



## ARTICULOS ORIGINALES

### ORIGINAL PAPERS

# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO E INFERTILIDAD

## Resumen

**Objetivo:** Describir las características clínicas y bioquímicas más importantes en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) que fueron tratadas por infertilidad. **Diseño:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. **Institución:** Servicio de Reproducción Humana e Infertilidad del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Perú. **Participantes:** Pacientes con diagnóstico de infertilidad y SOPQ. **Intervenciones:** Se revisó 5640 historias clínicas de pacientes atendidas entre enero de 1995 y diciembre de 2007; 181 pacientes tuvieron diagnóstico de infertilidad y SOPQ, de las cuales 59 cumplieron con los criterios de admisión. **Principales medidas de resultados:** Gestación y aborto. **Resultados:** El promedio de edad fue 27,5 años, 70% de la población que no gestó tuvo índice de masa corporal  $\geq 25$ ; la testosterona fue anormalmente elevada en el 15% de gestaciones exitosas y en 37,5% de las no exitosas; 74,2% pacientes ovularon con citrato de clomifeno, 52,4% logró gestación y 16,7% tuvo aborto. **Conclusiones:** Varias de las características clínicas y bioquímicas de nuestra población fueron similares a las de la literatura. El índice de masa corporal normal podría ser un buen marcador para predecir concepción. La testosterona dentro de límites normales sería un posible predictor de éxito en la gestación.

**Palabras clave:** Infertilidad, síndrome de ovario poliquístico, características

## Clinical and biochemical characteristics in patients with polycystic ovary syndrome and infertility

### ABSTRACT

**Objective:** To describe the most important clinical and biochemical characteristics in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) treated for infertility. **Design:** Observational, descriptive, retrospective study. **Setting:** Service of Human Reproduction and Infertility, Hospital Nacional Arzobispo Loayza, Lima, Peru. **Participants:** Patients with diagnosis of infertility and PCOS. **Interventions:** Between January 1995 and December 2007, 5640 clinical histories were reviewed, 181 patients had diagnosis of infertility and PCOS, and 59 met the admission criteria. **Main outcome measures:** Pregnancy and

abortion. **Results:** Mean age was 27,5; 70% of the population not achieving pregnancy had a body mass index  $\geq 25$ ; testosterone was high in 15% of successful pregnancies and in 37,5% of the unsuccessful ones; 74,2% patients ovulated with clomiphene citrate, 52,4% achieved pregnancy and 16,7% presented miscarriage. **Conclusions:** Many clinical and biochemical characteristics of our population are similar to those described in the literature. A normal body mass index would be a good clinical marker to predict conception. Testosterone value in normal range may be a possible predictor of success at pregnancy.

**Key words:** Infertility, polycystic ovary syndrome, characteristics.

Norka Mercedes Quillatupa<sup>1</sup>,  
Mónica Karina Rabanal<sup>1</sup>,  
Silvana Nora Scaletti<sup>1</sup>,  
Adolfo Rechkemmer Prieto<sup>2</sup>,  
Diana Rodríguez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Egresada Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

<sup>2</sup> Médico Ginecólogo Obstetra, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Servicio de Reproducción Humana, Hospital Nacional Arzobispo Loayza

<sup>3</sup> Médico Internista del Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Financiamiento: Recursos Propios

Correspondencia:  
Norka Quillatupa Valencia  
norka\_q@hotmail.com

Trabajo recibido el 9 de marzo de 2010 y aceptado para publicación el 18 de abril de 2010.

*Rev Per Ginecol Obstet.* 2010;56:149-154.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) es la entidad endocrinológica de mayor frecuencia en mujeres de edad reproductiva <sup>(1)</sup>, cuya prevalencia general fluctúa, según diversos estudios, entre 4,6% <sup>(2)</sup> y 10% <sup>(3)</sup>.

Fue inicialmente descrito por Stein y Leventhal, en 1935, como



una triada clínica de hirsutismo, amenorrea y obesidad, presente en mujeres con ovarios poliquísticos<sup>(4)</sup>. Actualmente, se diagnostica según los criterios de Róterdam, requiriendo dos de las siguientes tres características: oligo o anovulación, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, evidencia ecográfica de poliquistosis ovárica, luego de descartar otras condiciones médicas que causen ciclos menstruales irregulares y exceso de andrógenos<sup>(5)</sup>.

El factor ovárico endocrino es una de las causas principales de infertilidad y, dentro de este, el SOPQ es la patología de mayor prevalencia<sup>(6,7)</sup>. A nivel local, la infertilidad representaría un problema común en pacientes con SOPQ, afectando aproximadamente a 28%<sup>(8)</sup>. Otra característica encontrada es una mayor incidencia de aborto, entre 30% y 50% en las pacientes con SOPQ; es decir, tres veces la incidencia de la población general<sup>(9)</sup>.

El tratamiento de la infertilidad en SOPQ implica tanto cambios en el estilo de vida como medidas terapéuticas. El tratamiento de primera línea es el uso del citrato de clomifeno y, en caso de resistencia, se emplea gonadotropinas, inhibidores de la aromatasas y técnicas quirúrgicas, como la micropunción ovárica<sup>(10,11)</sup>. Los objetivos del tratamiento en pacientes con SOPQ e infertilidad son la respuesta ovulatoria y el embarazo exitoso; estos han sido relacionados con diversos factores, como la obesidad y la hiperandrogenemia<sup>(12)</sup>.

El presente estudio tuvo como objetivo describir las principales características clínicas y bioquímicas de las pacientes con SOPQ e infertilidad en nuestra población, poniendo énfasis en el tratamiento recibido y el logro de embarazo exitoso, que es el resultado más importante para las mismas<sup>(13)</sup>.

## MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio descriptivo, retrospectivo, en el cual se revisó todas las historias clínicas de las pacientes que acudieron al Servicio de Reproducción Humana e Infertilidad del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, entre enero de 1995 y diciembre de 2007. Se revisó 5640 historias clínicas, de las cuales 181 cumplían con criterios de infertilidad y SOPQ, correspondiendo a 3,2% de las consultas realizadas en este periodo.

A las 181 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión (edad entre 18 y 39 años, diagnóstico de SOPQ documentado e infertilidad) se les aplicó los criterios de exclusión (otras causas de infertilidad, hiperprolactinemia refractaria, FSH >15UI/L, TSH y T4 libre anormales, antecedente de síndrome antifosfolipídico y datos incompletos en la historia clínica); obteniéndose 59 pacientes, a las que se les realizó el correcto llenado de la ficha de recolección de datos e ingreso al estudio. Se rechazó 122 historias: 48 (39,3%) por datos incompletos, 34 (27,9%) por factor masculino, 22 (18%) por factor tuboperitoneal, 7 (5,7%) por hiperprolactinemia, 3 (2,5%) por FSH elevada, 4 (3,3%) por más de un factor y 4 (3,3%) por otros motivos (ausencia de un ovario,

útero didelfo, hipotiroidismo no tratado).

Del total de 59 pacientes, 9 no tuvieron un seguimiento adecuado luego de su primera consulta, por lo que no fueron consideradas para determinar si es que ocurrió ovulación y/o gestación. Luego, se comparó las características clínicas, bioquímicas y el tratamiento recibido de las pacientes que lograron gestar -teniendo en cuenta el embarazo exitoso y no exitoso- con las pacientes que no lograron gestar. Dos pacientes se perdieron luego de gestar y no había datos en la historia clínica sobre el éxito de la gestación (ver gráfica).

## RESULTADOS

De las 59 pacientes de nuestro estudio, 36 (61%) cumplieron con los tres criterios diagnósticos de SOPQ, 23 (39%) solo con dos, encontrándose alteración menstrual en el total de las pacientes, poliquistosis ovárica en 57 (96,6%) e hiperandrogenemia en 38 (64,4%).

En cuanto a las características clínicas, las edades de la población fluctuaron entre 19 y 36 años, siendo el promedio 27,5 años; 42 (71,2%) pacientes acudieron con diagnóstico de infertilidad primaria y 17 (28,8%) con infertilidad secundaria, de las cuáles 16 (94,1%) tenían historia de aborto previo. El tiempo de infertilidad fue menor de 2 años en 31 (52,5%) pacientes y mayor de 2 años en 28 (47,5%). Se observó que 21 (35,6%) de las pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC) <25, mientras que 38 (64,4%), un IMC  $\geq 25$  (tabla 1).



Tabla 1. Características clínicas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Características clínicas	Embarazadas con seguimiento 28		Embarazadas total 30	No embarazadas 20	
	Embarazo exitoso 20	Embarazo no exitoso 8			
Edad promedio	27,5	25,5	27,1	27,9	
Infertilidad	Primaria	15 (75%)	5 (62,5%)	21 (70%)	17 (85%)
	Secundaria	5 (25%)	3 (37,5%)	9 (30%)	3 (15%)
Poliquistosis ovárica	19 (95%)	8 (100%)	29 (96%)	19 (95%)	
Alteraciones menstruales	20 (100%)	8 (100%)	30 (100%)	20 (100%)	
Hiperandrogenismo	14 (70%)	4 (50%)	18 (60%)	13 (65%)	
IMC	18 a 24,9	7 (35%)	4 (50%)	12 (40%)	6 (30%)
	25 a 29,9	9 (45%)	1 (12,5%)	11 (36,7%)	6 (30%)
	30 a 34,9	2 (10%)	3 (37,5%)	5 (16,7%)	6 (30%)
	35 a 39,9	2 (10%)	0	2 (6,7%)	1 (5%)
	≥ 40	0	0	0	1 (5%)

Con respecto al perfil hormonal, se encontró un valor de LH <10 mIU/mL en 30 (50,9%) pacientes y  $\geq 10$  mIU/mL en 29 (49,2%); 47 (79,7%) pacientes tuvieron FSH <10 U/L y 12 (20,3%) FSH  $\geq 10$  U/L. La relación LH/FSH fue <2 en 42 (71,2%) y  $\geq 2$  en 17 (28,8%) de las pacientes. Los valores de estradiol fluctuaron entre 16 y 642 pg/mL, con un promedio de 104,6 pg/mL. La DHEA fluctuó entre 23 y 400  $\mu\text{g/dL}$ , siendo el promedio 166,5  $\mu\text{g/dL}$ . Los niveles de testosterona fluctuaron entre 0,04 y 1,60 ng/mL, con un promedio de 0,58 ng/mL; 43 (72,9%) pacientes presentaron un nivel de testosterona <0,79 ng/mL, 14 (23,7%) niveles entre 0,8 y 1,2 ng/mL y 2 (3,4%)  $\geq 1,2$  ng/mL.

A las 42 pacientes que recibieron tratamiento, se les instauró citrato de clomifeno como primera línea; 14 de ellas solo recibieron este antiestrógeno, mientras que 23 pacientes recibieron además gonadotropinas, 8 micropunción

ovárica y 5 letrozol; 10 (23,8%) pacientes tuvieron respuesta ovulatoria con 50 mg, 12 (28,6%) con 100 mg, 4 (9,5%) con 150 mg, 4 (9,5%) con 200 mg, 1 con 250 mg (2,4%) y a 11 (25,8%) se les catalogó como resistentes a citrato de clomifeno; de este último grupo, una paciente logró ovular con letrozol y otra con micropunción ovárica. Se logró ovulación en 33 pacientes que recibieron tratamiento, de las cuales 7 (21,2%) respondieron en menos de 3 meses, 11 (33,3%) lo hicieron en el período de 3 a 6 meses, 10 (30,3%) en 6 meses a 1 año y 5 (15,2%) en más de un año.

De las 50 pacientes que tuvieron un seguimiento mayor de seis meses, 30 (60%) lograron gestar. De estas, 2 pacientes (6,7%) se perdieron y se encontró que 20 (71,4%) lograron un embarazo exitoso. Todos los embarazos que no lograron éxito fueron abortos.

La edad promedio en el grupo de embarazadas fue 27,1 (27,5

en gestación exitosa y 25,5 en el grupo de aborto) y 27,9 en las no embarazadas. Se observó mayor porcentaje de aborto previo en el grupo de pacientes que gestó pero no logró embarazo exitoso. El 60% de las pacientes que gestó tenía un IMC por encima de lo normal, mientras que esto ocurrió en 70% de las no gestantes. El IMC estuvo elevado en 65% de las que lograron embarazo exitoso y en 50% de las que tuvieron pérdidas.

En cuanto a las características bioquímicas, la relación LH/FSH  $\geq 2$  se observó en 33,3% de las pacientes que llegaron a gestar (30% de las pacientes con gestación exitosa y 37,5% de las pacientes con aborto) y en 20% de las pacientes que no lograron gestar. Los niveles de testosterona fueron anormales en 20% de las pacientes que lograron gestar (15% en las que lograron gestación exitosa y 37,5% en las que tuvieron pérdida) y en 35% de las pacientes que no lograron gestación (tabla 2).



Tabla 2. Características bioquímicas.

Características bioquímicas	Embarazadas con seguimiento 28			Embarazadas total 30	No embarazadas 20
		Embarazo exitoso 20	Embarazo no exitoso 8		
LH	<10 mUI/mL	9 (45%)	5 (62,5%)	14 (46,7%)	10 (50%)
	≥10 mUI/mL	11 (55%)	3 (37,5%)	16 (53,3%)	10 (50%)
FSH	<10 U/L	14(70%)	7(87,5%)	23 (76,7%)	16 (80%)
	≥10 U/L	6 (30%)	1 (12,5%)	7 (23,3%)	4 (20%)
Relación LH/FSH	<2	14(70%)	5 (62,5%)	20 (66,7%)	16 (80%)
	≥2	6 (30%)	3 (37,5%)	10 (33,3%)	4 (20%)
Testosterona	<0,79	17 (85%)	5 (62,5%)	24 (80%)	13 (65%)
	0,8 a 1,19	3 (15%)	3 (37,5%)	6 (20%)	5 (25%)
	>1,2	0	0	0	2 (10%)
DHEA	0 a 99	6 (30%)	1 (12,5%)	8 (26,7%)	5 (16,7%)
	100 a 199	9 (45%)	6 (75,0%)	15 (50%)	7 (23,3%)
	200 a 299	4 (20%)	0	5 (16,7%)	4 (13,3%)
	300 a 350	0	1 (12,5%)	1 (3,3%)	1 (3,3%)
	>350	1 (5%)	0	1 (3,3%)	2 (6,7%)

Mientras que 70% de las pacientes que logró gestar exitosamente había recibido citrato de clomifeno (incluida una paciente que fue sometida a micropunción ovárica), 30% no recibió tratamiento, gestando de forma espontánea durante el estudio. Por otro lado,

87,5% de las pacientes que no logró gestación exitosa recibió citrato de clomifeno (incluidas dos pacientes que recibieron letrozol y una que fue sometida a micropunción ovárico) y 12,5% no recibió tratamiento para inducción de la ovulación. Tabla 3.

Del total de las pacientes embarazadas, la mayoría (40,9%) respondió a 100 mg de citrato de clomifeno, en un tiempo de 6 meses a 1 año (45,5%).

**DISCUSIÓN**

El SOPQ es una entidad endocrinológica que afecta con mayor frecuencia a mujeres en edad fértil (5). En nuestro estudio, la prevalencia de esta patología en pacientes que acudieron con infertilidad fue 3,2%, en un periodo de 13 años. Este valor puede no reflejar la verdadera prevalencia, debido a que algunas pacientes no tuvieron un estudio adecuado, lo que crea un subregistro para evaluar la presencia de esta patología. Se rechazó un número considerable de historias, en su mayoría por datos incompletos; lo que podría alterar los resultados en comparación a la realidad. Así mismo, el puntaje de Ferriman Gallway para hirsutismo no fue consignado en todas las

Tabla 3. Tratamiento y embarazo.

Tratamiento		Embarazo exitoso 14	Embarazo no exitoso 7	Embarazadas TOTAL 22
Citrato de clomifeno	50	2 (14,3%)	1 (14,3%)	3 (13,6%)
	100	6 (42,9%)	2 (28,6%)	9 (40,9%)
	150	3 (21,4%)	1 (14,3%)	4 (18,2%)
	200	2 (14,3%)	1 (14,3%)	3 (13,6%)
	250	0	0	0
Letrozol + CC		0	2 (28,6%)	2 (9,1%)
Micropunción ovárica + citrato de clomifeno		1 (7,1%)	0	1 (4,6%)
Tiempo de respuesta	<3 meses	0	0	1 (4,6%)
	3 a 6 meses	1 (7,1%)	2 (28,6%)	3 (13,6%)
	6 m a 1 año	9 (64,3%)	1 (14,3%)	10 (45,5%)
	1 a 2 años	3 (21,4%)	2 (28,6%)	5 (22,7%)
	>2 años	1 (7,1%)	2 (28,6%)	3 (13,6%)



historias, por lo que no es posible evaluar si esta característica fue correctamente asignada a cada paciente.

En lo que se refiere a edad, la población, con un promedio de 27 años, fue primordialmente joven (69,5% era menor de 30 años), lo cual es característico en las pacientes con SOPQ<sup>(1,14)</sup>. No se observó mayor diferencia entre los subgrupos en relación a la edad.

La mayoría de pacientes (71,2%) acudió por infertilidad primaria y, de las que tenían infertilidad secundaria, 94,1% tenía historia de aborto previo; es decir, la mayoría de nuestras pacientes no tenía hijos vivos al momento del estudio. Estos hallazgos coinciden con la alta tasa de abortos observada en las pacientes con SOPQ en la literatura<sup>(9)</sup>. Esta tendencia era mayor en el grupo de las pacientes que no tuvieron éxito en la gestación, lo cual ameritaría mayores estudios para evaluar el antecedente de aborto previo y su relación con la gestación no exitosa.

El 64,4% de las pacientes tenía sobrepeso u obesidad a su ingreso al servicio, lo cual era elevado comparado con la bibliografía existente, 38,1% en literatura internacional<sup>(15)</sup> y 42,4% en una población nacional<sup>(8)</sup>. El IMC estuvo alterado ( $\geq 25$ ) en 70% de las pacientes que no logró gestación, mientras que fue menor (60%) en las que lograron gestar. Los resultados en nuestro estudio sugieren que el IMC podría ser un buen marcador en nuestra población para predecir concepción, como se observa en la literatura internacional<sup>(16)</sup>. El 50% de las pacientes que tuvieron gestación no exitosa presentó IMC

elevado, en comparación a 65% de aquellas que sí lo lograron. Cabe resaltar que los datos analizados fueron obtenidos en la primera consulta y no se consignó la variación del peso durante el seguimiento. Debido a esto, no se puede evaluar si esta variación fue mayor en el grupo que gestó exitosamente, lo que explicaría el mayor número de pacientes con sobrepeso en este grupo<sup>(17)</sup>.

En el SOPQ ocurre una desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-ovario que favorece la producción de la hormona luteinizante (LH) sobre la producción de la hormona folículo estimulante (FSH), lo que promueve la producción androgénica de las células de la teca en el ovario, a partir del colesterol; por lo tanto, aumentan los niveles séricos de testosterona y androstenediona<sup>(10)</sup>. Encontramos que 28,8% de las pacientes tuvo una relación  $LH/FSH \geq 2$ , lo cual es similar a la bibliografía, en donde este hallazgo es poco común, pero muy sugerente de SOPQ<sup>(10)</sup>. En nuestro estudio no se encontró datos que sugieran que esta variable tenga relación con la posibilidad de concebir y lograr embarazo exitoso. La testosterona se encontró elevada en 27,1% de las pacientes con SOPQ, superior al 20,9% de la literatura<sup>(8)</sup>. El incremento de esta hormona se observó en 20% de las pacientes que gestó comparado con 35% de las que no gestaron. Las pacientes que tuvieron embarazo no exitoso tuvieron testosterona elevada en 37,5% de los casos comparado con 15% de las que gestaron exitosamente. La diferencia entre estos dos grupos de gestantes es

un dato interesante a estudiar, ya que la mayoría de estudios se centran en concepción y no en el nacimiento de un producto vivo. La testosterona dentro de los límites normales sería, por lo tanto, un posible predictor de éxito en la gestación.

Los niveles de DHEA y estradiol fueron hallados dentro de límites normales y no se observó diferencias entre los diversos grupos. Es necesario considerar las limitaciones del estudio, que no permiten verificar la toma de estas hormonas el tercer día del ciclo menstrual; por lo que para la obtención de estos datos sería recomendable realizar un estudio prospectivo.

A todas las pacientes que recibieron tratamiento se les instauró citrato de clomifeno como primera línea, de la cuales se obtuvo respuesta ovulatoria en 31 (74,2%) y se consignó resistencia en 11 (25,8%). Este resultado es bastante cercano a lo referido en la literatura internacional que establece que 75% a 80% de las pacientes con SOPQ tratadas con citrato de clomifeno ovularán<sup>(15,18,19)</sup>. El tiempo de respuesta al tratamiento de inducción ovulatoria difirió de la literatura, que establece que 73% de las pacientes ovulará en los primeros 3 meses de tratamiento<sup>(20)</sup>. En nuestro estudio, la mayoría de las pacientes (54,5%) respondió en los primeros 6 meses de tratamiento. Esta diferencia podría explicarse por características propias de la población o por la heterogeneidad de la adherencia al tratamiento.

De las 42 pacientes tratadas con citrato de clomifeno, 52,4% logró gestar, 16,7% culminó en aborto



y 47,6% no gestó. Estas tasas son similares a lo encontrado en otros estudios (30% a 40% gestación y 20% aborto) <sup>(18,21)</sup>. La diferencia entre las tasas de ovulación y de gestación podría ser explicada parcialmente por la acción periférica antiestrogénica en el moco cervical, impidiendo la fecundación y, en el endometrio, impidiendo la implantación <sup>(22,23)</sup>.

Del grupo de pacientes que gestó, 8 lo lograron espontáneamente durante el estudio; esto pudo haber ocurrido por variaciones en el peso que no han sido consignados, ya que la ovulación espontánea y el embarazo en personas con sobrepeso/obesidad pueden ocurrir con solo perder 5% del peso corporal <sup>(17)</sup>.

Podemos concluir que, en la población estudiada, los parámetros que más frecuentemente se relacionaron con gestación y el éxito de la misma, fueron un valor de IMC normal y testosterona dentro de rangos normales. Estas dos variables ameritan reevaluarse con otra metodología de estudio, haciendo énfasis en la variación de peso, que es un dato no consignado dentro de nuestra población. Este estudio podría servir como base para futuras investigaciones en el campo de la infertilidad. La similitud entre muchos de nuestros datos obtenidos con la bibliografía revisada sugiere que, pese a tratarse de poblaciones diferentes, los resultados de la literatura son aplicables a nuestra realidad.

#### AGRADECIMIENTOS

A nuestras familias por su apoyo incondicional. Asimismo, al personal que labora en el Servicio de Reproducción Humana del Hospital

Nacional Arzobispo Loayza, por su colaboración y paciencia.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1995;333:853-61.
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the Polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3078-82.
3. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004;18(5):737-54.
4. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-91.
5. Azziz R. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):781-5.
6. Brugo-Olmedo S. Definición y causas de la infertilidad. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2003;54:227-48.
7. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol.* 1987;1:235-45.
8. Gutiérrez I, Jefferson L, Rechkemmer A. Poliquistosis ovárica: hallazgos clínicos y hormonales. *Ginecol Obstet (Perú).* 2001;47(1):16-21.
9. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril.* 2001;75:46-52.
10. Ehrmann D. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223-36.
11. Pacheco J. Manejo del síndrome de ovario poliquístico en la mujer infértil. Notas recientes sobre el Consenso de Thessaloniki. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2008;54:143-8.
12. Amer SA, Li TC, Ledger WL. Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome: predictors of success. *Hum Reprod.* 2004;19(8):1719-24.
13. Tan S, Hahn S, Benson S, Janssen O, Dietz T, Kimmig R, Hesse-Hussain J, Mann K, Schedlowski M, Arck P, et al. Psychological implications of infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23(9):2064-71.
14. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol.* 1989;31:87-120.
15. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Anovulation and the polycystic ovary. En: Lippincott Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6ª. ed. EE UU: Williams and Wilkins, editors.; 1999:487-521.
16. Wijayarathne CN, Waduge R, Arandara D, Arasalingam A, Sivasuriam A, Dodampahala SH, Balen AH. Metabolic and polycystic ovary syndromes in indigenous South Asian women with previous gestational diabetes mellitus. *BJOG.* 2006;113(10):1182-7.
17. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: Parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod.* 2003;18(9):1928-32.
18. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Hum Reprod Update.* 1996;2(6):483-506.
19. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod.* 2005;20(10):2688-97.
20. Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril.* 1982;37(2):161-7.
21. Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff L. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obstet Gynecol.* 1978;51(3):265-9.
22. Sereepapong W, Suwajanakorn S, Triratanachat S, Sampatanukul P, Pruksananonda K, Boonkasemsanti W, Reinprayoon D. Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women. *Fertil Steril.* 2000;73(2):287-91.
23. Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, Mortola JF, Yen SS. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1993;59(3):532-8.