

OVARIO ANDRÓGENICO ENFOQUE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Autores:

**Alfredo Celis, Ricardo Pommer, Roberto Epifanio, Jorge Campos,
Ivonne Diaz**

Comité de Medicina Reproductiva FLASOG

CONTENIDO :

- **Introducción**
- **Definición**
- **Cuadro clínico**
- **Diagnóstico**
- **Tratamiento**
 - **En pacientes que no desean Gestación**
 - **En pacientes que desean gestación**
- **Bibliografía**

1. Introducción :

El ovario androgénico o anovulación crónica hiperandrogénica, es un trastorno endocrino-metabólico de presentación clínica heterogénea. En 1935, Stein y Leventhal [1], publicaron sus hallazgos en 7 mujeres con amenorrea, hirsutismo, obesidad , junto a una apariencia poliquística de sus ovarios, estas características dieron lugar a lo que hoy se conoce como Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) descripción reconocida al menos 90 años después. Es el trastorno endocrino más frecuente de la mujer en edad reproductiva con una prevalencia global del 6% al 10% determinada por los criterios NIH 1990 [2] y su presencia debe sospecharse en cualquier adolescente o mujer en edad reproductiva con hirsutismo u otras manifestaciones cutáneas de hiperandrogenismo, irregularidades menstruales y obesidad.

Desde su descripción inicial, el interés se ha incrementado exponencialmente, y ha pasado de ser una enfermedad ginecológica a una endocrinopatía multisistémica que involucra otras especialidades como endocrinología, dermatología y pediatría. De igual forma su importancia aumenta, teniendo en cuenta que es un factor de riesgo a largo plazo para presentar infertilidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y carcinoma de endometrio [3], [4]. Tanto su diagnóstico como su tratamiento está rodeado de controversias que hacen difícil su manejo.

Se le considera un síndrome y no una enfermedad en sí, es decir, un conjunto de signos y síntomas con múltiples etiologías potenciales y con presentaciones clínicas variables. La heterogeneidad de este trastorno no permite explicar

fácilmente su patogénesis y hace que su definición sea difícil; asimismo, un solo test no hace el diagnóstico, por lo que es necesaria una definición clara y basada en las evidencias.

2. Definición :

El SOP es un trastorno endocrino-metabólico-reproductivo muy frecuente en las mujeres, heterogéneo en su presentación clínica, de probable origen genético, influenciado por diversos factores como la nutrición y la actividad física.

En 1935 Stein y Leventhal, describieron una entidad clínica caracterizada por trastornos menstruales, esterilidad, hirsutismo y obesidad; cuyos ovarios presentaban ciertas características morfológicas particulares tales como: aumento de tamaño, engrosamiento de la túnica albugínea y microquistes múltiples situados en la superficie de la zona subcortical ovárica.

Años después, con la aparición de la ultrasonografía, se pudo hacer evidente que muchas mujeres sanas, sobretodo adolescentes podían presentar las imágenes ultra-sonográficas sugerentes de ovarios poliquísticos sin tener el síndrome clínico; y por el contrario, hay pacientes con el síndrome clínico manifiesto que podían no tener las imágenes típicas a la ultrasonografía [5], todo lo cual indicaría que el clásico síndrome de Stein-Leventhal sería una de las formas de presentación (fenotipos) de un trastorno mucho más amplio y complejo que el descrito inicialmente por ellos.

La necesidad de establecer criterios diagnósticos aceptados universalmente ha llevado a la realización de diversas reuniones de consenso, por lo que en la actualidad existen hasta tres definiciones sugeridas para el SOP, las cuales han sido establecidas a partir de tres consensos diferentes.

- La primera proviene de una reunión de expertos del Instituto Nacional de salud de los EE.UU. (**Criterios del NIH,1990**) [6]; que propone dos criterios:

1. Hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia*
2. Anovulación

* Con la exclusión de otras patologías

- La segunda, es consecuencia de otra reunión de expertos llevada a cabo por ESHRE/ASRM en Rotterdam (**Criterios de Rotterdam, 2003**) [7], [8] que establece que el diagnóstico debe realizarse por la presencia de dos de los tres siguientes criterios :

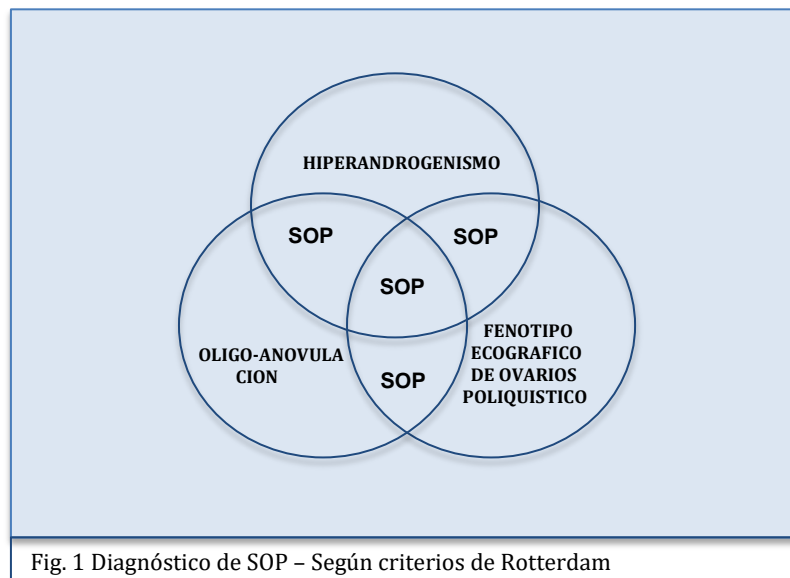
1. Oligo o anovulación
2. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo*: Definido como la presencia clínica de acné, hirsutismo o alopecia y/o aumento de los niveles

séricos de andrógenos.

3. Presencia de ovarios poliquísticos por ecografía: Presencia de 12 o más folículos en cada ovario que midan entre 2 y 9 mm de diámetro y/o incremento del volumen ovarico >10 ml (calculo usando la formula $0,5 \times \text{largo} \times \text{ancho} \times \text{grosor}$).

* Con la exclusión de otra patologías

Esta definición amplió el espectro de mujeres comprendidas dentro del diagnóstico de SOP, al incluir a mujeres que tenían ovarios con morfología poliquística e hiperandrogenismo y a mujeres que con ovarios de morfología poliquística y disfunción ovulatoria. Asimismo, la presencia de los criterios de Rotterdam llevó a un incremento del número de pacientes con diagnóstico de SOP y aumento el número de fenotipos, comparado con la definición del NIH.



- Luego de esto, en el año 2006 surge una tercera reunión de expertos promovida por la Sociedad de Exceso de Andrógenos (SAE y PCO) [9] que realizó una revisión sistemática con el fin de identificar la relación entre los fenotipos y la morbilidad. Ellos concluyeron que el SOP es un trastorno predominantemente de exceso de andrógenos y que un diagnóstico preciso de SOP debe estar basado en la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico en combinación con disfunción ovulatoria u ovarios de morfología poliquística, por lo tanto el diagnóstico no puede ser hecho sin la evidencia clínica y bioquímica de hiperandrogenismo. Así se publicó la última definición que determinó los criterios siguientes :

1. Hiperandrogenismo: hirsutismo y/o hiperandrogenemia
2. Oligo-anovulación y/ o Ovarios poliquísticos por ecografía.

* Con la exclusión de otra patologías

De acuerdo a estos criterios, la Sociedad de Exceso de Andrógenos excluye el fenotipo no-hiperandrogénico que fuera propuesto en el año 2003 por la reunión de Rotterdam.

Esta definición, considera al igual que las dos anteriores, la exclusión de otras patologías de andrógenos o enfermedades relacionadas que pueden imitar el SOP tales como:

- Hiperplasia suprarrenal congénita
- Tumores secretores de andrógenos
- Hiperprolactinemia
- Síndrome de Cushing
- Disfunción tiroidea
- Otras causas de oligo-anovulación

Criterios diagnosticos propuestos para el SOP: [5][7], [9]

Consenso NIH 1990 (Todos requeridos)	Criterios de Rotterdam 2003 (Dos de 3 requeridos)	Sociedad de Exceso de Andrógenos 2008 (Hiperandrogenismo más uno de los dos criterios restantes)
Oligo o Anovulación	Oligo o Anovulación	Signos clínicos o bioquímicos de Hiperandrogenismo
Signos clínicos o bioquímicos de Hiperandrogenismo	Signos clínicos o bioquímicos de Hiperandrogenismo	Disfunción ovárica – Oligo o Anovulación y/o Ovarios Poliquísticos por Ultrasonografía
Exclusión de otras patologías	Ovarios Poliquísticos por Ultrasonografía	Exclusión de exceso de andrógenos u otro desorden ovulatorio

Finalmente, en el año 2012 el Instituto Nacional de Salud (NIH) vuelve a promover un taller de expertos con la finalidad de evaluar los beneficios y limitaciones de los criterios diagnósticos existentes [10], como resultado el panel recomendó el uso más amplio de los criterios de Rotterdam 2003, pero acompañada de una descripción detallada de los fenotipos de SOP; llegando a plantear la siguiente clasificación de fenotipos :

- Fenotipo A : HA (clínico o bioquímico) + DO + OMPQ
- Fenotipo B : HA + DO
- Fenotipo C : HA + OMPQ
- Fenotipo D : DO + OMPQ

-HA (hiperandrogenismo) – DO (Disfunción ovulatoria) - OMPQ(Ovarios de morfología poliquística)

El enfoque de fenotipos para definir el SOP, tiene una gran aplicación práctica porque entre otras cosas, permite identificar por ejemplo a aquellas mujeres con SOP que tienen más alto riesgo de desarrollar trastornos metabólicos, como son la mujeres con SOP con fenotipo A, B (llamados SOP clásicos). Asimismo, la clasificación fenotípica permite la caracterización de las diversas poblaciones de PCOS de acuerdo con la presencia y / o ausencia de rasgos claves, por lo cual se considera el enfoque de fenotipos de vital importancia en al manejo actual del SOP.

Evolución de los criterios diagnósticos de SOP				
PARAMETRO	NIH 1990	ESHRE/ASRM 2003	EA/PCOS 2006	NIH 2012
CRITERIOS	HA OA	HA DO PCOM	HA Disfunción Ovululat. (DO y/0 PCOM	HA DO PCOM
LIMITACIONES	2 de 2 criterios requeridos	2 de 3 criterios requeridos	2 de 2 criterios requeridos	1.Dos de tres criterios, y 2.Identificación de fenotipos específicos
				A : HA + DO + PCOM
	Exclusión de otras patologías relacionada			B: HA + DO
EA – PCOS : Exceso andrógenos – Sociedad PCOS, HA : hiperandrogenismo ; OA: oligo – anovulación ; DO : disfunción ovulatoria; NIH: OMPQ: ovarios de morfología poliquística; ASRM: sociedad americana de medicina reproductiva; ESHRE: sociedad europea reproducción humana y embriología. Lizneva: Criterios, prevalencia y fenotipos de PCOS. Fertil Steril 2012				C: HA + PCOM D: DO +PCOM

Finalmente, la controversia en la definición se plantea en el grupo de mujeres que tienen oligoanovulación y fenotipo ecográfico de ovarios poliquísticos pero que no tienen hiperandrogenismo. La Sociedad del Exceso de Andrógenos (AES) recomienda que este grupo, no debe ser considerado en la definición debido a que no existen estudios que hayan demostrado que este grupo de pacientes tienen complicaciones a largo plazo. Sin embargo, el consenso de Rotterdam defiende su inclusión.

Fenotipos de SOP y su relación con riesgo metabólico a largo plazo.

La presencia de un signo "√" indica que dicha clasificación acepta a ese fenotipo como diagnóstico de SOP

Criterio diagnóstico	Fenotipos potenciales															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hiperandrogenismo bioquímico	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsutismo	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Oligoanovulación	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	
Morfología ovárica de SOP	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	
Clasificación																
NIH 1990	√	√	√	√	√	√										
Rotterdam 2003	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√						
AES 2006	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√						
Riesgo metabólico a largo plazo	√	√	√	√	√	√	?	?	?							

+ Presencia. - Ausencia. ±: Si. ??: Controvertido.

Modificada de *Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome an Androgen Excess Society Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4237-45*5.

3. Cuadro Clínico :

La presentación clínica del SOP, es muy variada y tiene gran relación con la edad de la paciente. Generalmente es en la adolescencia, en el periodo perimenárquico cuando se inician las primeras manifestaciones clínicas con la presencia de alteraciones menstruales, principalmente oligomenorrea (menstruaciones con intervalos mayores de 45 días o menos de 9 episodios de sangrado anual), alternados con periodos de amenorrea, las cuales cursan con niveles de estrógenos elevados y responden muy bien a los tratamientos de privación hormonal post-administración de progesterona.

Las alteraciones menstruales clásicamente debutan en el periodo peripuberal [11]. Ocasionalmente pueden presentarse además episodios de hemorragia uterina disfuncional (hipermenorrea, metrorragia) las cuales pueden estar asociadas a hiperplasia endometrial debido al permanente estímulo estrogénico producido por los ciclos menstruales alterados. De manera excepcional, las pacientes pueden ser eumenorreicas (menstruaciones regulares mensuales). Los trastornos menstruales se asocian frecuentemente a los ciclos anovulatorios característicos del SOP, también a la obesidad por lo general de tipo androide y se acompañan de manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo, siendo el hirsutismo la expresión más clásica.

El hirsutismo generalmente es leve o moderado (entre 8 y 15 puntos en la escala de Ferriman y Gallowey [12], se presenta en aproximadamente dos tercios de las pacientes, aparece después de la pubertad y progresa lentamente o se detiene alcanzada la madurez sexual. Raramente se puede llegar a un cuadro de virilización, y de ocurrir se debe sospechar en otras etiologías como tumor secretor de andrógenos o una hiperplasia adrenal congénita. Entre las manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo, solamente el hirsutismo, el acné y la alopecia han sido aceptadas por los diferentes consensos como criterio diagnóstico de hiperandrogenismo.

En alrededor de la mitad de las pacientes la obesidad está presente y es típicamente de tipo androide (forma de manzana, índice cintura/cadera >0.85), la cual, por lo general se inicia en la niñez y aumenta en la pubertad. En las

pacientes con resistencia a la insulina puede presentarse “acantosis nigricans” que es una pigmentación rugosa de color pardo oscura que suele observarse en la nuca y en las zonas de pliegues como consecuencia de la hiperinsulinemia resultante de la resistencia insulínica. El síndrome HAIRAN es la forma más manifiesta de estas pacientes, el cual se caracteriza por hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans.

El cuadro clínico va variando en sus manifestaciones de acuerdo a las diferentes etapas de la vida de la paciente, así en la post-menarquia y edad reproductiva temprana predominan los trastornos menstruales y reproductivos asociados a la anovulación mientras que en la etapa reproductiva tardía y en la peri-menopausia predominan las alteraciones metabólicas relacionadas con la hiperinsulinemia como la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico [13].

4. Diagnóstico :

El diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico se basa en los criterios expuestos por los diferentes consensos que se han realizado para definirlo, es muy importante tener en cuenta que la presentación clínica es polimorfa, y que no todas las mujeres presentan todos los signos y síntomas, y que estos no se presentan todos al mismo tiempo ya que pueden presentarse en diferentes momentos de la enfermedad en relación a la etnia, factores ambientales y la coexistencia de otras alteraciones como obesidad e insulinoresistencia [14].

Debido a las diferentes formas de presentación del cuadro clínico, el diagnóstico no es fácil y el especialista que la realiza tiene una gran responsabilidad, para no hacer un sobre-diagnóstico o un sub-diagnóstico que lleve a tratamientos inadecuados, por lo tanto es importante que conozca todos los signos y síntomas de esta enfermedad y la forma de evaluarlos para hacer un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado.

El diagnóstico debe basarse en la combinación de las características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas. El diagnóstico debe ser planteado a partir de la evaluación clínica y confirmado bioquímicamente. La ultrasonografía tan usada y tan sugerente muchas veces, para hacer diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico, no debe tener tanta preponderancia, ya que por sí sola no permite establecer el diagnóstico y su normalidad no lo descarta. Ninguna de las manifestaciones clínicas es patognomónica por sí sola, siendo las más frecuentemente observadas los signos de hiperandrogenismo, oligomenorrea y ovarios poliquísticos en el estudio ecográfico.

- La **evaluación clínica** debe estar dirigida a la detección de manifestaciones clínicas sugestivas del síndrome, generadas por la disfunción ovárica, el hiperandrogenismo y el hiperinsulinismo y la exclusión de otros desordenes relacionados con la sobreproducción de andrógenos y disfunción ovulatoria . La historia clínica brinda información importante sobre el inicio de la telarquia, adrenarquia y la menarquía, así como del patrón menstrual (periodicidad) y también la historia reproductiva, teniendo en cuenta la presencia de infertilidad y abortos. Se debe indagar también sobre la presencia y progresión de los

siguientes signos: acné, hirsutismo, seborrea , alopecia y en caso mas severos, de acantosis nigricans.

- **Disfunción ovulatoria:** Está relacionada con el aumento de secreción de LH y una FSH normal, se ha observado un aumento de la amplitud y frecuencia de los pulsos de LH, lo que reflejaría un aumento de los pulsos del factor liberador de gonadotrofinas (GnRH), todo lo cual produce anovulación y se expresa clínicamente como oligomenorrea y amenorrea.

- La **exploración física** debe incluir: peso, talla, determinación del índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal e índice cintura- cadera (ICC), y se debe poner especial atención a la presencia de manifestaciones cutáneas asociadas al hiperandrogenismo.

- **Cómo evaluar el hiperandrogenismo** : este puede ser clínico o bioquímico. Los criterios a considerar en el hiperandrogenismo clínico son :

- **Hirsutismo:** Es el signo más representativo del hiperandrogenismo clínico. Para su diagnóstico se utiliza el score de Ferriman-Gallwey, el cual *divide* la superficie corporal en 9 regiones y a cada una de ellas le asigna un valor de 0 (ausencia de vello terminal) a 4 (abundante vello terminal) en función de la severidad del crecimiento de pelo. Valores mayores a 6-8 son considerados positivos para hacer diagnóstico de hirsutismo.

- **Acné:** es un marcador potencial de hiperandrogenismo, aunque su sola presencia no hace diagnóstico, ya que muchas pacientes con acné no tiene exceso de andrógenos. Ante la presencia de acné severo o asociado a hirsutismo el hiperandrogenismo debe ser descartado [15]. En la paciente adolescente el acné debe ser considerado como marcador temprano de hiperandrogenismo.

- **Alopecia androgénica:** La única presencia de alopecia androgénica como indicador de hiperandrogenismo ha sido menos estudiada. Sin embargo, si una paciente con alopecia androgénica presenta oligomenorrea, hirsutismo o acné, se recomienda evaluación de hiperandrogenismo bioquímico.

- **Cómo evaluar el hiperandrogenismo bioquímico:** (androgenemia) los dos mejores métodos para el diagnóstico de hiperandrogenemia son el cálculo de testosterona libre y el índice de andrógenos libres.

- **Testosterona Total (TT)** : Es el más importante andrógeno circulante en la mujer, pero en el SOP sólo se encuentra elevada discretamente en el 50 % de los casos; además , existen numerosas pruebas para medirla, por lo cual el Consenso de Rotterdam considera su medición de valor limitado dado su alto coeficiente de variación, lo cual explica que hayan casos de hirsutismo severo con niveles de TT dentro de límites normales. Por este motivo se recomienda la medición de testosterona libre.

- **Testorena Libre (TL)** : Es la que con mayor frecuencia se encuentra elevada en el SOP , es más predictiva y se considera como el marcador hormonal más sensible para su diagnóstico [16], dependiendo de cuál sea el método usado en su medición. Se recomienda el uso de las pruebas de Diálisis de equilibrio [17] y Precipitación con Sulfato de Amonio [18]. No se recomienda la medición de testosterona libre por RIA directo, debido a que carece de exactitud y confiabilidad. Por lo tanto es recomendable solicitar el Índice de andrógenos libres (IAL) que ha demostrado una razonable correlación con los resultados obtenidos por diálisis de equilibrio [19].

- **Indice de andrógenos libre (IAL)**: Descrito inicialmente por Fox y colaboradores [20]. Se calcula mediante la fórmula que aparece en la figura 3. El valor de testosterona total se expresa en ng/ml, mientras que el de SHBG en nmol/l, por lo que para transformar la testosterona de nanogramos por mililitro (ng/ml) a nanomoles por litro (nmol/L) debe multiplicarse por el valor de 3.467. El valor normal es menor de 4.5 y un resultado mayor es indicador de hiperandrogenemia [21].

$$\text{IAL} = \frac{\text{Testosterona (ng/ml)} \times 3.467}{\text{Globulina ligadora de hormona sexual (SHBG en nmol/L)}} \times 100$$

Fig. 3 Índice de andrógenos libre (IAL)

- **Otros análisis de laboratorio :**

- **Dehidroepiandrosterona Sulfato (DHEA-S)**: Se origina exclusivamente en las glándulas suprarrenales por lo que se la utiliza como un marcador para descartar de hiperandrogenismo suprarrenal. En mas o menos, el 40 al 70% de mujeres con SOP se evidencia exceso de andrógenos suprarrenales, por lo tanto es importante para evaluar su participación en la enfermedad.

- **Androstenediona**. Fundamentalmente es un andrógeno de origen ovárico y puede ser el único andrógeno elevado en una mujer con SOP. Aunque no es un andrógeno de primera línea, puede ser determinado en caso de que haya duda diagnóstica, el Consenso de Rotterdam no recomienda su uso de rutina para el estudio de mujeres con SOP.

- **17 hidroxiprogesterona (17-oHP)**. Es el mejor metabolito para descartar de déficit de la enzima 21-hidroxilasa; su valor normal en ayunas en fase folicular temprana del ciclo menstrual es inferior a 2 ng/ml. Valores superiores a 6 son indicadores de bloqueo enzimático. Alrededor del 50% de las pacientes con SOP pueden presentar elevaciones muy discretas de esta hormona.

* Existe una variación de los niveles de andrógenos a través del ciclo menstrual, por lo que la cuantificación de los niveles de andrógenos, se deben

realizar en la fase folicular temprana, entre el 3ro y 5to día del ciclo menstrual, de preferencia en ayunas y entre las 8 a 10 am debido al ritmo circadiano que tienen **(19)**.

- **Relación LH/FSH:** Durante mucho tiempo se la consideró un marcador de síndrome de ovario poliquístico, debido a que frecuentemente las pacientes con síndrome de ovario poliquístico (60%) tienen una relación LH/FSH aumentada (mayor de 2), la cual por lo general se observa en mujeres de peso corporal normal. Pero debido a que su normalidad no descarta el diagnóstico, no se la utiliza en la actualidad como parte de los criterios de SOP, pero sigue siendo un elemento orientador. El Consenso de Rotterdam considera que su medición no es necesaria para el diagnóstico de SOP, sin embargo encuentra que es útil para el diagnóstico diferencial con falla ovárica prematura e hipogonadismo hipogonadotrófico [22].

- **Hormona Antimulleriana (AMH) :** La AMH es una glicoproteína que es producida por las células de la granulosa, estudios recientes sugieren que los niveles elevados de AMH pueden ser predictivos de SOP. De esta manera, los valores elevados de AMH (> 4.5) pueden ser útiles como un sustituto de la evaluación ecográfica de la morfología ovárica cuando una ecografía ovárica adecuada o precisa no puede ser realizada. Ejm. mujeres vírgenes [23].

* Es recomendable completar el estudio hormonal con la determinación de prolactina , hormonas tiroideas y cortisol cuyas alteraciones pueden cursar con irregularidades menstruales , y se encuadran dentro del diagnóstico diferencial del SOP.

- **Ultrasonografía :**

La ecografía, inicialmente se empleó para definir la apariencia de los ovarios en aquellas mujeres con características clínicas y bioquímicas de SOP, pero no era considerada como criterio diagnóstico.

La evaluación ecográfica en el manejo del SOP ha sufrido diversas variaciones desde que en 1985 el grupo de Adams y cols. [24] propusieron los que fueron considerados como los primeros criterios ecográficos para definir el ovario poliquístico, esto consistía en la visualización por ecografía abdominal de 10 folículos antrales entre 2 y 8 mm de diámetro, ubicados en la periferia , con un estroma denso o con aumento del volumen ovárico.

Con el advenimiento de la ecografía vaginal, a partir de la década del 90 se estableció como la vía de elección, dada su mejor y mas precisa visualización de los ovarios y su excelente correlación con los hallazgos por laparoscopia y anatomía patológica [25], lo cual la ha convertido en un procedimiento de mucha utilidad para detectar la morfología de los ovarios poliquísticos; de esta manera la vía abdominal sólo ha quedado reservada para mujeres vírgenes o que rechazan la vía vaginal, sin embargo su sensibilidad para la detección de folículos antrales es menor.

Con el paso de los años y dado el avance de la tecnología , la evaluación ecográfica de los ovarios poliquísticos ha ido ganando fuerza y ha servido de

apoyo al diagnóstico de las mujeres con SOP, sin constituir por si solo un elemento diagnóstico. Se ha podido establecer que para el diagnóstico de ovario poliquístico, el tamaño de los folículos antrales y el volumen ovárico alcanzan una sensibilidad y especificidad del 92% y 97% respectivamente [26]. Esto fue motivo para que en el Consenso De Rotterdam se haya introducido como uno de los tres criterios para el diagnóstico del SOP.

Los criterios ecográficos actualmente utilizados como diagnóstico de SOP son: la presencia de 12 o más folículos en cada ovario , que midan entre 2 - 9 mm de diámetro y/o aumento del volumen ovárico (>10 cm³) en fase folicular temprana. Si sólo un ovario es el afectado es suficiente para establecer el diagnóstico de ovario poliquístico . Si hay evidencia de un folículo dominante >10 mm o un cuerpo lúteo, el examen debe ser repetido durante el próximo ciclo. Actualmente el estroma ovárico ni la distribución folicular periférica están considerados en la definición ecográfica del síndrome, no obstante, cabe destacar que hasta un 94% de los casos de SOP presentan aumento de la ecogenicidad ovárica.

Es importante tener en cuenta que el SOP se suele confundir con el llamado ovario multiquístico), en el cual se identifican folículos entre 4-10 mm, en un número de 6 o más , con el estroma de ecogenicidad normal y sin incremento del volumen ovárico, y se acompaña de menstruaciones regulares. Este hallazgo es frecuente durante la etapa de desarrollo puberal, en la fase folicular temprana en algunas mujeres , en casos de hiperprolactinemia o después de la reanudación del ciclo ovárico posterior a una fase de amenorrea como la pubertad y lactancia [24]. Su detección puede provocar confusión, por esto es importante precisar el diagnóstico a través de una evaluación clínica y bioquímica adecuada para evitar el sobrediagnóstico y no realizar tratamientos innecesarios.

Otras Patologías asociadas al SOP:

Existen otras entidades que no siendo consideradas para el diagnóstico del SOP con frecuencia acompañan o son parte del síndrome, como la obesidad, la insulinoresistencia y el síndrome metabólico.

- **Obesidad** : El aumento del peso corporal suele estar asociado al SOP y con frecuencia se inicia desde la pubertad [27], se ha establecido que la obesidad participa en la fisiopatología de la anovulación y la hiperandrogenemia [28], a través de la función endocrina del tejido adiposo [29]. Un índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 mgr/m² se considera como marcador de sobrepeso y un IMC ≥ 30 mgr/m² se considera obesidad. La fórmula para el cálculo del IMC es: peso (kg) / talla m².

La obesidad en el SOP es de tipo androide (también llamada obesidad abdominal o visceral) en la cual la grasa se acumula en la cintura y se dispone en las vísceras abdominales, se considera asociada con hiperinsulinemia [30], por esta razón la circunferencia abdominal incrementada asociada a la obesidad abdominal se correlaciona con mayor riesgo, que el IMC. El diagnóstico se establece mediante el "índice cintura /cadera" (ICC) que se obtiene de la división :

Perímetro de la cintura a la altura del ombligo

ICC =

Perímetro mayor de la cadera a la altura de los glúteos

Se considera como anormal valores mayores a 0.85, también se puede considerar la medición del “perímetro de la cintura” que tiene el mismo valor predictivo, una medida mayor a 88 cm se considera patológico. Pero hay que tener en cuenta que este índice pierde su correlación cuando el IMC es mayor a los 35 kg/m².

- Resistencia a la Insulina :

Un gran porcentaje de pacientes con SOP tienen insulino resistencia (IR) , que es definida como la disminución de la utilización de la glucosa mediada por la insulina y se acompaña de hiperinsulinemia compensatoria. Tiene una prevalencia del 10 al 15% en la población general y en las mujeres con SOP se presenta en mas del 50% de los casos, tanto en mujeres obesas como no obesas [31], [32].

Hay que destacar que la IR en el SOP es selectiva, afectando el transporte de glucosa en algunos tejidos, pero no en el ovario, no siendo conocidos los mecanismos de esta particular insensibilidad [33]. En realidad , mas que la IR , es la hiperinsulinemia compensatoria la responsable de la fisiopatología del SOP, alterando el desarrollo y crecimiento de los folículos, estimulando la síntesis ovárica de andrógenos y disminuyendo la síntesis de SHBG en el hígado [34].

No existe una prueba absolutamente confiable ni hay test clínicos validados para detectar IR en la población general. El *gold standard* para el diagnóstico es el clamp euglucémico / hiperinsulinémico, pero debido a que es un método costoso y dificultoso para su realización no es utilizado en la práctica clínica diaria [35].

Se recomienda realizar un test de tolerancia a la glucosa oral con medición de insulina para evaluar tolerancia a la glucosa y resistencia insulínica. Los siguientes valores son sugerentes de resistencia insulínica una insulinemia basal > de 12.5 uU/ml, una insulinemia post-carga a los 60 minutos mayor de 100 uU/ml y a los 120 minutos mayor de 60 uU/ml.

Una determinación de fácil realización es el cálculo del índice HOMA [36], en la que la IR se determina por el producto entre la glucosa de ayuno y la insulina basal sobre una constante de 405: [glucosa (mg/dl) x insulina (μU/ml) / 405]. Se usa como valor de corte un resultado ≥2, y los valores superiores a éste son indicadores de insulino resistencia. Sin embargo, es importante señalar que la mayor correlación se da en el subgrupo de pacientes con SOP obesas y con sobrepeso, mientras que en el subgrupo de pacientes delgadas la correlación se pierde o es contradictoria [37]. Además, es necesario tener en cuenta que la determinación aislada de insulina basal tiene escaso valor diagnóstico ya que

suele ser normal.

- Síndrome Metabólico (SM) :

El SOP es un factor de riesgo para la presencia de este síndrome [38], el cual se caracteriza por la presencia de resistencia insulínica con hiperinsulinemia compensatoria asociados a trastornos del metabolismo hidrocarbonado (Diabetes Mellitus II) , hipertensión arterial , obesidad y dislipidemia (aumento de triglicéridos y colesterol-LDL y disminución del colesterol-HDL). Por lo que se recomienda hacer un descarte de la enfermedad metabólica en las pacientes con SOP, independiente del peso corporal, mediante un perfil lipídico para descartar una dislipidemia y un test de tolerancia a la glucosa oral con medición de insulina para evaluar tolerancia a la glucosa y resistencia insulínica.

Existen diversas clasificaciones, siendo la más frecuentemente usada para el diagnóstico, la clasificación del NCEP/ ATP III [39], la cual considera la presencia de 3 o más de los siguientes elementos:

- Obesidad abdominal (circunferencia abdominal ≥ 88 cm en la mujer)
- Triglicéridos séricos ≥ 150 mgr /dl, HDL-C < 50 mgr/ dl
- Presión arterial sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85
- Glicemia basal ≥ 105 mg/ dl

5, Tratamiento :

Teniendo en cuenta que el SOP es una enfermedad heterogénea en su presentación, el tratamiento va a depender de la sintomatología que presente la paciente. Un aspecto importante está relacionado con el hecho de que la mayoría de pacientes presentan disfunción ovulatoria (anovulación) asociado a infertilidad , lo que hace que el deseo genésico sea en muchos casos el motivo por el cual la paciente busca tratamiento y se convierte en el objetivo principal del mismo, esto ha condicionado que generalmente el tratamiento se haya establecido entre pacientes que no desean gestación y aquellas que si lo desean.

Dado que del 25 al 75% de mujeres con SOP tienen IR con hiperinsulinemia compensatoria, y que esta alteración tiene repercusión a largo plazo generando complicaciones metabólicas y cardiovasculares, ha condicionado que se considere importante su manejo precoz como prevención de estas complicaciones, dando un nuevo enfoque al tratamiento del SOP.

Debido a que el SOP es una disfunción endocrino- metabólica crónica, con un fuerte componente genético y de etiología y fisiopatología no establecidas con claridad, su curación espontánea es dudosa, por lo que los diferentes tratamientos no tienen capacidad curativa pero deben iniciarse precozmente y ser prolongados.

- Tratamiento en pacientes sin deseo de gestación:

En la paciente que no tiene expectativas reproductivas a corto o mediano plazo los objetivos principales del tratamiento están dirigidos a la restauración de los ciclos menstruales y la corrección de los efectos hiperandrogénicos sobre la piel y el folículo pilosebáceo; asimismo es importante la prevención y manejo de las alteraciones metabólicas y cardiovasculares asociadas a la resistencia insulínica y la hiperinsulinemia.

Hay varias opciones para el manejo de las alteraciones menstruales en las mujeres con SOP. La terapia farmacológica más usada tanto para el manejo de estos trastornos como para el hirsutismo es la administración de anticonceptivos orales, ya sea en forma cíclica o combinada.

- Anticonceptivos orales (AO):

Constituyen desde hace mucho tiempo la primera opción de tratamiento del SOP para pacientes en edad reproductiva, ya que brindan indudables beneficios y pueden ser usados por tiempo prolongado [40]. Los trastornos menstruales constituyen la más frecuente indicación para su uso y las pacientes que más se benefician con el uso de los anticonceptivos orales son aquellas que tienen anovulación crónica y niveles elevados de andrógenos y de LH.

La combinación de estrógenos y progesterona reduce la secreción de LH y por lo tanto la secreción ovárica de andrógenos, el componente estrogénico incrementa la SHBG disminuyendo la testosterona libre, inhibe la producción adrenal de andrógenos y bloquea los receptores androgénicos, lo cual explica la mejoría de los síntomas de androgenización como acné e hirsutismo [41]; y además permite una descamación regular del endometrio, con lo que se evita el riesgo de hiperplasia endometrial y potencialmente cáncer de endometrio.

Si bien es cierto que su uso por largo tiempo es recomendado en pacientes sin deseos de fertilidad por sus probados beneficios, los ACO no demuestran efectos positivos en la IR; por el contrario, algunos estudios lo asocian con un deterioro de la resistencia insulínica y un aumento de la síntesis hepática de triglicéridos [42], [43], aunque una revisión de Cochrane concluyó que el uso de anticonceptivos no incrementa el riesgo metabólico [44].

Hay insuficiente evidencia para determinar el ACO más efectivo para el tratamiento de los trastornos menstruales y en general, no existe evidencia de que un anticonceptivo sea mejor que otro. Por lo tanto, en la elección se debe tener en cuenta la actividad androgénica de la progestina que contenga el ACO, así las progestinas que tengan mayor actividad androgénica como el norgestrel o levonorgestrel no se recomiendan ya que incrementan las manifestaciones cutáneas del hiperandrogenismo, debiendo usarse progestinas que tengan un manifiesto perfil antiandrogénico. Se recomiendan las progestinas no derivadas de la testosterona; como la drospironona que tendría un efecto beneficioso sobre la resistencia insulínica por ser un derivado de la espironolactona, y así también el dienogest y acetato de clormadinona que tienen una comprobada capacidad de reducir la actividad de la 5 alfa reductasa a nivel de la piel [45].

Es muy importante tener siempre presente que el uso de ACO no constituye una terapia curativa, y que el efecto se mantendrá mientras dure el tratamiento; de tal manera que al suspenderse, generalmente recidivarán tanto la anovulación como el hiperandrogenismo. Por esto es conveniente informar a la paciente sobre este aspecto para no crear falsas expectativas de curación.

- Antiandrógenos :

En las mujeres con SOP en quienes el hirsutismo tiene una marcada preocupación, el tratamiento está enfocado en la reducción de la producción de andrógenos, en la disminución de la fracción libre de testosterona y limitar la bioactividad androgénica en los folículos pilosos.

El principal enfoque terapéutico se centra en la inhibición de la producción esteroide ovárica y en su biodisponibilidad disminuida a través del aumento del nivel de la Globulina transportadora de hormonas sexuales con el uso de las píldoras anticonceptivas, las cuales usualmente se usan en combinación con un antiandrógeno para bloquear la acción androgénica en los folículos pilosos.

Los antiandrógenos pueden ser de tipo esteroidal, como el componente progestacional de un anticonceptivo como es el caso del acetato de ciproterona y la espironolactona; o no esteroidal, como la flutamida (un antagonista del receptor androgénico) y el finasteride (un inhibidor tipo 2 de la 5α reductasa) , que antagonizan con el receptor de andrógenos en el folículo piloso y la glándula sebácea. Los dos primeros son muy efectivos contra la hiperandrogenemia, en tanto la flutamida y el finasteride son efectivos como bloqueadores periféricos de la acción androgénica, pero no modifican el nivel de andrógenos.

El acetato de ciproterona (ACP) es una progestina sintética con propiedades progestacionales, antigonadotróficas y antiandrogénicas , cuyo efecto está determinado por la reducción de la secreción hipofisiaria de gonadotropinas, la disminución en la síntesis y secreción ovárica de andrógenos , la inhibición competitiva en la unión de la T y DHT a sus receptores y disminución de la actividad de la 5α reductasa [46]. En dosis de 2 mg, conjuntamente con etinil-estradiol 35 ug, ha demostrado su efectividad para el tratamiento del hirsutismo brindando adicionalmente acción anticonceptiva [47].

La espironolactona, es un agonista de la aldosterona, usado como diurético e hipotensor que tiene efecto antiandrogénico importante, actúa a nivel periférico inhibiendo la 5α reductasa e inhibiendo competitivamente los receptores para T y DHT; en dosis mas altas inhibe la actividad del citocromo P450c17 α [48]. Se recomienda iniciar con dosis de 25 a 50 mg/día hasta llegar a 100 mg dos veces al día, con este régimen se minimizan los efectos secundarios como aumento de la diuresis, irregularidad menstrual y congestión mamaria. Cuando se asocia a un AO brinda mejores resultados que cuando se usa sola, además de evitar las alteraciones menstruales [49].

La flutamida es un fármaco sintético que tiene propiedades antiandrogénicas pero sin actividad progestacional, glucocorticoide ni androgénica, actúa bloqueando selectivamente la unión de T y/o DHT a sus receptores. También se ha encontrado que inhibe la síntesis y secreción de andrógenos por las células tecales y en las suprarrenales [50]. Como tratamiento del hirsutismo, se recomienda la dosis de 125 mg/día, con la cual se observa una mejoría importante en la disminución del crecimiento del vello; en los casos de hirsutismo leve a moderado, el uso de dosis menores como 62.5 mg /d también ha demostrado buenos resultados. Dado que se han presentado casos de hepatotoxicidad con dosis superiores a 500 mg /d, se recomienda el uso con dosis menores de 250 mg /d, sin embargo se recomienda vigilar la función hepática aún con el uso en dosis bajas.

El Finasteride es un inhibidor selectivo de la 5 α reductasa tipo II, enzima que sintetiza la DHT que es el metabolito más potente de la T, llegando a disminuir sus niveles en más del 70% durante el tratamiento, sin que se altere el metabolismo de otros andrógenos como la testosterona[51]. Se usa en dosis de 5 mg/d, con lo cual según diferentes reportes se detiene el crecimiento del vello en mujeres con hirsutismo moderado a severo. También se le emplea junto con AO, observándose buenos resultados, siendo la mejoría evidente a los seis meses.

Otros progestágenos antiandrogénicos que son utilizados en combinación con un estrógeno, son el dienogest que tiene menor actividad antiandrogénica que el ACP y la drospirinona que es un derivado de la 17 α espironolactona que tiene además actividad mineralocorticoide; el ACP tiene una acción mayor en un 10% que la drospirinona.

Respecto a la efectividad y cuál medicamento utilizar, existen estudios comparativos de los medicamentos descritos que no muestran diferencias significativas [52], sin embargo se encuentran errores metodológicos como en la no homogenización de la evaluación de la respuesta a los tratamientos, que dificultan el análisis. En una revisión de Cochrane publicada en 2003 [48], se evaluó el uso de la espironolactona de 100mg reportando mejoría subjetiva del crecimiento del vello corporal. Posteriormente en el 2005 [53], se realiza otro estudio sobre el uso de ciproterona versus placebo, sin embargo no se encontró diferencias significativas frente al uso de la flutamida, finasteride y espironolactona.

Dado que los antiandrógenos sin excepción, pueden provocar feminización de un feto masculino, deben usarse en combinación con un anticonceptivo en aquellas pacientes que tienen actividad sexual; esta asociación potencia el efecto antiandrogénico.

- Tratamiento en pacientes con deseo de gestación:

La infertilidad es el motivo de consulta más frecuente en mujeres con SOP en edad reproductiva, su tratamiento es complejo, variado, controversial y no exento de complicaciones. Las controversias alrededor del mejor manejo en

estas pacientes motivo la realización de un segundo taller internacional, el cual fue promovido por ESHRE / ASRM y tuvo lugar en Thessaloniki – Grecia en el año 2007 [54].

Diversas alternativas de tratamiento han sido propuestas, que van desde cambios en el estilo de vida, tratamiento farmacológico (citrato de clomifeno, inhibidores de la aromatasasa, sensibilizantes a la insulina, gonadotrofinas, análogos de GnRH), hasta el uso del drilling ovárico por laparoscopia y técnicas de reproducción asistida.

- Pérdida de peso y Modificaciones en el estilo de vida :

El sobrepeso y la obesidad están fuertemente asociados con el SOP, y pueden estar presentes en mas del 50 % de los casos [55], tienen una relación negativa con la enfermedad ya que empeoran la IR, que a su vez estimula la producción de insulina, andrógenos ováricos y adrenales, la disminución de la Globulina transportadora de hormonas sexuales y el aumento de la T libre. Las mujeres obesas con SOP tienen mas probabilidad de sufrir anovulación que las mujeres delgadas con SOP [56], ya que el hiperandrogenismo intraovárico inhibe la maduración folicular.

La disminución de peso por medio del ejercicio y la dieta han probado ser efectivos en restaurar la ovulación en muchas de estas pacientes [57]. Así, en las pacientes obesas con SOP, la pérdida de peso del 5 al 10 % del peso corporal con frecuencia restaura los ciclos ovulatorios y puede inducir embarazos en estas pacientes [58]. Incluso se ha calculado que con la disminución del 10 % de peso corporal, la insulina basal disminuye hasta en un 20%, por lo que el establecimiento de ejercicios físicos y una dieta adecuada, para generar un balance energético negativo y mejorar la insulinoresistencia se considera actualmente como una medida importante y en algunos casos como la primera línea de tratamiento del SOP [59].

La pérdida de peso corporal induce mejoría de las manifestaciones clínicas y de los parámetros endocrinos en mujeres con SOP y obesidad, debido a la disminución de los niveles de andrógenos, se incrementa la SHBG y con frecuencia se restablecen las menstruaciones [60]. El factor clave que genera estos cambios favorables es la disminución de los niveles de insulina que está relacionado con una mejoría de la IR, influenciada por la disminución de peso. Sin embargo es importante resaltar que los cambios beneficiosos relacionados con la pérdida de peso se presentan de manera preferente en las mujeres con SOP y obesidad pero no se observan, o hay muy pocos reportes en las mujeres con SOP y peso normal [61]. La disminución de peso es considerada y recomendada como la primera línea de tratamiento para mujeres obesas con SOP que buscan embarazo; se han reportado embarazos espontáneos con pérdida de peso tan baja como 5% del peso corporal inicial [62].

- Citrato de Clomifeno (CC) :

El CC permanece como el tratamiento de primera elección para la inducción de ovulación en mujeres anovulatorias con SOP no obesas ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$) [11], su bajo costo, su fácil uso y sus escasos efectos colaterales contribuyen a esto.

Su mecanismo de acción no es totalmente conocido pero se conoce que actúa como un antagonista estrogénico. Se une a los receptores estrogénicos de los núcleos hipotalámicos arcuato y paraventricular, generando un mensaje de hipoestrogenismo que bloquea el mecanismo de retroalimentación negativa de los estrógenos sobre el hipotálamo provocando la liberación de la GnRH, la cual a su vez estimula a la hipófisis para la liberación de FSH y LH [63].

La dosis de inicio es de 50 mg /d por 5 días, iniciando entre el segundo al quinto día del ciclo sin que se modifiquen sus resultados [64]. La dosis máxima recomendada es de 150 mg /d, al no haber una clara evidencia de su eficacia a mayores dosis y ser 750 mg la dosis máxima recomendada por la FDA [65]. Se recomienda durante su uso realizar seguimiento ovulatorio sobre todo en los primeros ciclos para verificar ovulación o falta de respuesta y regular así la dosis en el siguiente ciclo. El monitoreo ecográfico permite también evaluar el desarrollo folicular, el crecimiento endometrial y a las no respondedoras [66]. No hay evidencia de que la administración de gonadotrofina coriónica humana (hCG) a mitad del ciclo aumente las chances de concepción [67].

Con la inducción con CC se consigue la ovulación en un elevado número de pacientes con SOP (75 – 90%), pero la obtención de un embarazo es bastante menor (30-40%) lo cual puede mejorar hasta 60% luego de 6 ciclos y cuando se eliminan otros factores de infertilidad [68]. El número de ciclos que se deben administrara es controversial, sin embargo según la literatura el 75% de los embarazos que se dan con el clomifeno, se presentan en los primeros tres ciclos [69]. Al tener un efecto antiestrogénico a nivel uterino, se ha encontrado la morfología endometrial de la fase lútea anormal en algunos estudios [70], [71], pero no en todos [72]. Adicionalmente, los datos sobre el efecto del clomifeno en el moco cervical son contradictorios. Si bien un estudio no encontró ningún efecto perjudicial [73], otro observó una disminución de la calidad y la cantidad de moco cervical en todas las dosis de clomifeno [74]. En un meta-análisis, un efecto perjudicial sólo se observó con dosis ≥ 100 mg / día [75], estos datos se deben tener en cuenta al momento de elegir este medicamento para inducir ovulación, para así tomar las medidas necesarias para asegurar un éxito terapéutico.

Respecto a la incidencia de abortos espontáneos y defectos de nacimiento parece ser similar a la de los embarazos espontáneos, y la tasa de embarazo ectópico probablemente no aumenta [76]. El riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica es inferior al 1 por ciento. El riesgo de gestaciones múltiples se incrementa según los estudios un 7% [77].

Posterior al uso de este medicamento, la segunda línea con gonadotrofinas o drilling ovárico laparoscópico debe ser considerado [78]. Otra alternativa es asociar al CC otros fármacos como metformina [79] o dexametona [80], pero hay clara evidencia que la adición a la terapia con CC para inducir ovulación no tiene mayor beneficio. Respecto a los corticoides no se ha evidenciado mejoría en las tasas de embarazo y su potencial riesgo de efectos secundarios por uso prolongado sobrepasa los beneficios [81]. La tasa de embarazo múltiple es $< 10\%$ mientras que el síndrome de hiperestimulación es bajo [82].

- Inhibidores de la aromatasa:

El uso de los inhibidores de la aromatasa para la inducción de la ovulación fue introducido en el año 2001, y en la actualidad constituyen un tratamiento de primera línea para la inducción de la ovulación en pacientes obesas ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) [11] y de segunda línea en el SOP, sobre todo en pacientes clomifeno resistentes [83].

La capacidad que tienen para inhibir a la aromatasa, enzima que cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos, condiciona una disminución de la producción estrogénica en los ovarios, lo que lleva a que el mecanismo de retroalimentación negativa que ejercen los estrógenos sobre el eje hipotálamo-hipofisiario no se produzca, lo cual incrementa la secreción de gonadotropinas que a su vez estimula el crecimiento y desarrollo folicular [84].

Por otro lado, el bloqueo de la aromatización condiciona un incremento en la concentración intraovárica de andrógenos, lo cual incrementa la sensibilidad folicular a la FSH, estimula la expresión de receptores para la FSH y la síntesis del Factor de Crecimiento semejante a la Insulina tipo 1 (IGF-1) que actúa sinérgicamente con la FSH promoviendo la foliculogénesis [85].

El esquema más usado, es la administración de 2.5 mg/día de Letrozol por 5 días a partir del tercer día del ciclo y cuando el folículo es $>$ de 18 mm se añade hCG (5000 UI) para disparar la ovulación, obteniéndose 75 % de ovulación y 25% de embarazos [86]. Si el ciclo es ovulatorio pero el embarazo no ha ocurrido, la misma dosis se debe usar en el siguiente ciclo. Si la ovulación no ocurre, la dosis debe ser aumentada a 5 mg / día, los días 3 a 7, con una dosis máxima de 7,5 mg / día. El Escalamiento de dosis secuencial de 2,5, 5,0 y 7,5 mg si la ovulación no se produce en dosis más bajas es ampliamente utilizado [77], [87]. Las dosis más altas (7,5 mg) parecen estar asociadas con un adelgazamiento del endometrio similar al observado con citrato de clomifeno [88].

Estudios realizados indican que en pacientes obesas se obtienen mejores tasas acumulativas de nacidos vivos con el uso de letrozole en comparación con el citrato de clomifeno [89]. En un ensayo de 750 mujeres con PCOS sometidas a inducción de ovulación con citrato de clomifeno o letrozol, la concepción por ciclo y las tasas de nacidos vivos con citrato de clomifeno fueron de 7,2 y 5,1 por ciento, respectivamente [77], sin embargo las tasas de nacidos vivos fueron más altas con letrozol, principalmente en mujeres obesas. Un metaanálisis de seis ensayos en mujeres anovulatorias con síndrome de ovario poliquístico [90] sugiere que el tratamiento con letrozol da lugar a mayores tasas de ovulación y nacidos vivos en comparación con la terapia con clomifeno, sin encontrar diferencias entre tasas de aborto.

Por el contrario, otros estudios no encuentran superioridad del letrozol frente al CC, tanto en la inducción de la ovulación y en la obtención del embarazo, aunque muestran mejores condiciones del endometrio, la monovulación y la seguridad con el letrozole [84], [91].

Si bien es cierto, la seguridad biológica del letrozol ha sido cuestionada, y la

FDA lo clasifica como un fármaco de categoría D y su uso como inductor de la ovulación no se encuentra aprobado, existe información reciente acerca de su seguridad como inductor de ovulación [92].

- Agentes Sensibilizantes a la Insulina :

El reconocimiento de una asociación entre el SOP y la hiperinsulinemia ha motivado el uso de agentes sensibilizantes a la insulina, estos incluyen a la metformina y a las tiazolidinedionas (poliglitzone y rosiglitazone).

La metformina es el agente mas extensamente estudiado usado en SOP, es una biguanida que actúa inhibiendo la producción hepática de glucosa e incrementando la absorción de glucosa periférica. En mujeres con SOP, parece bajar el nivel de insulina de ayuno pero al parecer no llega a producir cambios significativos en el IMC ni en la relación cintura – cadera [93]. Aunque en algunas mujeres la oligomenorrea mejora, muchas permanecen anovulatorias y con riesgo de menorragia e hiperplasia endometrial.

Con respecto al uso de la metformina en inducción de ovulación, dos estudios randomizados mostraron que la metformina no incrementa las tasas de nacidos vivos por encima de las obtenidas por el citrato de clomifeno solo, tanto en las mujeres obesas como en las mujeres con peso normal [79], [94], el citrato de clomifeno demostró tasas de ovulación, concepción, embarazo y recién nacido mas altas comparadas con metformina; de igual manera, la combinación de ambos no mostró beneficios significativos, salvo tal vez en las mujeres con IMC $> 35 \text{ Kg/ m}^2$ o en aquellas resistentes al citrato de clomifeno [95]. En el 2003 y 2004, se publicaron dos metaanálisis [93], [96], que confirmaron su eficiencia en las pacientes resistentes al clomifeno, con un OR para inducción de ovulación de 3.88 (CI:2.25-6.69) comparando con el placebo, y un OR de 4.41 (CI:2.37-8.22) comparando el clomifeno mas metformina con el clomifeno solo. Adicionalmente mostró un OR de 4.4 (CI:1.96-9.85) en las tasas de embarazo, lo que sugiere un incremento de las mismas en el uso de clomifeno-metformina, comparado con el uso del clomifeno solo.

Posterior al 2006, se publican estudios prospectivos aleatorizados, que comparan la unión clomifeno-metformina vs clomifeno-placebo sin encontrar diferencias estadísticamente significativas respecto a las tasas de ovulación, tasas de embarazo, o de aborto espontáneo [94].

Por otro lado, la adición de metformina no disminuye la incidencia de abortos, siendo por el contrario mas alta. Así, los sensibilizantes a la insulina no deben ser usados como tratamiento de primera línea para la inducción de ovulación en mujeres con SOP. Aunque hay estudios que sugieren que la metformina es segura en el embarazo, se recomienda discontinuar su uso cuando el embarazo es confirmado.

- Gonadotrofinas :

La inducción de ovulación con gonadotrofinas se usa cuando las pacientes con

SOP presentan falla para ovular o concebir luego del tratamiento con citrato de clomifeno. Su uso se inició en la década del 60 a partir de la orina de mujeres postmenopáusicas, pero con la aparición hace un poco más de una década de la forma recombinante, este paso a ser la principal forma de uso, en preparaciones de 75 UI tanto de FSH como de LH.

El uso de gonadotrofinas se basa en el concepto fisiológico del “umbral de FSH”, que es el nivel de FSH necesario para el inicio y mantenimiento del desarrollo folicular, una dosis por encima de este umbral por un tiempo determinado puede generar el crecimiento de un número limitado de folículos, es importante tener en cuenta este concepto en la inducción de ovulación en las pacientes con SOP porque ellas tienen mayor riesgo de desarrollo folicular múltiple [97].

El esquema tradicional inicial para anovulación utilizó dosis de 150 UI /d, en las pacientes con SOP este esquema convencional produjo una alta tasa de desarrollo folicular múltiple y mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica [98]. La prevención de esto ha llevado al desarrollo de protocolos de bajas dosis con FSH (37.5 - 75 UI/día), los cuales han desplazado al protocolo original convencional [99].

Actualmente, hay dos esquemas de baja dosis utilizados : el **régimen step-up**, la cual se inicia con una dosis baja (37.5 UI/d) entre el 3-5 día del ciclo, esta dosis se mantiene hasta que se observa el desarrollo folicular, si en 7-14 días no hay respuesta se va incrementando la dosis escalonadamente en 25 UI cada 7 días hasta que un folículo sea seleccionado [100]; el **régimen step-down** de dosis descendente, el cual se inicia entre el 2-3 día con una dosis inicial de 150 UI de FSH, la cual se va disminuyendo en 37.5 UI cada dos a tres días hasta que se observa el crecimiento folicular [101], luego de esto se mantiene la dosis hasta que un folículo alcance los 18 mm de diámetro en que se coloca 5000 UI de gonadotrofina coriónica humana para la maduración final del ovocito.

El uso de gonadotrofinas es costoso y requiere frecuentemente del monitoreo concomitante de estradiol sérico y seguimiento ecográfico para evitar el riesgo de crecimiento folicular excesivo; por esto no es infrecuente que en mujeres con SOP la estimulación ovárica sea cancelada para minimizar la ocurrencia de síndrome de hiperestimulación ovárica o embarazo múltiple.

- **Drilling ovárico laparoscópico :**

La resección en cuña de los ovarios por laparotomía fue uno de los primeros tratamientos para la anovulación de las mujeres con SOP. La razón de su uso se basaba en el hecho de que al reducir la teca, esto disminuía la producción de andrógenos y se inducía la ovulación. Debido a la morbilidad asociada al procedimiento (formación de adherencias e incluso falla ovárica) su uso fue abandonado cuando el CC apareció para la inducción de ovulación en pacientes con SOP [102]. Con el paso de los años y el advenimiento de la cirugía de acceso mínimo, el manejo quirúrgico para la inducción de la ovulación ha devenido en la realización de un procedimiento menos destructivo para el ovario y con menos riesgo de adherencias, en el cual se realizan

múltiples punciones en el ovario por laparoscopia , conocido como “drilling ovárico” [103].

La principal indicación para el drilling ovárico es la resistencia al CC en pacientes con SOP. Además puede ser útil en mujeres anovulatorias con SOP que requieran una evaluación laparoscópica de la pelvis o en aquellas mujeres que viven en zonas alejadas y no es posible realizar el seguimiento ovulatorio necesario en el tratamiento con gonadotropinas.

El drilling ovárico laparoscópico puede ser realizado con cauterio monopolar o laser; se realizan de 6 -10 perforaciones perpendiculares al ovario, de 3 - 4 mm de diámetro y 4 - 5 mm de profundidad, con electrodo monopolar de punta cónica de 1.5 - 2 mm de diámetro y con corriente de coagulación de 30 watts x 4 seg.

Una revisión de Cochrane 2007 [104] evaluó la respuesta al drilling en pacientes con SOP resistentes al CC encontrando que aproximadamente el 80% llegó a ovular. No hubo diferencias en cuanto a las tasas de aborto, embarazo evolutivo o nacido vivo entre las pacientes con drilling y las pacientes tratadas con gonadotropinas. Asimismo, hubieron mucho menos embarazos múltiples con el drilling que con el tratamiento con gonadotropinas.

Las complicaciones inmediatas son raras y en cuanto a la probabilidad de falla ovárica prematura que es una preocupación con el drilling, sobre todo cuando se realizan muchas punciones, los seguimientos por largo tiempo han mostrado resultados tranquilizadores [105], [106]. En aproximadamente 50% de las pacientes en que se realiza drilling, necesitarán tratamiento adyuvantes. En estos casos, la adición de CC puede ser considerada a las doce semanas y la adición de gonadotropinas a los seis meses [107]. El drilling, actuaría sensibilizando a los ovarios a la acción de estos fármacos.

La principal ventaja del drilling ovárico sobre las gonadotropinas está en la baja tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple, además de su menor costo, no requiere de seguimiento ovulatorio y de la posibilidad de que con un solo procedimiento se puedan lograr múltiples ciclos ovulatorios aumentando la probabilidad de embarazos espontáneos. Por lo cual ha llegado a ser considerado como tratamiento de segunda línea por encima de las gonadotropinas para las pacientes con SOP resistentes al CC.

- Fertilización in Vitro (FIV) :

La FIV es considerada como la última opción de tratamiento en pacientes con SOP, y debe ser tomada en cuenta en pacientes quienes no han conseguido obtener un embarazo con las gonadotropinas o luego del “drilling ovárico” o en aquellas que tienen alguna otra indicación para fertilización asistida de alta complejidad.

Este procedimiento requiere de la utilización de gonadotropinas con la finalidad de obtener desarrollo folicular múltiple que permita la transferencia de embriones de buena calidad. La FIV no está exenta de riesgos, como la hiperestimulación ovárica ya que las pacientes con SOP son consideradas

“altas respondedoras” y el embarazo múltiple, sin embargo este es menos frecuente con la FIV que con la estimulación ovárica con gonadotrofinas para inseminación intrauterina ya que en los casos de FIV se puede controlar el número de embriones a transferir.

Para disminuir el riesgo de hiperestimulación ovárica se usan esquemas de inducción de ovulación con antagonistas de GnRH [108], así como agonistas de GnRH para gatillar la maduración final de los ovocitos. Otra alternativa que en los últimos años ha sido considerada para disminuir el riesgo en pacientes hiperrespondedoras es la técnica de “ Maduración in vitro de ovocitos” [109] en la cual se capturan los ovocitos inmaduros sin estímulo previo o con un mínimo estímulo para completar su maduración in vitro y posterior fecundación para luego transferirse los embriones, las pacientes con SOP constituyen la principal indicación para esta técnica.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] L. M. Stein I, "Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries," *Am J Obs. Gynecol*, vol. 29, pp. 181–91, 1935.
- [2] W. K. March WA, Moore VM, "The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria.," *Hum Reprod*, vol. 25, p. 544, 2010.
- [3] A. R. Shaw LJ, Bairey Merz CN, "Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored W," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 93, p. 1276., 2008.
- [4] D. D. Hart R, "The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage.," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 100, p. 911., 2015.
- [5] W. J. Polson DW, Adams J, "Polycystic ovaries: a common finding in normal woman.," *Lancet*, vol. 1, pp. 870–872, 1988.
- [6] M. G. (eds.). Zawadski JK, Dunaif A. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, "Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Polycystic ovary syndrome.," *Bost. Blackwell Sci. Publ.*, pp. 377–384, 1992.
- [7] ESHRE/ASRM, "ESHRE/ASRM Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome.," *Fertil Steril*, vol. 81, pp. 19–25, 2004.
- [8] ESHRE/ASRM, "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*, vol. 19, pp. 41–47, 2004.
- [9] D. D. y cols. Azziz R, Carmina E, "Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline.," *J Clin Endoc Metab*, vol. 91, p. 4237-4245-, 2006.
- [10] "No Title7. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, December 3-5, 2012. Executive summary. Available at : <https://prevention.nih.gov/docs/programs/pcos/FinalReport.pdf>. Accessed March 1," 2016. .
- [11] E. D. Legro RS, Arslanian SA, "Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline.," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 98, p. 4565., 2013.

- [12] G. J. Ferriman D, "Clinical assessment of body hair growth in women.," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 21, pp. 1440–1447, 1961.
- [13] G. A. Pasquali R, "Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age.," *Ann N Y Acad Sci*, vol. 1092, pp. 158–174, 2006.
- [14] V. AG., *Resistencia a la insulina y obesidad. En: Rubio GA, Ed. Resistencia a la insulina. 2004.*
- [15] S. J. W. Slayden SM, Moran C, "Hyperandrogenemia in patients presenting with acne.," *Fertil. Steril.*, vol. 75, no. 5, pp. 889–892, 2001.
- [16] R. H. Rosner W, Auchus RJ, Azzis R, Sluss PM, "Position statement: utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society Position statement.," *J Clin. EndocrinolMetab*, vol. 92, no. 2, pp. 405–13, 2007.
- [17] K. J. Vermeulen A, Verdonck L, "A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum.," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 84, pp. 3666–3672, 1999.
- [18] O'Connor S., "The measurement of sex steroid binding globulin by differential ammonium sulphate precipitation.," *J Steroid Biochem.*, vol. 4, pp. 331–339, 1973.
- [19] S. D. Miller D, Rosner W, Lee H, Hier J, Sesmillo G, "Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods.," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 89, no. 2, pp. 525–533, 2004.
- [20] T. P. Fox R, Corrigan E, "The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoea: predictive power of endocrine tests.," *Clin Endocrinol*, vol. 34, pp. 127–131, 1991.
- [21] W. P. Carter GD, Holland SM, Alagband-Zadeh J, Rayman G, Dorrington-Ward P, "Investigation of hirsutism: testosterone is not enough.," *Ann Clin Biochem*, vol. 20, pp. 262–263, 1983.
- [22] R. T. Geithövel F, "The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS) an extended critical analysis.," *Reprod Biomed Online*, vol. 14, no. 4, pp. 522–35, 2007.
- [23] C. E. Dewailly D, Lujan ME, "Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society.," *Hum Reprod Updat.*, vol. 20, pp. 334–352, 2014.
- [24] J. H. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DB, Pric J, "Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasin hormone.," *Lancet*.

- [25] G. G., "Incorporating endovaginal ultrasonography into the overall gynecologic examination.," *Am J Obs. Gynecol*, vol. 160, pp. 625–32, 1990.
- [26] D. D. Balen AH, Laven JSE, Tan S-L, "Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions.," *Hum Reprod Updat.*, vol. 9, no. 6, pp. 505–14, 2003.
- [27] E. Apter D. Puberal development in PCOS. En: Azzis R, Nestler JE, Dewaylly D, "Androgen excess disorders in women. Philadelphia: Lippincot-," *Raven Pub 1*, pp. 327–38, 1997.
- [28] V. V Gambierini A, Pelusi C, "Obesity and the polycystic ovary síndrome.," *Int J Obes Relat Metab Disord*, vol. 26, pp. 883–96, 2002.
- [29] P. S. Carmina E, Orio F, "Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome.," *Eur J Endocrinol*, vol. 152, pp. 389–94, 2005.
- [30] G. M. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azzis R, Legro RS, "PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary síndrome.," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 91, no. 1, pp. 48–53, 2006.
- [31] L. N. and M. G. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo Perin P, "Insulin resistance and hypersecretion in obesity.," *J Clin Invest* 1997, vol. 30, pp. 1166–1173, 1997.
- [32] D. A. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, "Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome.," *Diabetes*, vol. 38, pp. 1165–1174, 1989.
- [33] K. R. Legro RS, Castracane VD, "Detecting insulin resistance in polycystic ovary síndrome: purposes and pitfalls.," *Obs. Gynecol Surv*, vol. 59, pp. 141–54, 2004.
- [34] E. DA., "Polycystic ovary syndrome.," *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 1223–36, 2005.
- [35] A. R. Defronzo RA, Tobin JD, "Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance.," *Am J Physiol*, vol. 237, pp. E214-23, 1979.
- [36] N. B. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, "Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.," *Diabetology*, vol. 28, pp. 412–9, 1985.
- [37] P. E. Fulghesu AM, Angionis S, "Failure of the homeostatic model assessment calculation score for detecting metabolic deterioration in young patients with polycystic ovary síndrome.," *Fertil Steril*, vol. 86, no. 2, pp. 396–404, 2006.

- [38] N. J. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, "Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome.," *J Clin. Endocrinol Metab*, vol. 90, pp. 1929–35, 2005.
- [39] "Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment Panel III) final report.," *Circulation* 2002, vol. 106, no. 25, pp. 3143–51, 2002.
- [40] P. J. Hamilton-Farley D, "Polycystic Ovary Syndrome, En Asch R, StuudJWW. Eds. Annual Progress in Reproduction Medicine.," *Parthenon Publ. Group, New York*, pp. 71–81, 1993.
- [41] C. D. Vrbikoba J, "Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome.," *Hum Reprod Updat.*, vol. 11, no. 3, pp. 277–91, 2005.
- [42] B. E. Soares JM Jr, "The use of combined oral contraceptives in the polycystic ovary syndrome.," *Rev Bras Ginecol Obs.*, vol. 32, no. 11, pp. 523–4, 2010.
- [43] B. S. Korytkowski MT, Mogan M, Horwitz MJ, "Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 80, pp. 3327–34, 1995.
- [44] S. P. Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson NP, "Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review.," *Hum Reprod* 2007, vol. 22, pp. 1200–1209, 2007.
- [45] R. T. Raudrant D, "Progestogens with antiandrogenic properties.," *Drugs*, vol. 63, pp. 463–492, 2003.
- [46] M. L. Hammerstein J, Mickies J, Leo-Rosberg I, "Use of cyproterone acetate (CPA) in the treatment of acne, hirsutism and virilism.," *J Steroid Biochem*, vol. 6, pp. 827–36, 1975.
- [47] M. T. Kokaly W, "Relapse of hirsutism following long-term successful treatment with oestrogen-progestogen combination," *Clin Endocrinol*, vol. 52, pp. 379–82, 2000.
- [48] T. R. Fahrquar C, Lee O, "Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne.," *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 4, p. CD000194, 2003.
- [49] A.-B. D. Wild RA, Demers LM, "Hirsutism metabolic effects of two commonly used contraceptive and spironolactone.," *Contraception*, vol. 44, pp. 113–24, 1991.
- [50] D. D. De leo V, Lanzetta D, "Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome.," *J Clin. Endocrinol Metab*, vol. 49, pp. 85–89, 1998.

- [51] C. A. Ciotta L, Cianci A, "Clinical and endocrine effects of finasteride, a 5 alpha reductase inhibitor, in women with idiopathic hirsutism.," *Fertil Steril*, vol. 64, pp. 299–306, 1995.
- [52] C. F. Venturoli S, Marescalchi O, "A prospective randomized trial comparing low dose flutamide, finasteride, ketoconazole, and cyproterone acetate-estrogen regimens in the treatment of hirsutism.," *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 84, pp. 1304–1310, 1999.
- [53] L. R. P. Van der Spuy ZM, "Ciproterone acetate for hirsutism.," *Cochrane database Syst. Rev.*, vol. 1CD001125, 2005.
- [54] ESHRE/ASRM, "Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome.," *Hum Reprod*, vol. 23, no. 3, pp. 462–77, 2008.
- [55] "Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome.," *BJOG*, vol. 113, p. 1148–59., 2006.
- [56] O. A. Al-Azemi M, Omu FE, "The effect of obesity on the outcome of infertility management in women with polycystic ovary syndrome.," *Arch Gynecol Obs.*, vol. 270, pp. 205–10, 2004.
- [57] D. V Tolino A, Gambardella V, Caccavale C, D'Ettore A, Giannotti F, "Evaluation of ovarian functionality after a dietary treatment in obese women with polycystic ovary syndrome.," *Eur J Obs. Gynecol Reprod Biol*, vol. 119, pp. 87–93, 2005.
- [58] N. R. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, "Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment.," *Hum Reprod*, vol. 13, pp. 1502–5, 1998.
- [59] B. F. Lefevbre P, Bringer J, Renard D, "Influences of weigth, body fat patterning and nutrition on the management of PCOS.," *Hum Reprod*, vol. 12, no. 1, pp. 72–81, 1997.
- [60] W. S. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, "Endocrine consequences of weight loss in obese, hiperandrogenic, anovulatory women.," *Fétil Steril*, vol. 61, pp. 598–604, 1994.
- [61] P. R. Gambinieri A, Vicennati V, Pelusi C, "Weight loss and insuline-sensitizers in the treatment of polycystic ovary síndrome. En: Genazanni AR, Petraglia F, Artini PG, Eds.," *Adv. Gynecol. Endocrinol. Parthenon Publ. Group, London*, pp. 45–55, 2002.
- [62] F. S. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, "Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome.," *Clin Endocrinol*, vol. 36, pp. 105–111, 1992.

- [63] M. IE., "Ovulation induction: a mini review.," *Hum Reprod*, vol. 20, no. 10, pp. 2688–97, 2005.
- [64] W. C. Wu CH, "The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy.," *Fertil anf Steril*, vol. 52, pp. 564–68, 1989.
- [65] P. R. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, "Risk factors for high-order multiple pregnancy and multiple birth after controlled ovarian hyperstimulation: results of 4,062 intrauterine insemination cycles.," *Fertil Steril*, vol. 83, pp. 671–683, 2005.
- [66] P. C. Shoham Z, Borenstein R, Lunenffield B, "Hormonal profiles following clomiphene citrate teraphy in conception and nonconception cycles.," *Clin Endocrinol*, vol. 33, pp. 271–78, 1990.
- [67] D. P. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, "Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis.," *Fertil Steril*, vol. 87, p. 607–612., 2007.
- [68] M. S. Messinis IE, "Current and future status of ovulation induction in polycystic ovary syndrome.," *Hum Reprod Updat.*, vol. 3, pp. 235–53, 1997.
- [69] B. E. Gysler M, March CM, Mishell Jr DR, "A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test.," *Fertil Steril.*, vol. 37, pp. 161–167, 1982.
- [70] J. E. Bonhoff AJ, Naether OG, "Effects of clomiphene citrate stimulation on endometrial structure in infertile women.," *Hum Reprod*, vol. 11, p. 844., 1996.
- [71] T. S. Sereepapong W, Suwajanakorn S, "Effects of clomiphene citrate on the endometrium of regularly cycling women.," *Fertil Steril*, vol. 73, p. 287., 2000.
- [72] M. C. Li TC, Warren MA, "A prospective, randomised, cross-over study comparing the effects of clomiphene citrate and cyclofenil on endometrial morphology in the luteal phase of normal, fertile women.," *Br J Obs. Gynaecol*, vol. 99, p. 1008., 1992.
- [73] T. S. Thompson LA, Barratt CL, "The effects of clomiphene citrate and cyclofenil on cervical mucus volume and receptivity over the periovulatory period.," *Fertil Steril*, vol. 59, p. 125., 1993.
- [74] B. R. Gelety TJ, "The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles.," *Fertil Steril*, vol. 60, p. 471., 1993.
- [75] Roumen FJ., "Decreased quality of cervix mucus under the influence of clomiphene: a meta-analysis].," *Ned Tijdschr Geneesk*, vol. 141, p. 2401., 1997.

- [76] O. T. Dickey RP, Matis R, "The occurrence of ectopic pregnancy with and without clomiphene citrate use in assisted and nonassisted reproductive technology.," *J Vitro. Fert Embryo Transf*, vol. 6, p. 294., 1989.
- [77] D. M. Legro RS, Brzyski RG, "Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome.," *N Engl J Med*, vol. 371, p. 119., 2014.
- [78] F. B. Eijkemans MJ, Polinder S, Mulders AG, Laven JS, Habbema JD, "Individualized cost-effective conventional ovulation induction treatment in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO group 2).," *Hum Reprod*, vol. 20, pp. 2830 – 2837, 2005.
- [79] C. N. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, "Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome.," *N Engl J Med*, vol. 356, p. 551–566., 2007.
- [80] R. D. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, "A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate.," *Fertil Steril*, vol. 41, pp. 844–848, 1984.
- [81] I. V. Homburg R, "Ovulation induction in perspective.," *Hum Rep Upd*, vol. 8, pp. 449–462, 2002.
- [82] F. B. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, "High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2).," *Hum Reprod*, vol. 18, p. 2357–2362., 2003.
- [83] C. R. Mitwally MFM, "Use of aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate.," *Fertil Steril*, p. 305–9., 3567.
- [84] G. S. Bayar U, Basaran M, Kiran S, Coskun A, "Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial.," *Fertil Steril*, vol. 86, p. 1447–51., 2006.
- [85] B. C. Vendola K, Zhou J, Wang J, Famuyiwa OA, Bievre M, "Androgens promote oocyte insuline-like growth factor 1 expresion and initiation of follicle development in the primate ovary.," *Biol Reprod*, vol. 612, pp. 353–57, 1999.
- [86] C. R. Mitwally MFM, "Aromatase Inhibition: a novel method of ovulation induction in women with polycystic ovarian síndrome.," *Reprod Technol*, vol. 10, p. 244–47., 2000.
- [87] B. W. Al-Fadhli R, Sylvestre C, "A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole.," *Fertil Steril*, vol. 85, p. 161., 2006.
- [88] T. T. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, "A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation.," *Fertil Steril*, vol. 82, p. 1561., 2004.

- [89] S. S. Vause TD, Cheung AP, "Ovulation induction in polycystic ovary syndrome.," *J Obs. Gynaecol Can*, vol. 32, p. 495., 2010.
- [90] F. C. Franik S, Kremer JA, Nelen WL, "Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome.," *Cochrane Database Syst Rev*, p. CD010287., 2014.
- [91] A. M. Badawy A, AbdelAal I, "Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian síndrome: a prospective randomized trial.," *Fertil Steril*, vol. 92, no. 3849–52, 2009.
- [92] C. R. Tulandy T, Martin J, Al- Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, Librach C, Grennblatt T, "Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate.," *Fertil Steril*, vol. 85, no. 6, pp. 1761–5, 2006.
- [93] N. R. Lord JM, Flight IH, "Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome.," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. CD003053., 2003.
- [94] V. van der F. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, "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*, vol. 332, p. 1485., 2006.
- [95] N. S. Siebert TI, Kruger TF, Steyn DW, "Is the addition of metformin efficacious in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome? A structured literature review.," *Fertil Steril*, vol. 86, pp. 1432–7, 2006.
- [96] R. Z. Kashyap S, Wells GA, "Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome.," *Hum Reprod*, vol. 19, pp. 2474–2483, 2004.
- [97] B. DT., "A model for follicular selection and ovulation: lessons from superovulation.," *J Steroid Biochem*, vol. 27, p. 15–23., 1987.
- [98] G. C. Wang CF, "The use of human gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease.," *Fertil Steril*, vol. 33, p. 479 – 486., 1980.
- [99] V. J. Balasch J, Fabregues F, Creus M, Casamitjana R, Puerto B, "Recombinant human follicle-stimulating hormone for ovulation induction in polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized trial of two starting doses in a chronic low-dose step-up protocol.," *J Assist Reprod Genet*, vol. 17, pp. 561–565, 2000.
- [100] F. S. Polson DW, Mason HD, Saldanha MB, "Ovulation of a single dominant follicle during treatment with low-dose pulsatile follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome.," *Clin Endocrinol*, vol. 26, p. 205–212., 1987.

- [101] U. M. Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Avril C, Bulwa S, Herve F, "Sequential step-up and step-down dose regimen: an alternative method for ovulation induction with follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome.," *Hum Reprod*, vol. 11, p. 2581–2584., 1996.
- [102] V. C. Buttram VC Jr, "Post-ovarian wedge resection adhesive disease.," *Fertil Steril*, vol. 26, p. 874–6., 1975.
- [103] G. H., "Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope.," *Fertil Steril*, vol. 41, p. 20–25., 1984.
- [104] V. P. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, "Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome.," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 3, p. CD001122., 2007.
- [105] V. van der F. Kaaijk EM, Hamerlynck JV, Beek JF, "Clinical outcome after unilateral oophorectomy in patients with polycystic ovary syndrome.," *Hum Reprod*, vol. 14, p. 889–892., 1999.
- [106] C. I. Amer SA, Banu Z, Li TC, "Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling: endocrine and ultrasonographic outcomes.," *Hum Reprod*, vol. 17, p. 2851–2857.
- [107] V. van der F. Bayram N, van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, "Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial.," *BMJ*, vol. 328, p. 1, 2004.
- [108] B. P. Tarlatzis BC, Fauser BC, Kolibianakis EM, Diedrich K, Rombauts L, "GnRH antagonists in ovarian stimulation for IVF.," *Hum Reprod Updat.*, vol. 12, no. 4333–40, 2006.
- [109] J. Mwn. D., "In vitro maturation of human oocytes for assisted reproduction.," *Fertil Steril*, vol. 86, no. 5, pp. 1277–91, 2006.