Per Ginecol Obstet. 2008;54:143-148.

induction, clomiphene citrate, exogenous gonadotropins, ovary diathermia, in vitro fertilization.

### LA MUJER CON BARBA

Muchos hemos tenido la suerte de ver el óleo sobre lienzo 'La mujer barbuda', pintada por el valenciano José de Ribera, en 1631, en Nápoles. El duque de Alcalá, Virrey de Nápoles, encargó a Ribera pintar este caso severo de virilización e hirsutismo, en la mujer Magdalena Ventura de los Abruzos, quien se dice llegó a Nápoles a los 52 años de edad, pro-



cedente de Acumulo (región de los Abruzos). Ella aparece en el óleo junto a su marido y con un niño en pañales en los brazos, que no parece fuera suyo, por la edad de la mujer que pudiera tener en ese entonces (Figura 1). Al parecer, fue a los 37 años cuando a ella empezó a crecerle barba, como se indica en una inscripción en la pilastra pintada en el ángulo inferior izquierdo del cuadro (4). La mujer tiene una frente amplia, bigotes al ras del labio y la barba crecida hasta el nacimiento de los senos (2), muestra el seno derecho al descubierto, como para dar de lactar al bebe. Aunque el caso pudiera ser uno de hiperplasia suprarrenal congénita (3), no podemos descartar un cuadro especial de síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ).

### PRIMERAS EVIDENCIAS CLÍNICAS DEL SOPQ

En 1921, Achard y Thiers describieron la asociación de una mujer barbuda con cuadro de diabetes. En 1935, Irvine Stein y Michel Leventhal informaron sobre una entidad clínica consistente en poliquistosis ovárica y amenorrea, esterilidad, hiperandrogenismo y obesidad. Llamó entonces la atención el aumento del tamaño del ovario, con engrosamiento de la túnica albugínea y microquistes múltiples en la zona subcortical y periférica del ovario (Figura 2). Los autores afirmaban que la causa de la enfermedad era la túnica ovárica engrosada, que no permitía a los folículos alcanzar la superficie (4). Este tipo de ovarios es visto raramente. En mi práctica no he visto sino unos pocos.

### RESISTENCIA A LA INSULINA

En 1968, se informó sobre resistencia a la insulina, al vincular la acantosis *nigricans* con la diabetes mellitus (HAIR-AN). Desde entonces, el SOPQ fue descrito como la presencia de múltiples pequeños quistes en los ovarios asociada a oligomenorrea o amenorrea, obesidad, acné, hirsu-

tismo e infertilidad, encontrándose que la incidencia fluctuaba entre 5 y 10%.

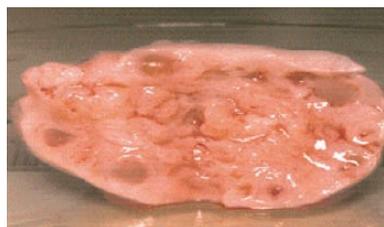
Entre 1976 y 1981, se halló que la insulinoresistencia podía aparecer en este cuadro, independiente de la obesidad, lo cual estableció una nueva ventana terapéutica de la síntesis androgénica.



Foto 1. La Mujer Barbuda, lienzo de José de Ribera, 1631  
Lienzo: 1,96 x 1,27  
Museo del Hospital de Tavera, Toledo  
Actualmente en el Museo del Prado, Madrid

### GENÉTICA

Actualmente, se considera que el SOPQ es un trastorno de la función ovárica determinado genéticamente, que resulta en la hipersecreción de andrógenos, posiblemente durante la vida fetal y también durante la activación fisiológica del eje hipotálamo-hipófisis-ovario en la infancia y el inicio de la pubertad.



Existe evidencia abundante sobre la base genética del SOPQ; parece ser un trastorno endocrino complejo resultado de los efectos de varios genes, pero que factores ambientales -principalmente la nutrición- influyen el fenotipo clínico y bioquímico (5).

### ANOVULACIÓN

Sobre la anovulación, emerge la evidencia de una anomalía intrínseca de la foliculogénesis en el SOPQ, independiente de las gonadotropinas, que afecta los estadios primordiales del desarrollo folicular. Se observa mayor densidad de los pequeños folículos preantrales y una mayor proporción de folículos tempranos en crecimiento. Estas anomalías en el SOPQ anovulatorio están además definidas por proliferación anormal de las células de la granulosa y crecimiento dispar de los ovocitos y de las células de la granulosa que lo rodean. Esto sugiere que el 'diálogo' normal entre el ovocito y las células de la granulosa en estos folículos precoces en crecimiento está alterado. Un señalamiento local anormal (folículo-a-folículo) de la hormona anti-mülleriana pudiera tener un rol en dicha alteración de la foliculogénesis, pero es plausible que otros reguladores locales -implícitos en el desarrollo folicular preantral normal y anormal, tales como los factores de crecimiento similares a insulina y los esteroides sexuales- tuvieran un papel en esta foliculogénesis aberrante en el SOPQ. Se puede concluir que las anomalías importantes en los estadios más tempranos de la foli-

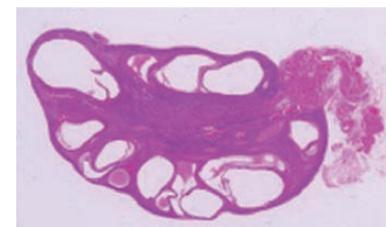


Figura 2. Ovario poliquístico seccionado.



culogénesis pueden ser causantes de la anovulación en el SOPQ<sup>(6)</sup>.

### LA ECOGRAFÍA Y SU PAPEL EN LA REEVALUACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

Apareció la ecografía y se observó la gran frecuencia de ovarios poliquísticos o 'poliquistosis ovárica' a diferentes edades de la mujer, y en quienes no necesariamente había exceso de andrógenos y/o disfunción ovárica. Luego de una gran confusión inicial de ginecólogos y endocrinólogos, los científicos y ecografistas llegaron a establecer que el ovario poliquístico no era sinónimo de síndrome de ovarios poliquísticos. Por ello, la variación en la incidencia informada. Una comunicación de Lima encontró una prevalencia de 3,4% de poliquistosis ovárica por ecografía<sup>(7)</sup>, y alrededor de la mitad de los 59 casos estudiados tenía alteración menstrual, hirsutismo, infertilidad y elevación de LH. En nuestro trabajo en infertilidad en el Hospital Rebagliati de EsSalud, entre 1996 y 2005, hemos tenido muy pocos casos de síndrome de ovario poliquístico, mientras era muy frecuente el hallazgo ultrasonográfico de ovarios poliquísticos o 'poliquistosis ovárica' en mujeres endocrinológicamente normales (Figura 3). En nuestra revisión de gestación en parejas con infertilidad, si bien se encontró que el factor ovárico estuvo asociado en 41,2% de los casos, solo 7% (6/87) de de las pacientes con dicho factor tuvo diagnóstico de ovarios poliquísticos por laparoscopia<sup>(8)</sup>.



**Figura 3.** Ovario poliquístico, por ultrasonido.

Las controversias sobre el asunto hicieron que, en 1990, se establecieran 3 criterios para denominar un caso de SOPQ: hiperandrogenismo, anovulación crónica y exclusión de otras causas: déficit parcial de 21-hidroxilasa, tumores secretores de andrógenos, prolactinoma, síndrome de Cushing.

### PANEL DE CONSENSO DE RÓTTERDAM. HOLANDA

Más recientemente, el Panel de Consenso de Róterdam sobre el SOPQ<sup>(9-11)</sup>, en el año 2003, acordó que el SOPQ es un síndrome de disfunción ovárica y cuyo diagnóstico se podía hacer con dos de las siguientes tres manifestaciones:

1. Oligoovulación o anovulación,
2. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo
3. Ovarios poliquísticos.

Otras manifestaciones clínicas encontradas eran:

- irregularidades menstruales
- signos de exceso de andrógenos (testosterona (T) libre o índice de T libre elevados)
- obesidad
- resistencia a la insulina.

Aunque los criterios clínicos de oligoovulación y ovulación y la denominación de ovarios poliquísticos por ecografía estuvieron bien establecidos (ovarios agrandados, que contienen por lo menos 12 folículos cada uno, que miden 2 a 9 mm de diámetro y/o con volumen incrementado a 10 mL o más; solo se necesita que un ovario llene estos criterios para corresponder a la definición de ovarios poliquísticos; se debe omitir la distribución de los folículos y el aumento en la ecogenicidad del estroma)<sup>(9,10)</sup>, el Panel de Consenso hizo hincapié que aún no había criterios seguros sobre los signos clínicos y bioquímicos del hiperandrogenismo.

### INFERTILIDAD Y MANEJO EN EL SOPQ

Pero, así como aún existen inquietudes sobre la clínica del SOPQ, también el manejo ha venido sufriendo variaciones con el tiempo. Son clásicos los estudios sobre el tratamiento del hirsutismo y acné con anticonceptivos orales, antiandrogénos, glicocorticoides, la inducción de la ovulación, la resección cuneiforme de los ovarios, el manejo de la resistencia a la insulina, entre otros. Y la situación se vuelve más controversial con el manejo en infertilidad, debido a la alta tasa de embarazos múltiples y al síndrome de hiperestimulación ovárica, entre otros, que causan gran sobresalto al ginecólogo<sup>(12)</sup>.

Probablemente, la anovulación constituye el defecto primario responsable de la infertilidad en las pacientes con este síndrome. La tasa de embarazo es significativamente menor en el SOPQ que la tasa de éxito en la inducción de la ovulación, y existe una mayor prevalencia de aborto espontáneo<sup>(4,13)</sup>.

### REUNIÓN DE CONSENSO DE THESSALONIKI, GRECIA

Por ello, recientemente ha habido una importante reunión de consenso de un grupo de expertos, sobre el manejo de los casos de síndrome de ovario poliquístico asociados a infertilidad<sup>(14,15)</sup>, un resumen del cual realizo en esta revisión. Luego de indicar que el SOPQ afecta a 5 a 10% de las mujeres en edad reproductiva, el grupo señaló que, antes de iniciar cualquier intervención, se debe proveer consejería preconcepcional sobre estilo de vida, disminuir el peso y hacer ejercicio, para eliminar el sobrepeso. Así mismo, se debería restringir o eliminar el cigarrillo y el consumo de alcohol, y se sugirió iniciar la ingesta de ácido fólico. La obesidad es común en la mujer con SOPQ y se asocia a falla o respuesta tar-



día a los varios tratamientos propuestos, incluyendo la administración de clomifeno, gonadotropinas y diatermia laparoscópica de los ovarios. La ovulación espontánea y el embarazo pueden ocurrir con solo perder 5% del peso corporal<sup>(16)</sup>. Sin embargo, se desconoce los efectos de la restricción calórica, mayor actividad física y el empleo de agentes farmacológicos para bajar de peso en el periodo periconcepcional y pudieran ser potencialmente dañinos en la meta de un nacimiento vivo y sano<sup>(17,18)</sup>. Por ello, estas intervenciones deberían ser realizadas antes del embarazo, no coincidentes con el tratamiento por infertilidad.

### TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Si la intervención señalada no tuviera éxito en conseguir que la mujer gestara, el tratamiento de primera línea recomendable es la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno. El costo del medicamento es bajo y hay relativamente pocos efectos adversos. No se conoce aún el mecanismo de acción, pero pareciera que bloquea el sistema de retroalimentación negativa, que resulta en mayor secreción de la FSH. Los factores que predicen el resultado del tratamiento son la obesidad, la hiperandrogenemia y la edad<sup>(19)</sup>, así como el volumen ovárico y la estatus de las menstruaciones<sup>(20)</sup>. Se le administra en mujeres anovulatorias con SOPQ, con niveles basales normales de FSH y estradiol, a dosis de 50 mg/día, por cinco días, empezando el día 2 hasta el día 6, luego de que se inicie una menstruación espontánea o inducida por progestinas. La dosis máxima recomendable es 150 mg/día. Se monitoriza con ecografía ovárica, y no se recomienda usar el clomifeno por más de seis ciclos; 75% de las pacientes con SOPQ ovularán<sup>(21,22)</sup> y la tasa de concepción llega a 22% por ciclo en quienes ovulan<sup>(20)</sup>. El añadir metformina<sup>(23,24)</sup> o dexametaso-

na<sup>(25)</sup> al clomifeno no es de beneficio en la inducción de la ovulación.

El empleo de metformina –medicamento usado para tratar la diabetes mellitus tipo 2<sup>(26)</sup>– en el SOPQ, debe restringirse a mujeres con intolerancia a la glucosa, estando contraindicada en personas con trastornos que puedan aumentar el riesgo de acidosis láctica, incluyendo problemas renales (creatinina mayor de 150 umol/L), enfermedad pulmonar y hepática<sup>(14,15,27)</sup>. Debe ser usada con precaución en pacientes que han sufrido de infarto de miocardio, hipertensión arterial, accidente cerebrovascular, cetoacidosis o coma diabéticos, cirugía intestinal con extirpación de un segmento, anemia<sup>(28)</sup>. Teniendo como base información reciente disponible en la literatura, no se recomienda el empleo de rutina de la metformina en la inducción de la ovulación<sup>(29,30)</sup>. Aún los embarazos simples, en el SOPQ, se asocian con riesgo de salud incrementado tanto en la madre –puede producir acidosis láctica, hepatotoxicidad y aumentar la morbilidad cardiovascular<sup>(31)</sup>– como en el feto<sup>(13,14)</sup>. Si la mujer con SOPQ gestara mientras recibe metformina, deberá suspenderla cuando se confirma el embarazo.

Los estudios iniciales con los inhibidores de aromatasa (letrozole) sugieren que pudieran ser tan efectivos como el clomifeno en la inducción de la ovulación<sup>(31)</sup>, con éxito en 12 a 15%<sup>(14,15)</sup>; pero, la evidencia es aún insuficiente y el letrozole no está aprobado para el tratamiento de la infertilidad<sup>(32-35)</sup>.

### TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

Si aún la mujer no llegara a gestar, la intervención de segunda línea serían las gonadotropinas exógenas, cuya terapia inductora de ovulación se basa en el concepto de fisiología de que el inicio y

mantenimiento del crecimiento folicular se obtiene con un incremento transitorio de la FSH sobre la dosis de umbral, por una duración suficiente para generar un número limitado de folículos en desarrollo. Sin embargo, la administración de gonadotropinas se asocia con desarrollo folicular excesivo, aumento de la tasa de embarazos múltiples y riesgo del síndrome de estimulación ovárica, por lo que requiere una intensa monitorización<sup>(12)</sup>. Los protocolos de dosis bajas emplean 37,5 a 75 UI/día, en lugar de 150 UI/día, con regímenes *in crescendo* o *decreciendo*, o combinados.

Como se ha sugerido que, cuando se induce la ovulación con gonadotropinas en el SOPQ la secreción de LH puede interferir con la fertilidad, se emplea concomitantemente los agonistas de GnRH y, más recientemente, los antagonistas de GnRH. Todavía las evidencias no han llegado a demostrar el beneficio de estas combinaciones, en las mujeres con SOPQ<sup>(36)</sup>.

Las inducciones de la ovulación con dosis bajas de FSH resultan en tasa de ovulación monofolicular de alrededor de 70%, tasa de embarazo de 20% y embarazo múltiple de 5,7%; el síndrome de hiperestimulación ovárica es menos de 1%<sup>(14,15)</sup>.

La alternativa de segunda línea de tratamiento es la cirugía ovárica laparoscópica, una variante de la resección en cuña tradicional, pero que consiste en realizar múltiples punciones con diatermia o láser, en casos de resistencia al clomifeno o con LH elevada (Figura 3). Al mismo tiempo, se aprovecha de la intervención para hacer un estudio minucioso de la pelvis<sup>(8)</sup>. Los autores recomiendan realizar no más de 4 a 10 punciones, pues se asocia un mayor número de punciones a falla ovárica prematura. Este tratamiento



parece efectivo en alrededor de 50% de los casos, por lo que se requiere añadir la inducción de la ovulación, con citrato de clomifeno, unas seis semanas después de la intervención. No se recomienda usar gonadotropinas, salvo hasta seis meses después. No se ha encontrado diferencia en efectividad de gestaciones entre la laparoscopia y las gonadotropinas, en mujeres con SOPQ resistentes al clomifeno. Sin embargo, hay más gestaciones múltiples con las gonadotropinas<sup>(14,15)</sup>. Son secuelas de la cirugía ovárica laparoscópica las adherencias pélvicas y la menopausia prematura.

La tasa acumulativa de embarazos únicos y partos con niños vivos con la inducción de la ovulación (clomifeno y gonadotropinas) es alrededor de 72%.

### TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA

Y la tercera línea de tratamiento es la fertilización *in vitro* - FIV. Esta será utilizada cuando haya fallado la reducción de peso, la inducción de ovulación con antiestrógenos o la diatermia por laparoscopia. La indicación es más razonable cuando hay además daño tubárico, endometriosis severa, factor masculino y la necesidad de diagnóstico genético preimplantación. El protocolo de inducción estándar es el de desensibilización larga y FSH. Un metaanálisis reciente<sup>(37)</sup> demuestra que hay tres veces más cancelación del ciclo en pacientes con SOPQ. Sin embargo, la tasa de embarazo clínico es similar a la mujer sin SOPQ. Existe la probabilidad de presentación del síndrome de hiperestimulación ovárica entre 1 y 10%<sup>(38)</sup>, por lo que se debe modificar los métodos de inducción de la ovulación en pacientes en riesgo, posiblemente usar antagonistas de GnRH<sup>(39)</sup>, aspiración folicular temprana unilateral<sup>(40)</sup> y cancelar el ciclo ante cualquier sospecha. Habría la evidencia que el uso adyuvante de metformina

puede mejorar la tasa de embarazo clínico y disminuir la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica<sup>(41)</sup>. También, hoy se emplea la maduración *in vitro* de ovocitos, para prevenir el síndrome de hiperestimulación ovárica<sup>(42-45)</sup>.

No existen ensayos aleatorios sobre el empleo de la inseminación intrauterina asociada a la inducción de la ovulación, pero podría ser considerada en el SOPQ<sup>(14,15)</sup>.

El manejo puede desviarse de las líneas estratégicas primera, segunda o tercera en pacientes bien determinadas.

### CONCLUSIONES

Creo que es pertinente mostrar las conclusiones obtenidas por el Consenso de Thessaloniki:

- I. La evaluación de las mujeres con presunción de sufrir de SOPQ y que desean gestar debe excluir otros problemas de salud de la mujer o problemas de infertilidad en la pareja.
- II. Antes de iniciar cualquier intervención, se debe realizar consejería preconcepcional haciendo énfasis en la importancia del estilo de vida, especialmente la disminución de peso y recomendar el ejercicio en la mujer con sobrepeso, dejar el cigarrillo y no consumir alcohol.
- III. La primera línea de tratamiento recomendada para la inducción de la ovulación sigue siendo el antiestrógeno citrato de clomifeno.
- IV. La segunda línea de intervención recomendada, si fallara el clomifeno en el logro de embarazo, consiste en las gonadotropinas exógenas o la diatermia ovárica vía laparoscópica. Ambas tienen ventajas y desventajas. La elección será en base individual. El empleo de gonadotropinas exógenas se asocia con mayor posibilidad

de embarazo múltiple y por lo tanto se requiere un monitoreo intenso de la respuesta ovárica. La diatermia ovárica vía laparoscópica es generalmente efectiva en menos de 50% de las mujeres; si no hay gestación, se requiere adicionar la inducción de la ovulación.

- V. En total, se comunica que la inducción de la ovulación (representada por los paradigmas clomifeno y gonadotropinas) es altamente efectiva, con tasa acumulativa de parto con hijo vivo de 72%.
- VI. La tercera línea de tratamiento recomendada es la fertilización *in vitro* - FIV, porque este tratamiento es efectivo en mujeres con SOPQ. La información que concierne al empleo de transferencia de un embrión en mujeres (jóvenes) con SOPQ sometidas a FIV, se espera se correlacione con disminución significativa de la posibilidad de embarazo múltiple.
- VII. Se debe desarrollar más tratamientos de inducción de la ovulación ajustados a cada paciente, basados en las características de la evaluación inicial de la mujer con SOPQ. Tales manejos pueden desviarse de las estrategias de ovulación señaladas como de primera, segunda y tercera línea, en subgrupos bien definidos de pacientes.
- VIII. El empleo de metformina en el SOPQ debe restringirse a mujeres con intolerancia a la glucosa. En base a reciente información disponible en la literatura, el empleo de rutina de esta droga en la inducción de la ovulación no es recomendable.
- IX. Actualmente, existe evidencia insuficiente para recomendar el uso clínico de inhibidores de la aromataza en la inducción rutinaria de la ovulación.
- X. Aún los embarazos con fetos únicos en el SOPQ se asocian con mayores riesgos en la salud de la madre y el feto.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. La Medicina en la Pintura. La mujer barbuda (José de Ribera, 1631). Disponible en: [http://www.fistera.com/human/3arte/pintura/mujer\\_barbuda.asp](http://www.fistera.com/human/3arte/pintura/mujer_barbuda.asp). Obtenido el 30 de junio de 2008.
2. Montoya V. La mujer barbuda. Disponible en: <http://www.margencero.com/montoya/barbuda.html>. Obtenido el 30 de junio de 2008.
3. Falen J. En torno a la mujer barbuda de José de Ribera. *Rev Peru Pediatr*. 2007;60(2):136-8.
4. Santos E, Laparte C, Salvador J. Síndrome del ovario poliquístico. *Toko-Gin Pract*. 2002;61(8):467-81.
5. Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Internat J Obesity*. 2008;32:1035-41.
6. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update Advance Access published online on May 22, 2008*, doi:10.1093/humupd/dmn015.
7. Gutiérrez I, Jefferson L, Rechkemmer A, Contreras H. Poliquistosis ovárica: hallazgos clínicos y hormonales. *Ginecol Obstet (Perú)*. 2001;47(1):16-21.
8. Pacheco J, Ángeles, R, Ishihara J, Orihuela P, Zúñiga C. Gestación en parejas con infertilidad. Experiencia en el Hospital Nacional E. Rebagliati Martins, EsSalud. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2005;51(2):69-79.
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81(1):19-25.
10. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41-7.
11. Aparcana R, Pacheco J. Síndrome de ovario poliquístico y el Consenso de Róterdam. Revisión. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2004;50(1):45-60.
12. Pacheco J, Malaverly H, Vargas R. Síndrome de hiperestimulación ovárica. A propósito de un caso. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2005;51(2):84-93.
13. Yen SSC. Síndrome de ovario poliquístico. En: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL. *Endocrinología de la reproducción*. 4ª edición. Philadelphia: W.B.Saunders Co. 2001:465-510.
14. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23(3):462-77.
15. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008;89(3):505-22.
16. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36(1):105-11.
17. Morris S, Choonh K. Ventilatory management in extremely low birth weight infants. *McGill J Med*. 2006;9(2):95-101.
18. Tsagareli V, Noakes M, Norman RJ. Effect of a very-low-calorie diet on in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril*. 2006;86(1):227-9.
19. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Fertil Steril*. 2002;77(1):91-7.
20. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotropic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod*. 2003;18(11):2357-62.
21. Homburg R. Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review. *Hum Reprod*. 2005;20(8):2043-51.
22. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2688-97.
23. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ*. 2006;332(7556):1485. Comentario en: *BMJ*. 2006;332(7556):1461-2.
24. Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, Kunselman AR, Gnatak CL, Williams NI, Dodson WC. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;196(4):402.e1-10; discusión 402.e10-1.
25. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 1984;41(6):844-8.
26. Mayo Clinic.com. Metformin (oral route). Disponible en: <http://www.mayoclinic.com/health/drug-information/DR601533>. Obtenido el 11 de agosto de 2008.
27. Wikipedia, the free encyclopedia. Metformin. Disponible en: <http://en.wikipedia.org/wiki/Metformin>. Obtenido el 11 de agosto de 2008.
28. Medline Plus. Metformin. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a696005.html>. Obtenido el 11 de agosto de 2008.
29. Moll E, van der Veen F, van Welly M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2007;13(6): 527-37.
30. Palomba E, Orio F Jr, Nardo LG, Di Biase S, et al. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(10):4801-9.
31. Dunaif A; Medscape. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome—a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2008 May;4(5):272-83.
32. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2001;75(2):305-9.
33. Begum MR, Ferdous J, Begum A, Quadir E. Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 2008 Jan 3. [Epub ahead of print].
34. Elizur SE, Tulandi T. Drugs in infertility and fetal safety. *Fertil Steril*. 2008;89(6):1595-602.
35. Badawy A, Mosbah A, Shady M. Anastrozole or letrozole for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril*. 2008;89(5):1209-12.
36. Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD005356.
37. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006;12(1):13-21.
38. Esinler I, Bayar U, Bodzag G, Yarali H. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries. *Fertil Steril*. 2005;84(4):932-7.
39. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online*. 2007;14(5):640-9.
40. Egbase PE, Sharhan MA, Grudzinskas JG. Early unilateral follicular aspiration compared with coasting for the prevention of severe ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 1999;14(6):1421-5.
41. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod*. 2006;21(1):80-9.
42. Chian RC, Huang JY, Gilbert L, Son WY, Holzer H, et al. Obstetric outcomes following vitrification of in vitro and in vivo matured oocytes. *Fertil Steril*. 2008 Jun 23. [Epub ahead of print].
43. Holzer H, Scharf E, Chian RC, Demirtas E, Buckett W, Tan SL. In vitro maturation of oocytes collected from unstimulated ovaries for oocyte donation. *Fertil Steril*. 2007;88(1):62-7.
44. Zhao JZ, Zhou W, Zhang W, Ge HS, Huang XF, Lin JJ. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated ovaries in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2008 Jun 23. [Epub ahead of print].
45. Patel SS, Carr BR. Oocyte quality in adult polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008 Mar;26(2):196-203.