



Guía 7

ESTUDIO Y TRATAMIENTO DE LA ANOVULACIÓN EN EL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

Autores: Juan J Espinós Gómez ⁽¹⁾, Anna Polo Ramos ⁽²⁾

**Centro: ⁽¹⁾ Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. CRA Sagrada Família, UAB
⁽²⁾ Fundación Puigvert**

INTRODUCCIÓN

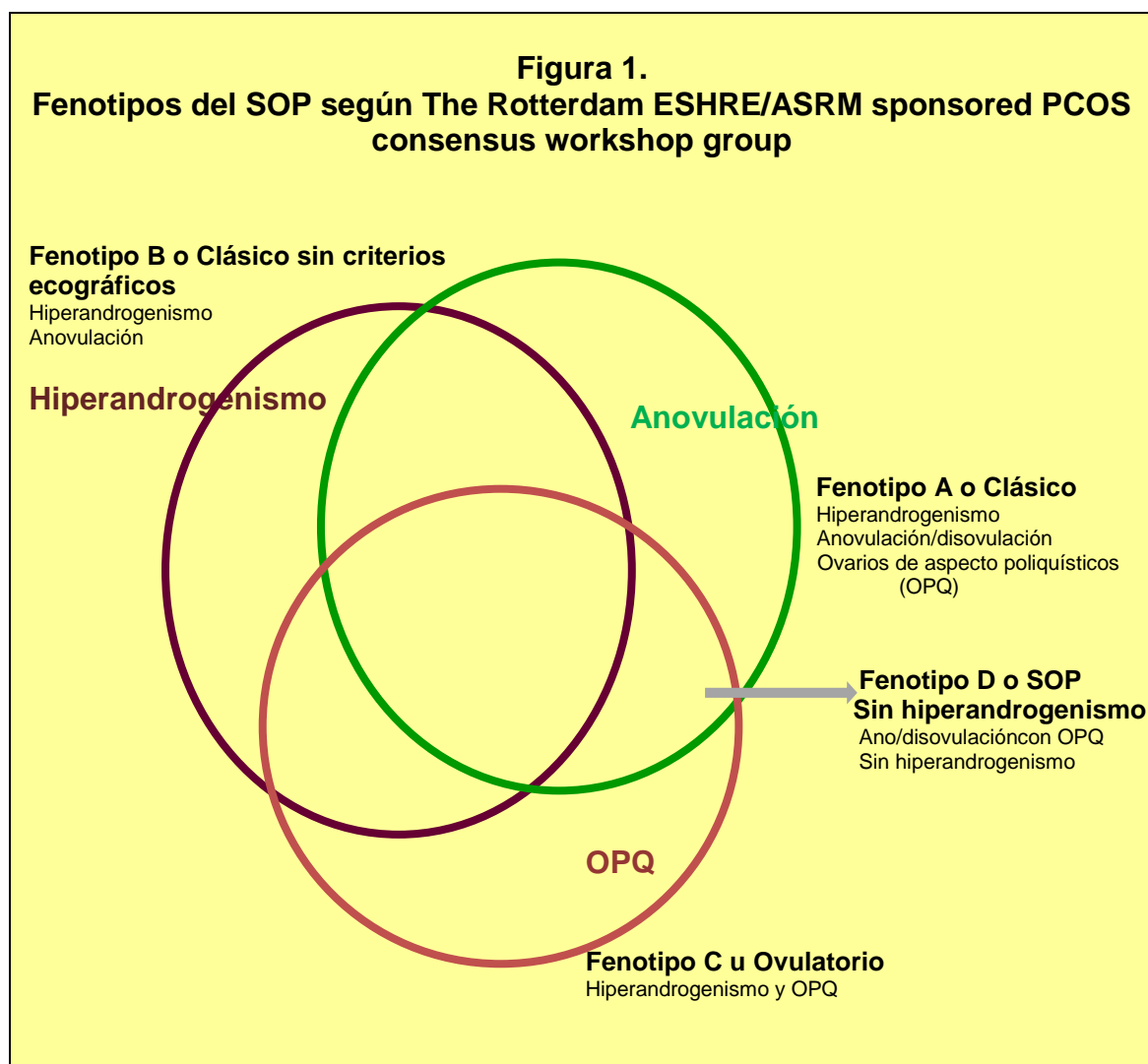
El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más frecuente de las mujeres en edad reproductiva, con una incidencia del 6 al 21% en población no seleccionada, representando la forma más común de anovulación crónica. Descrito por Stein y Leventhal como una entidad característica, se ha convertido en un síndrome heterogéneo en cuanto a su presentación, evolución en el tiempo y consecuencias a corto y largo plazo. Esta transformación es la consecuencia de los conocimientos actuales sobre su etiología y fisiopatogenia, así como de los avances de las técnicas diagnósticas.

El diagnóstico del SOP siempre ha sido un tema controvertido y sujeto a constantes modificaciones, siendo difícil establecer que pruebas diagnósticas son las más adecuadas y cual debería ser la jerarquía de las mismas. Un concepto cada vez más extendido es que cuando nos encontramos ante un cuadro de anovulación o disovulación crónica estaremos casi siempre ante un SOP siempre que no se demuestre lo contrario, es decir siempre que se excluyan otras patologías que cursen con alteraciones menstruales, hiperandrogenismo clínico o bioquímico y/o ovario multi/polifolicular.

En 1990, durante una conferencia en Bethesda sobre SOP, el National Institute of Health (NIH) establece como criterios diagnósticos la disfunción menstrual (oligo/anovulación) y el hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné y/o alopecia androgénica) o analítico, con exclusión de otras alteraciones hormonales como la hiperprolactinemia, la hiperplasia suprarrenal no clásica y los trastornos tiroideos. Esta definición no contemplaba la apariencia ecográfica

de los ovarios, aspecto que desde 1981, autores europeos como Balen habían remarcado como de gran interés.

En el año 2003 en Rotterdam, las sociedades europea y norteamericana de reproducción llegaron, en una reunión de expertos, a un nuevo consenso en el cual a los dos criterios ya mencionados se añadía el ovario poliquístico ecográfico, requiriéndose sólo dos de cualquiera de los tres para establecer el diagnóstico. Se reconocen cuatro fenotipos diferentes de SOP: el A o franco (hiperandrogenismo, anovulación y aspecto ecográfico de ovario poliquístico) (entre el 40 y 70% de los casos); el B o clásico sin criterios ecográficos (hiperandrogenismo, anovulación y ausencia de criterios ecográficos) (del 7 al 40%); el C u ovulatorio (hiperandrogenismo y criterios ecográficos) (del 7 al 18%) y el D o SOP sin hiperandrogenismo (anovulación y criterios ecográficos) (entre un 7 y un 16%) (**Figura 1**).



Finalmente, la Androgen Excess Society (AES) tras una revisión bibliográfica basada en la asociación de los diferentes fenotipos del SOP con la morbilidad a largo plazo, llegó a la conclusión de que el hiperandrogenismo clínico y/o analítico debían ser el factor común a todos los casos de SOP, completando el

diagnóstica asociación a la disfunción ovulatoria o la morfología ecográfica del ovario (**Tabla 1**).

Tabla 1.

Criterios diagnósticos del Síndrome de ovario poliquístico

	Criterios diagnósticos	Hiperandrogenismo o clínico	Hiperandrogenismo analítico	Morfología ovárica
NIHCD1990	Anovulación/disovulación + hiperandrogenismo clínico/analítico	Hirsutismo Acné Alopecia	ITL TT A4 SDHA	No
Rotterdam 2003	Al menos dos de: ○ Anovulación / disovulación ○ Hiperandrogenismo clínico / analítico ○ Ovario poliquístico	Hirsutismo Acné Alopecia	ITL TT SDHA	12 ó más folículos de 2-9 mm de diámetro y/o volumen ovárico > 10 cc
AES 2006	Hiperandrogenismo clínico/analítico + al menos uno de: ○ Anovulación / disovulación ○ Ovario poliquístico	Hirsutismo	T libre TT SDHA y A4	12 ó más folículos de 2-9 mm de diámetro y/o volumen ovárico > 10 cc

AES: Androgen excess society. NICHD: National Institute of Child Health and Human Development. A4: Androstenediona. ITL: Índice de testosterona libre. TT: Testosterona total. SDHA: Sulfato de dehidroepiandrosterona. T: Testosterona.

En esta nueva reunión se vuelve a remarcar la importancia de los diferentes fenotipos, identificándose hasta 15 posibles. Esta heterogeneidad del síndrome se encontrará potenciada por el grado de obesidad, resistencia a la insulina, etnia y otros factores (**Tabla 2**).

Tabla 2.
Fenotipos del síndrome del ovario poliquístico y su relación con el riesgo metabólico

Criterio diagnóstico	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O
Hirsutismo	+	+	+	+			+		+		+				+
Hiperandrogenismo bioquímico	+	+			+	+	+	+			+			+	
Anovulación/disovulación	+	+	+	+	+	+				+			+		
Ovario poliquístico	+		+		+		+	+	+	+		+			
CLASIFICACIÓN															
NICHD, 1990	√	√	√	√	√	√									
Rotterdam, 2003	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√					
AES, 2006	√	√	√	√	√	√	√	√	√						
RIESGO METABÓLICO	+++	+++	++	++	++	++	?	?	?	No					

BASES DEL DIAGNÓSTICO

➤ **Historia clínica**









Los datos de la historia clínica constituyen un pilar básico del diagnóstico. De hecho, la simple asociación de alteraciones menstruales, junto al hirsutismo que podrá acompañarse de acné y/o seborrea, se considera suficiente. Por lo tanto, las pruebas complementarias sólo serán necesarias para descartar otras causas de disovulación o hiperandrogenismo.

El 70% de las mujeres con SOP presentan **trastornos de la ovulación**. Aunque algunos casos cursan con amenorrea primaria o secundaria de larga evolución, en la mayoría existe oligomenorrea (menos de 6-8 menstruaciones anuales) o un ritmo menstrual irregular. Esta disfunción ovulatoria se inicia ya en el período de la perimenarquia y mejora, junto con el hiperandrogenismo, hacia la cuarta década de la vida. En general, los sangrados menstruales no van precedidos de síntomas y, por tanto, no suelen ser predecibles. La consecuencia clínica inmediata de la ano/disovulación persistente es la subfertilidad o esterilidad, que en muchas ocasiones supone el principal motivo de consulta. Ello afecta a un 40% de las pacientes, siendo más frecuente en pacientes con obesidad troncular aunque incluso en el resto de mujeres el tiempo para concebir suele estar alargado. También se ha descrito en estos casos un aumento de la incidencia de abortos de primer trimestre, consecuencia del efecto conjunto de anomalías ovocitarias y endometriales.

Actualmente, la oligo/anovulación se relaciona con anomalías en las fases precoces de la foliculogénesis. La producción excesiva de andrógenos podría acelerar el paso de folículos primordiales a folículos preantrales y antrales pequeños, lo que explicaría el aumento en las concentraciones de la AMH y, secundariamente, una dificultad en la acción de la FSH. El estradiol producido en exceso por parte de los múltiples folículos antrales sería el causante del descenso de la FSH por debajo del umbral necesario para la selección y dominancia folicular. Basado en la evidencia de la falta de relación entre regularidad menstrual y ovulación en mujeres hiperandrogénicas, la AES sugiere que la existencia de oligo/anovulación en estas pacientes debe ser objetivada con la medición de progesterona en los días 20-24 del ciclo menstrual. La anovulación que presentan estas pacientes conforma el grupo II de la OMS, es decir, con gonadotrofinas normales y con prueba de privación con gestágenos positiva.

Los síntomas derivados del hiperandrogenismo son característicos del SOP y su frecuencia está casi al mismo nivel que la de las alteraciones menstruales. Un 70% de las mujeres con SOP presentará hirsutismo, existiendo diferencias étnicas en cuanto a su expresión clínica. Generalmente es un signo preocupante y su evaluación resulta con frecuencia muy subjetiva, ya que muy pocos clínicos utilizan métodos de puntuación estandarizados. De las diferentes escalas analógicas semicuantitativas, la más extendida es la de Ferriman-Gallwey, modificada por Hacht; que puntúa de 0 a 4 (según el grado y características del pelo) hasta nueva áreas andrógeno-sensibles (**Figura 2**).

Figura 2.
Escala semicuantitativa de evaluación del hirsutismo de Ferriman-Gallwey, modificada por Hacht

Labio superior:	unos pocos pelos en el margen exterior pequeño bigote en el margen exterior bigote que se extiende a medio camino de la línea media bigote que se extiende a la línea media	<input type="checkbox"/> 1 punto <input type="checkbox"/> 2 puntos <input type="checkbox"/> 3 puntos <input type="checkbox"/> 4 puntos	
Barbilla	unos pocos pelos esparcidos pelos esparcidos con pequeñas concentraciones cobertura completa (ligera) cobertura completa (espesa)	<input type="checkbox"/> 1 punto <input type="checkbox"/> 2 puntos <input type="checkbox"/> 3 puntos <input type="checkbox"/> 4 puntos	
Pecho	pelos periaerolares además con pelos en línea media añadidos fusión de estos pelos con 3/4 partes de cobertura cobertura completa	<input type="checkbox"/> 1 punto <input type="checkbox"/> 2 puntos <input type="checkbox"/> 3 puntos <input type="checkbox"/> 4 puntos	
Parte superior de la espalda	unos pocos pelos esparcidos bastantes más pero todavía esparcidos cobertura completa (ligera) cobertura completa (espesa)	<input type="checkbox"/> 1 punto <input type="checkbox"/> 2 puntos <input type="checkbox"/> 3 puntos <input type="checkbox"/> 4 puntos	
Parte inferior de la espalda	mechón de pelo sacral con extensiones laterales 3/4 partes cubiertas cobertura completa	<input type="checkbox"/> 1 punto <input type="checkbox"/> 2 puntos <input type="checkbox"/> 3 puntos <input type="checkbox"/> 4 puntos	
Abdomen superior	unos pocos pelos en línea media bastante más, pero todavía en línea media	<input type="checkbox"/> 1 punto <input type="checkbox"/> 2 puntos	
- cubierta parcial - cubierta total	<input type="checkbox"/> 3 puntos <input type="checkbox"/> 4 puntos		
Abdomen inferior	unos pocos pelos en línea media una veta de pelos en línea media una franja de pelos en línea media crecimiento con forma de V invertida	<input type="checkbox"/> 1 punto <input type="checkbox"/> 2 puntos <input type="checkbox"/> 3 puntos <input type="checkbox"/> 4 puntos	
Brazo superior	crecimiento disperso (menos de 1/4 de la superficie)	<input type="checkbox"/> 1 punto	

Se suele considerar normal una puntuación total, tras la suma de las diferentes áreas, inferior a 8, aunque un porcentaje nada despreciable de mujeres con SOP presentará puntuaciones entre 6 y 8. Incluso con valores inferiores (entre 1 y 5), en un 50% de estos casos si coexisten con el acné o las alteraciones menstruales, se detectará un aumento en la producción de andrógenos. Existen circunstancias que limitan el método de valoración como las diferencias étnicas, la incorrecta estandarización de las condiciones (días previos sin utilizar métodos cosméticos, falta de estandarización, etc.), quien debería realizar la evaluación o el simple hecho de que los métodos de evaluación no hayan sido validados en las diferentes poblaciones. Debemos diferenciar hirsutismo de hipertrichosis (aumento generalizado del vello) y de virilización (expresión grave de hiperandrogenismo). En esta última, además de la presencia de vello de distribución masculina, existen signos de des-feminización (hipotrofia de mamas y calvicie androgénica), distribución centrípeta de la grasa corporal, aumento de la masa muscular, cambios en el tono de voz o hipertrofia del clítoris.

El **acné** es la consecuencia de un desorden inflamatorio del folículo piloso y su glándula sebácea y apocrina asociada. Afecta a un tercio de las mujeres con SOP. La alteración en la composición del sebo, la queratinización folicular anormal y la colonización bacteriana por *Propionibacterium acne*, que proliferan en abundancia metabolizando el sebo, completan las bases fisiopatológicas. A diferencia de lo que ocurre en la alopecia, en el acné se ha constatado que los metabolitos androgénicos en la sangre, no tienen que estar necesariamente aumentados. La **calvicie androgénica** se caracteriza por una pérdida progresiva de pelo terminal en el cuero cabelludo. Común en hombres, se encuentra infradiagnosticada en mujeres afectas de SOP. Se ha postulado que su presencia exige una predisposición familiar además de una concentración elevada de andrógenos en la sangre.

Se estima que un 50-60% de las mujeres con SOP serán obesas. La obesidad, por sí misma, constituye un factor de mal pronóstico en todos los aspectos relacionados con el SOP. Las alteraciones menstruales son hasta cuatro veces más frecuentes y también los signos y síntomas asociados al hiperandrogenismo serán más perceptibles. Todo ello estará agravado si el incremento de la grasa corporal tiene una distribución predominantemente centrípeta, troncular o androide (perímetro abdominal superior a 88 cm o el cociente los perímetros de la cintura y la cadera de más de 0,85). En estos casos la prevalencia de síndrome metabólico (dislipemia, hipertensión, intolerancia a la glucosa o diabetes tipo II) y enfermedad cardiovascular es de 3 a 5 veces superior a la de la población no afecta.

La presencia de lesiones verrugosas, aterciopeladas e hiperpigmentadas localizadas en la nuca, axila, pliegue submamario, y ocasionalmente en otros pliegues de la piel se denomina **acantosis nigricans**, y es consecuencia de la acción mitógena de la insulina en las células basales de la epidermis. Cuando está presente, en un 90% de los casos existe una insulino-resistencia (IR) marcada. A pesar de constituir un marcador específico de IR, su sensibilidad es baja, ya que sólo un 30% de las mujeres jóvenes con IR la presentan. Si se asocia a hiperandrogenismo se denomina HAIR-AN (hiperandrogenismo severo, RI y acantosis nigricans) y en estos casos es muy frecuente que el origen de los andrógenos sea una hipertecosis ovárica

➤ **Determinaciones hormonales**

- El hiperandrogenismo bioquímico está presente en un 60-70%. No existe acuerdo unánime de qué andrógenos se deben evaluar, cuando y cada cuánto tiempo, qué técnica de laboratorio utilizar, o simplemente cuáles son los límites de normalidad para cada uno de los metabolitos utilizados. El marcador bioquímico más sensible es el índice de testosterona libre (ITL) que aunque puede determinarse directamente en sangre periférica es menos sensible y/o específico que calcularlo en base al cociente de la testosterona total y la globulina portadora de hormonas sexuales (SHBG) (**ITL: $TT/SHBG \times 100$**). La 17-OH progesterona será necesaria para el diagnóstico diferencial entre las formas ováricas

y adrenales de hiperandrogenismo. El resto de parámetros androgénicos ofrecen una rentabilidad diagnóstica muy baja y sólo se deberían determinar selectivamente dependiendo de las características de cada caso. Cabe destacar el valor del sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHA) ya que es un parámetro de elección recomendado por la mayoría guías. No obstante, en nuestro medio sólo en un 3-4% de nuestras pacientes se encuentra alterado siendo discutible su determinación seriada. También existe cierto interés por la androstenodiona, que elevada en el 40% de las mujeres con SOP. Sin embargo, en la mayoría de estos, también la ITL estará alterada, por lo que sólo en un 6-7% de las pacientes (en general, mujeres delgadas no IR), será el único metabolito androgénico alterado.

- Hasta un 50% de los SOP presentan una LH elevada debido al aumento de la amplitud y frecuencia de los pulsos de GnRH, siendo el cociente LH/FSH superior a la unidad en el 95% de los casos. Clásicamente un cociente superior a 2 ó 3 había sido considerado criterio diagnóstico de SOP. Sin embargo, valores tan elevados sólo suelen estar presentes en mujeres delgadas, mientras que las pacientes obesas y/o insulinoresistentes el LH/FSH suele estar próximo a la unidad e incluso en ocasiones invertido (FSH superior a la LH).
- Hormona antimulleriana.
Desde hace unos años la determinación de la hormona antimulleriana (AMH) va adquiriendo más valor, especialmente en los casos de mujeres que desean una gestación. Las pacientes con SOP presentan valores elevados, existiendo una alta correlación con el recuento de folículos antrales (RFA). Por ello, está llamado a ser en algunos casos (cuando no se disponga de un equipo de ecografía adecuado, personal especializado o en la población infantil) un sustituto de la valoración ecográfica morfológica del ovario en las clasificaciones de Rotterdam y la AES, sin menoscabar su capacidad diagnóstica. La determinación de la AHM, que presenta escasas variaciones intra e intercíclicas, está limitada en la actualidad en su capacidad diagnóstica. Ello se debe a no tener un método de análisis universalmente aceptado, que impide homogeneizar los resultados (se han sugerido puntos de corte que van desde los 3,5ng/ml hasta los >5,5 ng/ml). Además, su correlación con otros parámetros diagnósticos del SOP (hiperandrogenismo, alteración menstrual, insulinoresistencia) es menos consistente, por lo que no puede utilizarse como criterio único ni remplazar a ninguno de estos. Se ha especulado con la posibilidad de que pudiera utilizarse como prueba de cribaje de niñas y adolescentes premenárquicas con riesgo de SOP.

➤ Ecografía

La ecografía, como método diagnóstico del SOP, estuvo durante muchos años cuestionada. Ello se debía al elevado porcentaje de falsos positivos (hasta un tercio de mujeres normales tienen un ovario ecográficamente poliquístico), aunque en estos casos se hubiera señalado una mayor frecuencia de hiperandrogenismo, infertilidad o tasa de abortos. Además también existían falsos negativos (sólo un 70% de los SOP tienen una ecografía compatible). Desde su primera descripción por Swanson, muchos han sido los criterios ecográficos descritos incluyendo tamaño ovárico (volumen o área), folículos (número, tamaño o localización) o parénquima (área y ecogenicidad del estroma). La definición más usada había sido la de Frank y Adams que consideraba un ovario poliquístico cuando había más de 10 folículos de menos de 10 mm de diámetro situados en la periferia del ovario junto a un aumento del estroma (sin especificarse los límites). Esta fuérecientemente sustituidapor la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro y/o un volumen ovárico superior a 10 cm³, todo ello con una serie de limitaciones (**Tabla 3**).

Tabla 3.
Criterios diagnósticos ecográficos de SOP

- **Presencia de 12 o más folículos en el ovario de 2-9 mm de diámetro y/o volumen ovárico superior a 10 ml**
- **Solo será necesario que los criterios se cumplan en uno de los dos ovarios**
- **No aplicable a mujeres que toman anticonceptivos hormonales o si se evidencia un folículo dominante (>10 mm)**
- **La prueba se debería practicar con un equipo adecuado y preferiblemente por vía transvaginal**
- **En las mujeres con ciclo menstrual se realizará en fase folicular temprana**
- **El volumen se calculará en base a la fórmula: 0,5 x Largo x Ancho x Alto**
- **El número de folículos se debería estimar en planos longitudinal y transversal. El tamaño de cada folículo corresponderá a la media de ambas mediciones.**

Con esta nueva definición se evita utilizar el estroma, que en muchas ocasiones era de difícil y subjetiva evaluación, sustituyéndose por el volumen ovárico que resulta más sencillo. Sin embargo, se elimina el concepto de localización folicular, con lo que se pierde la posibilidad de diagnóstico diferencial entre poliquistosis ovárica (localización periférica) y multiquistosis (distribución uniforme por todo el parénquima ovárico), característica esta última de las amenorreas de origen hipotálamo- hipofisario.

➤ Evaluación del grado de resistencia a la insulina

La IR es un concepto relativamente abstracto del que no existe una estrategia diagnóstica definida. De las múltiples pruebas de laboratorio diseñadas, el “*gold estándar*” es el clamp euglicémico hiperinsulinémico, aunque su complejidad y coste lo hacen sólo útil en protocolos de estudios. Legro y cols popularizaron el cociente simple glucosa/insulina que tiene el inconveniente de infravalorar la IR cuando los valores de glucosa son más elevados. Por ello se han diseñado fórmulas que intentan compensar este defecto, siendo las más utilizadas el

HOMA y el QUICKI. El grupo de Rotterdam no recomienda ninguna prueba específica y sólo en los casos en que el IMC fuera superior a 27 kg/m² se debería practicar una sobrecarga oral de glucosa para descartar la intolerancia a la glucosa o la diabetes tipo II. Asimismo se aconseja descartar la presencia de un síndrome metabólico (SM). La importancia clínica que nos proporciona detectar precozmente individuos con SM es disponer de una herramienta útil que permita identificar a aquellos sujetos con riesgo más elevado de diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular.

BASES DEL TRATAMIENTO

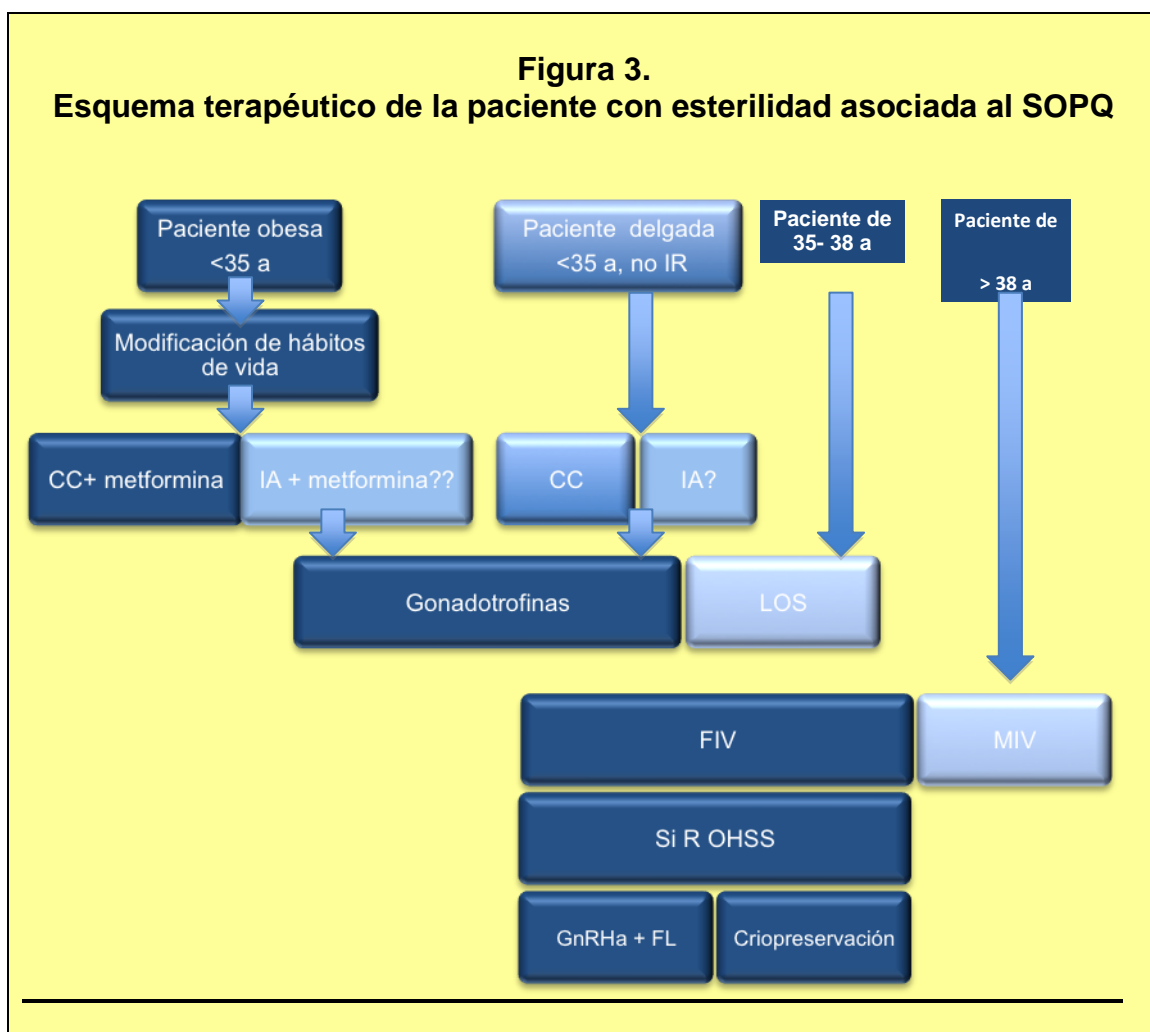
La anovulación y/o la disovulación son el responsable del 15 al 20% de los casos de esterilidad, siendo el SOP el responsable en la mayoría de estos (prácticamente un 90%). Asimismo, de las mujeres diagnosticadas de un SOP, un 50-60% de las mismas tendrán comprometida su capacidad reproductiva. En la mayoría de estos casos, la anovulación o disovulación será el principal responsable. No obstante, en mujeres con ciclos ovulatorios, la obesidad y/o IR, también pueden comprometer la adquisición de la competencia ovocitaria o la proliferación y maduración endometrial.

Las alteraciones de la ovulación tienen un origen multifactorial en el que se combinan procesos intrínsecos ováricos (disbalance de los enzimas controlados por el citocromo P450, deficiencias en la aromatización de andrógenos, hiperactividad de la catecol-O-metiltransferasa, aumento de la AHM...) junto a efectores periféricos (hiperproducción de LH y deficiencia relativa de FSH, hiperestronismo, hiperinsulinismo, etc.). El resultado final será un desarrollo folicular deficiente y la imposibilidad de que se seleccione un folículo dominante.

Por ello, el principal objetivo terapéutico en estas pacientes es el restablecimiento de los ciclos monoovulatorios. Otras técnicas de reproducción asistida como la inseminación artificial (IA) o la fecundación in vitro (FIV) sólo serán consideradas cuando no sean efectivos los tratamientos de primera línea o cuando existan otras causas concurrentes que recomienden su uso (factor masculino, no permeabilidad tubárica, etc.).

Inducir la ovulación en el SOP no es una tarea sencilla ni exenta de efectos secundarios. El origen multifactorial de la enfermedad, la diversidad de fenotipos y otros factores como la edad, el IMC o la distribución de la masa grasa condicionan perfiles de pacientes diferentes que requerirán, por lo tanto, un abordaje específico para cada caso. Aunque existen protocolos de tratamiento más o menos estandarizados, que se han diseñado en base a criterios de simplicidad, eficacia, seguridad y costo, deberían estar siempre adaptados a cada caso, ya que incluso en una misma paciente, pero en diferentes momentos de su vida, pueden cambiar las circunstancias. En la **Figura 3** se puede apreciar la secuencia terapéutica más aceptada en la actualidad, con actuaciones de primera línea como la modificación de los hábitos de vida, los antiestrógenos o los insulinosensibilizantes y como opciones alternativas la administración de gonadotrofinas o la multipunción ovárica.

Figura 3.
Esquema terapéutico de la paciente con esterilidad asociada al SOPQ



Modificación de los hábitos de vida

La mitad de las mujeres con SOPQ son obesas y en el 70 al 90% de estos casos se asocian a IR e hiperinsulinismo secundario. Ello se ha relacionado directamente con las alteraciones ovulatorias, tanto en lo que se refiere a su frecuencia, como a la severidad. Además las mujeres obesas, en especial cuando la obesidad es de predominio superior o androide, responden peor a cualquier modalidad terapéutica, son más difíciles de monitorizar y cuando se consigue una gestación hay una morbilidad materno-fetal superior. Por ello, algunas guías, como la NICE, no aconsejan iniciar otras modalidades terapéuticas hasta que no se haya conseguido un IMC inferior a 30 kg/m², siempre y cuando una edad avanzada (más allá de 35 a 38 años) o una baja

reserva folicular, desaconsejen demorar su implementación. La pérdida de peso puede restaurar las alteraciones hormonales (normalización de la insulina, adipoquinas y andrógenos, aumento de la proteína portadora, etc.) y, en consecuencia, los ciclos ovulatorios sin la necesidad de otros tratamientos coadyuvantes. También se ha apreciado, que en los casos en que fuera necesario inducir la ovulación, se conseguiría de forma más eficiente cuanto más cerca estemos de un índice de masa corporal próximo a la normalidad. Una pérdida ponderal del 5 al 10%, sin que se llegue al normopeso, puede en muchos casos ser suficiente, ya que los primeros depósitos de grasa que se movilizan son los centrales, que son los que inducen un mayor grado de IR.

La modificación de los hábitos de vida engloba un abordaje multidisciplinario (ginecólogos, dietistas, fisioterapeutas, psicólogos, etc.) que incluye una dieta equilibrada, el ejercicio físico y cambios del comportamiento. El principal objetivo es reducir el aporte de calorías manteniendo la ingesta de nutrientes. No existe una dieta ideal, ya que no se han demostrado diferencias significativas entre ellas, aunque si que existen una serie de recomendaciones generales que figuran en la **Tabla 4**.

Tabla 4.
Recomendaciones dietéticas para pacientes obesas con SOPQ

- **Mantener una dieta equilibrada (aproximadamente 50% de hidratos de carbono, 20% de grasas y 30% de proteínas.**
- **Combinar grasas mono y polisaturadas.**
- **Limitar el consumo de azúcar e hidratos de carbono refinados.**
- **Hipocalórica (reducir 500-1000 kcal/d o 3500-7000 kcal/semana) siempre por debajo de las 1000-1200 kcal.**
- **Dividir la dieta diario en 5 o 6 comidas, aumentando el contenido calórico en el desayuno**
- **Aumentar el consumo de pescado**

El único requisito indispensable es que sean hipocalóricas (entre 1.500 a 2.000 Kcal/d), evitando un aporte inferior diario a las 1.200 Kcal, ya que en dietas de 500 a 800 kcal, la reducción de peso es muy rápida, pero la adherencia al tratamiento muy baja. En mujeres insulinoresistentes, las dietas con bajo índice glicémico podrían ser las más convenientes. Otro aspecto importante es que las dietas sean equilibradas con un aporte aproximado de un 30% de grasas, un 15-20% de proteínas y un 50-55% de hidratos de carbono. Con ello se busca una reducción de 0,5 a 1 kg de peso a la semana. Después de un período sostenido de descenso del peso, se llegará a una fase de meseta, por debajo de la cual ya será muy difícil seguir bajando peso, siendo en este momento prioritario mantenerse en el peso conseguido. Para ello es fundamental que desde un principio, la dieta se haya complementado con un aumento de la actividad física. Cualquier actividad es buena (caminar, nadar, correr, actividades como la jardinería, etc.) ya sea aeróbica (de resistencia) o anaeróbica (de fuerza), siempre y cuando se practique regularmente (entre 30 y 45 minutos) al menos de 3 a 5 días por semana. La OMS recomienda realizar

más de 150 minutos semanales de cualquier actividad que incremente la frecuencia cardíaca por encima de la basal o en reposo.

Todo lo mencionado anteriormente tiene poco valor si no modificamos el comportamiento de estas personas. Establecer una relación cordial con el paciente, hacer creer que los objetivos son alcanzables, promover el autocontrol de la ingesta o que sientan la necesidad de realizar ejercicio regularmente son elementos tan importantes como los antes mencionados ya que de estos dependerá en gran parte que los objetivos cumplidos se mantengan en el tiempo.

Fármacos con actividad antiestrogénica

1. Citrato de Clomifeno (CC)

El CC sigue siendo el tratamiento de elección en mujeres anovuladoras con SOP. Bloquea los receptores estrógenicos hipotálamo-hipofisarios favoreciendo un incremento endógeno de FSH. Se administra a dosis de 50 a 150 mg al día, iniciándose entre el segundo y quinto día del ciclo (tras un regla espontánea o post-deprivación) y durante un período de 5 días. Si se constata la ovulación, el tratamiento puede continuarse durante seis meses, y en casos seleccionados incluso hasta los 9-12 meses. Se considera resistencia al tratamiento cuando persista la anovulación a dosis máximas (150 mg).

El tratamiento con CC no precisa una monitorización exhaustiva, sin embargo no hay que subestimar el riesgo de embarazo múltiple, por lo que sería aconsejable monitorizar al menos ecográficamente el primer ciclo de tratamiento, para verificar la respuesta ovulatoria (desarrollo folicular y grosor endometrial) así como para el ajuste de dosis y orientación de relaciones sexuales para ciclos posteriores.

La ovulación se restablece en un 70-85% de los ciclos, con unas tasas de embarazo acumulado del 30-40%. La tasa de abortos se sitúan en el 20-25% y la de gestaciones múltiples entre un 8-13%, siendo en la mayoría de casos embarazos gemelares. Entre los efectos secundarios destacan la aparición de las alteraciones vasomotoras (un 10% de los casos) y alteraciones visuales (1-2%) y con menor frecuencia mastalgia, náuseas, vómitos, nerviosismo y cambios de humor. La incidencia de hiperestimulación ovárica leve-moderada es del 5%, y es excepcional la hiperestimulación severa.

La discrepancia entre tasas de ovulación y de embarazo parece estar justificada por el mismo mecanismo de acción antiestrogénica a nivel periférico (endometrial y cervical). No se ha demostrado que provocar la descarga ovulatoria con hCG, la administración de progesterona en fase lútea o la asociación a dexametasona incrementen las tasas de embarazo. La combinación de CC y metformina solo estará indicada en los casos en que exista un estado de IR (preferentemente una intolerancia a la glucosa o una diabetes tipo II) o en mujeres resistentes al CC.

Son factores de mal pronóstico la obesidad, la IR, el hiperandrogenismo y la amenorrea de larga evolución. Asimismo, algunos autores consideran que ante concentraciones elevadas de LH en fase folicular, sería más indicado pasar directamente a gonadotrofinas.

El tamoxifeno, a dosis de 20 a 40 mg/d durante 5 días, se ha mostrado tan efectivo como el CC, sin embargo al no tener indicación como inductor de la ovulación no se suele utilizar.

2. Inhibidores de la aromatasa (IA)

Los IA, limitando la conversión de androstenediona y testosterona a estrona y estradiol, ejercen un efecto antiestrogénico similar al CC. Sin embargo, este hecho junto a una semivida más corta (aproximadamente de 45 horas) conlleva un efecto antiestrogénico menos acusado a nivel uterino y cervical. El fármaco más utilizado es el letrozole a dosis de 5mg/día durante 5 días, aunque también se obtienen buenos resultados con un régimen extendido de 2,5 mg/d durante 10 días. También se ha utilizado el anastrozol a dosis de 1 mg/d durante 5 días, y aunque solo existen dos estudios comparativos, no se apreciaron diferencias significativas con el letrozole.

En relación al CC, los metaanálisis publicados hasta el 2012 no presentaban diferencias entre ambos productos. Sin embargo, en el estudio multicéntrico prospectivo y randomizado que incluía 750 mujeres, Legro y cols apreciaron una tasa de ovulación, embarazo clínico y recién nacido vivo significativamente superior en el grupo tratado con letrozole, sin diferencias en la tasa de hiperestimulación ovárica, abortos o anomalías congénitas. Asimismo, se apreció que, entre las mujeres que ovulaban de cada grupo, la tasa de recién nacido vivo era también favorable en los casos tratados con el IA, hecho que podría deberse al mayor efecto antiestrogénico del CC a nivel periférico. Estos datos han sido corroborados por una reciente revisión Cochrane, que incluyendo 9 estudios, observa una OR para RNV de 1.634 (1.32-20.4) a favor del letrozole. En esa misma revisión no se apreciaron diferencias entre los IA y la multipunción o drilling ovárico.

Por ello, los datos de los que disponemos van a favor de considerar al letrozole fármaco de elección de primera línea, sin embargo en nuestro país no tiene indicación aprobada para ser utilizado en mujeres premenopáusicas. Este hecho ha estado en gran parte condicionado, por los resultados de un estudio canadiense no publicado, que asociaba su uso a un aumento de anomalías congénitas cardíacas y musculo-esqueléticas. Posteriormente se ha comprobado que los resultados obtenidos estuvieron condicionados por sesgos del estudio y existen más de 100 publicaciones que afirman no encontrar diferencias ni en el número ni en la modalidad de anomalías congénitas cuando se compara a la población general no tratada o poblaciones similares con otras modalidades de tratamiento.

Insulinosensibilizantes

La IR y el hiperinsulinismo secundario están presentes en más de la mitad de mujeres con SOP, siendo más prevalentes en mujeres obesas, y en especial, cuando la obesidad es de predominio superior o androide. El hiperinsulinismo se ha relacionado con muchas de las alteraciones descritas como las esteroideogénicas ováricas y el hiperandrogenismo resultante, la foliculogénesis deficiente, las alteraciones del funcionalismo hipotálamo-hipofisario o la disminución de la SHBG entre otras. Asimismo se ha apreciado que estas pacientes tienen más probabilidad de anovulación crónica y responden peor a cualquier modalidad terapéutica. Por ello, en la década de los 90, se empezaron a introducir los fármacos sensibilizadores de la insulina tanto en monoterapia como coadyuvantes a otros fármacos.

1. Metformina.

La metformina es un agente hipoglucemiante del grupo de las biguanidas cuyo principal uso clínico es la diabetes tipo II. La metformina activa la captación hepática y muscular de glucosa e inhibe la gluconeogénesis por lo que se reduce la glicemia plasmática y además aumenta la sensibilidad periférica a la insulina. La metformina no estimula la secreción de insulina y en monoterapia no causa hipoglucemia.

Se administra a dosis de 1.500 a 2.000 mg diarios, en dosis crecientes desde los 500 a 750 mg/d para evitar la intolerancia. Un 15-20% de los casos experimentarán efectos secundarios predominantemente gastrointestinales (nauseas, vómitos y diarrea), siendo estos dosis-dependientes y con tendencia a disminuir después de varias semanas de tratamiento. La acidosis láctica es rara, pero puede ser una complicación severa, por lo que no debe indicarse en pacientes con patología renal, hepática o enfermedad cardiovascular y se aconseja suspender antes de una intervención quirúrgica.

La metformina ha sido ensayada en todos los escenarios posibles, como monoterapia o en asociación a otros fármacos de primera línea como el CC y el letrozole, o como coadyuvante al tratamiento con gonadotrofinas o en FIV. En la actualidad los resultados de los estudios bien diseñados demuestran que administrada de forma indiscriminada sólo es superior al placebo pero inferior al CC, sin mejorar ostensiblemente los resultados con la asociación de ambos. Por ello, su uso ha quedado restringido a pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus tipo II y a los casos resistentes al CC. En relación a su asociación a gonadotrofinas en inducción de la ovulación o en FIV los resultados son más heterogéneos y aunque se han descrito efectos beneficiosos como una menor tasa de cancelación, tiempo de estimulación o dosis de gonadotrofinas e incluso mayores tasas de embarazo y recién nacido vivo (RNV), su uso debe decidirse de forma individualizada.

No existen estudios que permitan recomendar el tratamiento con tiazolidinodionas (rosiglitazona y pioglitazona) en mujeres con SOP que deseen una gestación.

2. Derivados del Inositol

El inositol es un exadroxiclohexano del grupo de la vitamina B (B8) que se encuentra en cereales, frutas, legumbres y vísceras de animales y que también es producido por el organismo (hígado y riñón). Existen 9 esteroisómeros, de los que los más utilizados son el mio-inositol y el D-chiro-inositol. Entre sus funciones destacan, como precursor del IP3, actuar como segundo mensajero favoreciendo la acción de la insulina y además colabora en el desarrollo ovocitario y folicular gracias al control del calcio intracelular.

Las dosis recomendadas varían entre 3 a 5 gr diarios y no se han apreciado efectos secundarios importantes tras su administración. Aunque su uso está muy extendido como tratamiento coadyuvante del SOP, no existen evidencias que apoyen el uso sistemático de estos preparados.

Gonadotropinas

La inducción de la ovulación con gonadotropinas es el tratamiento de elección cuando fallan los fármacos de primera línea o incluso puede ser la opción inicial en mujeres de más de 35 años. Existe una dilatada experiencia en el uso de estos preparados tanto con diferentes sustancias (FSH urinaria, ultra pura o recombinante, HMG urinaria o ultra pura), protocolos (convencional, lento, en pauta ascendente o decreciente) y tratamientos coadyuvantes (análogos agonistas o antagonistas de la GnRH, metformina, finasteride, progesterona en fase lútea). De todo ello se han ido configurando unas pautas generales de administración que son las que figuran en la **Tabla 5**.

Tabla 5. **Esquema de protocolo de inducción de la ovulación con gonadotropinas**

Pauta: Lenta ascendente

Día de inicio: 2-5º día de ciclo menstrual (espontánea o tras privación)

Dosis inicial: 37.5-50 UI.

Ajuste de dosis:

- Al inicio del ciclo a los 14 días de estimulación, posteriormente cada 7 días.
- Incremento de un 50% de la dosis previa.
- Dosis diaria máxima recomendada es de 225 UI.
- Se reduce la dosis progresivamente si se observa crecimiento folicular excesivo.
- Dosis inicial en ciclos siguientes: dependerá de la dosis efectiva del ciclo previo (si la dosis efectiva fue la inicial se iniciará con la misma, si fue superior empezar con la inmediata inferior a la dosis efectiva).

Monitorización: Ecográfica transvaginal, inicialmente cada 4 a 7 días si no hay respuesta y cada 2-3 cuando folículo >12mm de diámetro.

Descarga ovulatoria: hCG (250µg hCG-r).

Cancelación del ciclo:

- Por hiperrespuesta si más de dos folículos \geq 16mm y dos folículos adicionales de \geq 14mm.
- Por hiporespuesta tras la ausencia de respuesta tras 45 días de estimulación.

En términos generales se obtienen tasas de ovulación del 70 al 75%, del 11 al 16% de gestaciones por ciclo y una tasa acumulada en 6 ciclos del 45% alcanzándose hasta un 75% a los 2 años. Desde la introducción de las pautas lentas, los casos de síndrome hiperestimulación ovárica (SHO) se han reducido por debajo del 5%, siendo además en la mayoría de ocasiones cuadros leves o moderados. La incidencia de abortos es similar a la de la población general.

En la actualidad no es posible establecer en base a criterios objetivos una dosis inicial individualizada. Asimismo no se han observado diferencias significativas entre los diferentes tipos de gonadotropinas, aunque la tendencia suele ser la de utilizar preparados con actividad FSH. En relación a la pauta, la lenta ascendente es hoy en día la más ampliamente utilizada, debido al difícil manejo de la decreciente, hecho que se traduce en un menor porcentaje de ciclos monofoliculares. La monitorización ecográfica es imprescindible para el control de la respuesta folicular y se ha abandonado el control sistemático de los niveles de estradiol. No se ha demostrado que la asociación de otros fármacos (análogos de la GnRH, progesterona, etc.) conlleve beneficio sobreañadido y los datos no son concluyentes en relación a la co-administración de metformina y/o análogos de la GnRH para desencadenar el pico preovulatorio de LH o el asociar IA.

En relación a los factores pronóstico de embarazo, los peores resultados se observan en mujeres obesas e insulinoresistentes así como también la edad o la duración de la esterilidad tienen un impacto negativo.

Drilling o multipunción ovárica

La multipunción ovárica es la versión actual de la clásica resección cuneiforme del ovario. Aunque se suele plantear como alternativa de segunda línea al igual que las gonadotropinas, también se ha prodigado como opción inicial. En la **Tabla 6** se aprecian las ventajas e inconvenientes de uso de esta técnica.

Tabla 6. Ventajas e inconvenientes de la multipunción ovárica (Drilling ovárico)	
Ventajas	Inconvenientes
No requiere monitorización	Riesgo quirúrgico (especialmente en obesas)
Ciclos monofoliculares	No posibilidad de iteración
Embarazo múltiple similar a población normal	Efecto positivo limitado a 6 meses
No síndrome de hiperestimulación ovárica	Adherencias postquirúrgicas
Menor costo	Posible reducción de la reserva folicular
	Posible riesgo de fallo ovárico precoz

Se suele practicar por vía laparoscópica abdominal, aunque también existe la posibilidad del acceso transvaginal. No hay una metodología estandarizada ya

que no se han apreciado diferencias significativas en los resultados entre el electrocauterio mono o bipolar o el láser de dióxido de C, argón o Nd-YAG, aunque la aguja de 1 a 2 cm con energía monopolar es la más utilizada. No es recomendable más de 3 a 8 punciones en cada ovario, de unos 3 mm de diámetro y 4 a 8 mm de profundidad o superar los 4 segundos a una potencia de 40 W (o un total de 200-300 W o 640J por ovario). Se debería evitar la coagulación a menos de un centímetro del hilio ovárico y es recomendable instilar en la cavidad abdominal algún sistema que evite las adherencias postquirúrgicas.

La multipunción se ha mostrado equivalente al tratamiento con gonadotropinas en términos de ovulación (del 60-90%/año), gestación (13-38%/año), RNV y abortos (0-35% año). Se ha demostrado especialmente útil en pacientes resistentes al CC con niveles de LH elevados y son factores de mal pronóstico la obesidad, la IR e hiperinsulinismo, la edad y la esterilidad de larga evolución. En relación a los efectos secundarios, además de los derivados del acto quirúrgico, se ha descrito la formación de adherencias en un 10 a un 20% de los casos (mayor cuando se utiliza el láser) que suelen ser laxas y no limitan la fertilidad posterior y la posibilidad de desarrollar un fallo ovárico precoz o reducir de forma significativa la reserva ovárica folicular. Ello se ha asociado a lesiones en el sistema vascular ovárico, una excesiva destrucción de folículos o a la formación de anticuerpos antiováricos.

Valorando riesgos y beneficios, la multipunción se considera una alternativa válida a las gonadotropinas en mujeres con LH elevada, no obesas o empacientes que rechacen el tratamiento con gonadotropinas, no sean disciplinadas o no puedan ser monitorizadas de forma seriada así como en los casos en que exista alguna otra indicación para realizar una laparoscopia.

Fecundación in Vitro

La FIV no es un tratamiento de la anovulación asociada al SOP, sino una alternativa al fracaso de los tratamientos inductores de la ovulación o una necesidad cuando coexistan otros factores de esterilidad que la indiquen. Asimismo, también podría considerarse de elección en mujeres de más de 38 años de edad.

En el metaanálisis de Heijnen y cols, comparando los resultados de la FIV en pacientes SOPQ con otras indicaciones, se concluye que en estos casos hay mayor número de ovocitos recuperados y menor tasa de fecundación, siendo la tasa de embarazo y RNV comparable entre ambos grupos. Una de las mayores dificultades es la estimulación ovárica como lo refleja una mayor tasa de cancelación y de síndrome hiperestimulación ovárica (SHO).

Se han publicado diversas alternativas para evitar estos problemas. Una de ellas consiste en individualizar la dosis de gonadotropinas administradas en base a factores predictivos como la edad, el recuento de folículos antrales o los valores de AHM. Utilizar cualquier modalidad de FSH, HMG o incluso combinarlas no parece ser un factor determinante. Existe unanimidad en que junto a las gonadotropinas, los análogos antagonistas de la GnRH sean el

fármaco de elección ya que con estos se obtiene un menor número de ovocitos y se reducen los casos de SHO. Además porque permiten sustituir la administración de hCG por la de un análogo agonista de la GnRH para inducir la maduración final ovocitaria. Los agonistas de la GnRH ejercen una acción similar a la LH endógena y evitan los efectos negativos que la HCG ejerce sobre algunos factores implicados en la etiopatogenia de este síndrome. No obstante, su uso se asocia a una disfunción del cuerpo lúteo, por lo que sería necesario un soporte más intensivo (asociando estrógenos y gestágenos o supliendo con dosis bajas de HCG) o la criopreservación de todos los ovocitos o embriones y proceder a la transferencia diferida de estos. Como acabamos de comentar, evitar la gestación es otra de las alternativas, ya que se evita la producción endógena de HCG. La criopreservación de ovocitos o embriones y su transferencia en un ciclo diferido se está generalizando, incluso en los casos en que la posibilidad de desarrollar un SHO no sea tan evidente, dadas las condiciones adversas a las que está sometido el endometrio en este tipo de ciclos. No obstante, en la actualidad sólo existe cierto acuerdo de criopreservar cuando el número de ovocitos obtenido sea superior a 15-20. Con estas medidas, no parece que como necesario, como era habitual hasta hace poco tiempo, la cancelación de la punción folicular.

También se ha planteado evitar la estimulación y sustituirla por la obtención de ovocitos inmaduros y proceder a su maduración in vitro (MIV). Esta técnica no comporta ningún riesgo de SHO, sin embargo las tasas de embarazo son inferiores y las tasa de aborto superiores a la FIV convencional.

Finalmente, también existe la posibilidad co-administrar simultáneamente la metformina. Los datos no son aun concluyentes, pero se ha señalado que esta asociación se acompañaría de un riesgo de SHO significativamente menor.

Conclusiones:

- **El esquema terapéutico de la paciente con esterilidad asociada al SOPQ se aplicará en función de la edad de la mujer y de las circunstancias concurrentes. En las más mujeres más jóvenes con sobrepeso u obesidad, el primer paso será modificar los hábitos de vida y, si con ello no conseguimos una gestación espontánea, se procedería a iniciar ciclos de inducción de la ovulación con CC o letrozole, que podrían asociarse a metformina en los casos de IR.**
- **Cuando haya una resistencia al tratamiento o si no se consigue la gestación tras varios ciclos ovulatorios (6 para la mayoría de los casos) estaría indicada la inducción de la ovulación con gonadotrofinas e inseminación artificial, que también en casos seleccionados podrían asociarse a metformina.**
- **En las pacientes en las que no sea posible monitorizar los ciclos o no lo deseen, especialmente si son delgadas y con niveles elevados de LH, se podría optar por la multipunción ovárica o Drilling ovárico.**

- Finalmente, la FIV será la alternativa al fracaso de los tratamientos inductores de la ovulación o una necesidad cuando coexistan otros factores de esterilidad que la indiquen. Asimismo, debe considerarse de elección en mujeres de más de 38 años de edad.

Las Guías de Práctica Clínica de la SEF y de la SEGO pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente de los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas, contrastadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estas guías no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades, ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en los Departamentos y Servicios Hospitalarios.

BIBLIOGRAFÍA

Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for polycystic ovary syndrome: The complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91:456-88.

Azziz R, Carmina E, Sawaya M. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000; 21: 347-62.

Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of PCOS in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-9

Azziz R. Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 252-4.

Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod* 2003; 9: 505-14.

Balen AH. Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2013; 373: 77-82.

Barthelme EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2014; 6: 104-19.

Brokman FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG* 2006; 113: 1210-7.

Casper RF, Mitwally FM. A historical perspective of aromatase inhibitors for ovulation induction. *Fertil Steril* 2012; 98:1352-5.

Christin-Maitre S, Hugues JN, Recombinant FSH Study Group. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18: 1626-31.

Dinicola S, Chiu TT, Unfer V, Carlomagno G, Bizzarri M. The rationale of the myo-inositol and D-chiro-inositol combined treatment for polycystic ovary syndrome. *J Clin Pharmacol* 2014; 54: 1079-92.

Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod* 2003; 18: 2357-62.

Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM. Anti-Müllerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced?. *Hum Reprod* 2012; 27 (8): 2494-502.

Franik S, Kremer JAM, Nelen WLD, Farquhar C, Marjoribanks J. Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril* 2015; 103 (2): 353-5.

Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 628-38.

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: 13-21.

Homburg R. Androgen excess in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009; 1:1-8.

Imani B, Eijkemans MJ, teVelde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotrophic oligoamenorrheic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2361-5.

Legro R. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS): an interview with Richard Legro. *BMC Med* 2015; 13 (1): 64.

Legro RS, Bzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C y cols. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2014; 371: 119-29.

Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 141-53.

Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association?. *Endoc Rev* 2003; 24: 302-12.

Messinis IE, Messini CI, Anifandis G, Dafopoulos K. Polycystic ovaries and obesity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29: 479-88.

Misso ML, Wong JLA, Teede HJ, Hart R y cols. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012; 18: 301-12.

Mitra S, Nayak PK, Agrawal S. Laparoscopic ovarian drilling: an alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. *J Nat Sc Biol Med* 2015; 6: 40-48.

Mulders AG, Eijkemans MJ, Imani B, Fauser BC. Prediction of chances for success or complications in gonadotrophin ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Reprod Biomed Online* 2003; 7: 170-178.

Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Metformin and gonadotropins for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12: 3-18.

Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 941-5.

Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Use of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 90: S69-73.

Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Neyro JL, Salvador C, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 571-82.

Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181-91.

Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 5: CD003053.

The 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: 41-7.

Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 462-77.

Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 11: CD006105.

Unfer V, Porcaro G. Updates on the myo-inositol plus D-chiro-inositol combined therapy in polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014; 7:623-31.