



Consenso sobre síndrome de ovario poliquístico

COORDINADOR:
MANUEL NÖLTING (SAEGRE)

SECRETARIAS:
LILIANA GALLUZZO (SAEGRE)
MARÍA BELÉN PÉREZ LANA (SAEGRE)

EXPERTOS:
MIGUEL CORREA (SOGMDP)
CARLOS LÓPEZ (CÓRDOBA)
HÉCTOR MIECHI (ROSARIO)
ROBERTO TOZZINI (ROSARIO)
CARINA UGARTECHE (MENDOZA)

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) fue inicialmente descrito por Stein y Leventhal en 1935¹. Se lo considera un síndrome, es decir, un conjunto de signos y síntomas en los que un solo test no realiza el diagnóstico, por lo que es necesaria una definición clara y basada en la evidencia debido a las implicancias clínicas que posee esta patología.

DEFINICIÓN

El SOP es un trastorno endocrino-metabólico, heterogéneo en su presentación clínica, de probable origen genético, influenciado por factores ambientales como la nutrición y la actividad física. El SOP es el trastorno endocrino más frecuente de la mujer en edad reproductiva con una prevalencia del 6,5 al 8%².

DIAGNÓSTICO

Hasta el momento existen varias definiciones sobre el diagnóstico del SOP.

- La primera proviene de la publicación de una conferencia de expertos del Instituto Nacional de la Salud de los EE. UU. (**Criterios del NIH, 1990**)³ y propone dos criterios, previa exclusión de otras patologías tales como: hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea.
 1. Hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia.
 2. Anovulación.
- La segunda definición proviene de otra conferencia de expertos organizada por ESHRE/ASRM en Rotterdam (**Criterios de Rotterdam, 2003**)^{4,5}. Este consenso determinó que el diagnóstico debe realizarse por la presencia de dos de los tres siguientes criterios, luego de la exclusión de otras enfermedades relacionadas, tales

como: hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea.

1. Oligo o anovulación.
 2. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo.
 3. Ovarios poliquísticos por ecografía.
- La inclusión de ovarios poliquísticos por ecografía como criterio diagnóstico originó un importante debate, por lo que surge la reunión de expertos de la **Sociedad de Exceso de Andrógenos** (SAE y PCO)⁶, y se realizó una revisión sistemática de trabajos de investigación sobre los aspectos epidemiológicos y fenotípicos del síndrome, con el fin de guiar el diagnóstico clínico y las futuras investigaciones sobre SOP. Así, se publicó la última definición de SOP que determina que los criterios son los siguientes:
 - Hiperandrogenismo: hirsutismo y/o hiperandrogenemia.
 - Oligo-anovulación.
 - Ovarios poliquísticos por ecografía.

Considerando siempre la exclusión de otros desórdenes de andrógenos o enfermedades relacionadas, tales como: hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea.

AES concluye que el SOP es un desorden de exceso de andrógenos en la mujer y que el diagnóstico no puede ser establecido sin la evidencia clínica y/o bioquímica de Hiperandrogenismo⁶.

DEFINICIONES DE LOS CRITERIOS

- HIPERANDROGENISMO (signos clínicos)
 1. **Hirsutismo:** es el crecimiento de pelo terminal en zona andrógeno-dependientes, donde habitualmente la mujer no posee.

Para su diagnóstico se utiliza el *score* de Ferriman-Gallwey^{7,8}. Este *score* divide la superficie corporal en 9 regiones y a cada una de ellas le asigna un puntaje de 1 a 4 en función de la severidad del crecimiento de pelo. Valores mayores a 6-8 son considerados positivos para determinar presencia de hirsutismo.

2. Acné: es evaluado en forma independiente en cara y espalda usando la clasificación de leve, moderado y severo, según la cantidad de lesiones y tipo de ellas.

- Leve: microcomedones ≤ 2 mm, o menos de 20 comedones de más de 2 mm.
- Moderado: más de 20 comedones ≥ 2 mm con menos de 20 pústulas.
- Severo: más de 20 comedones ≥ 2 mm con más de 20 pústulas.
- Quístico: lesiones inflamatorias ≥ 5 mm en número variable.

- HIPERANDROGENEMIA (signos bioquímicos)
 - De los dosajes disponibles de andrógenos, según consta en las revisiones sistemáticas, se concluye que los dos mejores predictores para el diagnóstico de hiperandrogenemia son el cálculo del índice de andrógenos libres y el dosaje de testosterona libre.
 1. **Índice de andrógenos libres (FAI):** se calcula mediante la fórmula: $(\text{testosterona total} \times 3,47 / \text{SHBG}) \times 100$. La SHBG es la globulina fijadora de hormonas sexuales. El valor de testosterona total se expresa en ng/ml, mientras que el de SHBG en nmol/l, por lo que para convertir el valor de testosterona a la expresión en nmol/l debe multiplicarse su valor por la constante 3,47. Se utiliza como valor de corte un resultado $\geq 4,5$, y los resultados mayores son indicadores de hiperandrogenemia.
 2. **Testosterona libre:** los resultados no son fidedignos en la actualidad, debido a las dificultades surgidas de los kits comerciales.

Dichas determinaciones son las utilizadas para el diagnóstico⁹. Su elección dependerá de la disponibilidad en cada centro.

ECOGRAFÍA GINECOLÓGICA

Se establece que al menos uno de los dos ovarios debe tener un volumen ovárico mayor a 10 cm³ y/o presentar 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro^{4,6}.

Los dosajes hormonales de laboratorio y la ecografía ginecológica deberán realizarse en fase folicular temprana.

PATOLOGÍAS ASOCIADAS A SOP

Un importante número de pacientes con SOP presentan frecuentemente insulinoresistencia (IR), obesidad y síndrome metabólico (SM), que son entidades asociadas a SOP. Su presencia no debe considerarse para el diagnóstico del síndrome^{5,6}.

Definiciones de las patologías asociadas:

Insulinoresistencia (IR)

Es definida como la disminución de la utilización de la glucosa mediada por la insulina. En la población general tiene una prevalencia del 10-25%¹⁰. En mujeres con SOP se presenta en más del 50% de los casos; tanto en mujeres obesas como no obesas¹¹.

No hay test clínicos validados para detectar IR en la población general. El *gold standard* para el diagnóstico es el clamp euglicémico,

no utilizado en la práctica diaria, debido a lo costoso y dificultoso de su realización.

Una determinación de fácil aplicación es el cálculo del índice HOMA, cuya fórmula es: (glucemia x insulinemia) / 405. Se usa como valor de corte un resultado ≥ 2 , y los valores superiores a éste son indicadores de insulinoresistencia.

Es de destacar que el índice Homa correlaciona bien con test dinámicos de valoración de insulina.

Obesidad

Se considera un índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 kg/m² como marcador de sobrepeso y un IMC ≥ 30 kg/m² como marcador de obesidad. El IMC se calcula mediante la fórmula: peso (Kg) / talla² (m²).

Síndrome Metabólico (SM)

Se caracteriza por la presencia de insulinoresistencia e hiperinsulinismo compensador asociados a trastornos del metabolismo hidrocarbonado, cifras elevadas de presión arterial, alteraciones lipídicas y obesidad, con un incremento de la morbimortalidad de origen aterosclerótico.

Existen diversas clasificaciones del síndrome metabólico, las más importantes se describen en la Tabla I.

Frecuentemente se utiliza para el diagnóstico la clasificación del ATP III. Si bien no hay mucha concordancia entre las clasificaciones de las distintas Sociedades, cualquiera de ellas sería suficiente para el diagnóstico de síndrome.

Tabla I. Clasificaciones SM			
Clasificación	NCEP ATP III (1)	OMS (2)	IDF (3)
Criterios presentes	3 o más	IR/ITOG/DBT * + 2 o más	Obesidad central* + 2 o más
Obesidad	Cintura >88 cm	IMC >30 o Índice cintura cadera >0,85	Cintura >80 cm*
Triglicéridos (mg/dl)	≥ 150	≥ 150	≥ 150
HDL col	<50	<39	<40
TA	$\geq 130/85$	$\geq 160/90$	$\geq 130/85$
Glucemia en ayunas	≥ 100	IR/ITOG/DBT	≥ 100 o DBT previa
Otros		Microalbuminuria	

TA: tensión arterial; ITOG: índice de tolerancia oral a la glucosa; DBT: diabetes
*Siempre deben estar presentes

(1) National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III
(2) Organización Mundial de la Salud
(3) Federación Internacional de Diabetes

TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico variará según la paciente tenga o no deseo de embarazo

TRATAMIENTO DEL SOP EN PACIENTES SIN DESEOS DE FERTILIDAD

Cuando la paciente no presenta deseo reproductivo a corto o mediano plazo los objetivos fundamentales del tratamiento son la restauración de los ciclos menstruales y la corrección de los efectos hiperandrogénicos sobre la piel y el folículo pilosebáceo. En este punto, los tratamientos irán dirigidos a dos niveles: general y local.

Tratamientos sistémico-farmacológicos (General)

1. Anticonceptivos

Los anticonceptivos orales (ACO) constituyen la primera opción para el tratamiento del SOP.

La combinación de estrógenos y progesterona reduce la secreción de gonadotropinas y la secreción ovárica de andrógenos, incrementa la SHBG disminuyendo la testosterona libre, inhibe la producción adrenal de andrógenos y bloquea los receptores androgénicos.

Es menester tener siempre presente que el uso de ACO no constituye una terapia curativa, por ello al suspenderlos generalmente recidivarán el hiperandrogenismo y la anovulación.

Entre sus ventajas, que los hacen la primera opción de tratamiento, se puede mencionar que asociados con algún antiandrógeno, evitan el embarazo y el déficit de virilización de fetos masculinos expuestos a dichos fármacos, o a los inhibidores de la 5- α reductasa. Además de impedir los trastornos menstruales que pueden producir, por ejemplo, la espironolactona¹³.

Mientras algunos autores consideran que es una terapia que debe mantenerse

crónicamente en pacientes sin deseo de fertilidad, minimizando las complicaciones metabólicas, otros advierten sobre el incremento de la resistencia insulínica como la complicación a largo plazo, que puede dar lugar a diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Por eso debe vigilarse la aparición de disminución de la sensibilidad insulínica y alteración del perfil lipídico^{14,15}, siempre teniendo en cuenta la adecuada elección del progestágeno.

Se utilizará la combinación de estrógenos con un progestágeno antiandrogénico (acetato de ciproterona, dienogest y drospirenona) o androgénicamente y metabólicamente neutros (gestodeno, desogestrel, norgestimato).

2. Antiandrógenos

- Espironolactona: es un antagonista puro de la aldosterona, utilizado como diurético en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial leve; ejerce su efecto en la hipertensión arterial porque inhibe el citocromo P-450c17, necesario para la síntesis de andrógenos a nivel ovárico y suprarrenal. Además inhibe la acción de la dihidrotestosterona (DHT) al ocupar sus receptores.
- Flutamida: es un potente antiandrógeno con propiedades no esteroideas, sin acción estrogénica, progestacional, glucocorticoide o antigonaotropia. Su mecanismo de acción fundamental también es múltiple: inhibición competitiva de los andrógenos en su receptor periférico, inhibición significativa de la actividad de la 17-20 desmolasa suprarrenal e inhibición selectiva de la secreción del sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) (90-95% de origen suprarrenal). Es más eficaz que la espironolactona, aunque puede requerir tratamiento estrógeno/progesterona adicional para el mantenimiento del ciclo. Puede producir daño hepático, a veces considerable.
- Finasteride: es un inhibidor selectivo de la 5 α -reductasa (usado habitualmente en

patología prostática). Se lo utiliza asociado con ACO para el mantenimiento del ciclo. Tiene su indicación fundamental en el hirsutismo idiopático-heredoconstitucional.

- Progestágenos antiandrogénicos: se utilizan en combinación con un estrógeno. Ellos son:
 - El acetato de ciproterona (ACP) cuyo mecanismo de acción es múltiple, ya que es un inhibidor competitivo del receptor de la DHT, reduce la actividad de la 5 α -reductasa en piel y al mismo tiempo reduce la secreción ovárica de andrógenos por inhibición de la secreción de gonadotrofinas, fundamentalmente de hormona luteínica (LH).
 - Dienogest: tiene actividad antiandrogénica menor en comparación con el ACP, pero mayor que la drospirenona (10%). Se utiliza siempre combinado con estrógeno⁵.
 - Drospirenona: es un derivado de la 17 α -espirolactona. Además de su acción antiandrogénica, tiene actividad antimineralocorticoide a las dosis utilizadas habitualmente¹⁶.

En todos los casos, no deben esperarse respuestas clínicas en períodos inferiores a 6-9 meses¹⁷, en los casos de hirsutismo; en los casos de acné y seborrea, se obtiene una respuesta más rápida. Hay que tener en cuenta que estos fármacos antiandrogénicos deben utilizarse con ACO por el potencial efecto teratogénico.

TRATAMIENTO LOCAL DERMATO-COSMÉTICO

Puede utilizarse en forma aislada o en combinación con los tratamientos sistémico-farmacológicos.

Los métodos de remoción directa del pelo pueden ser temporales o permanentes. Los métodos permanentes incluyen fotodepilación y electrólisis. Los temporales son cera, aclarado del pelo, afeitado y agentes depiladores químicos.

Eflornitina: es un nuevo agente para reducir el vello facial. Se aprobó en los Estados Unidos en forma de crema 13,9%.

Estudios preliminares indican que la utilización de productos tópicos como la eflornitina puede prolongar los períodos de remisión y reducir las necesidades de reiniciar la terapéutica con antiandrógenos¹⁸.

Así, es indicado principalmente en el hirsutismo facial y para evitar los efectos adversos de otros tratamientos sistémicos¹⁷.

Se utilizarán agentes antimicrobianos en casos de comedones infectados.

TRATAMIENTO DEL SOP EN PACIENTES CON DESEOS DE FERTILIDAD^{19,20}

Tratamiento de Primera Línea

El tratamiento de primera línea recomendable es la inducción de la ovulación con citrato de clomifeno, de bajo costo y escasos efectos adversos. Se lo administra en mujeres anovulatorias con SOP, con niveles basales normales de hormona foliculoestimulante (FSH) y estradiol, a dosis de 50-150 mg/día, por cinco días, empezando el día 2 hasta el día 6, luego de que se inicie una menstruación espontánea o inducida por progesterona. Se recomienda utilizar dosis crecientes a fin de evitar el síndrome de hiperestimulación ovárica, poco frecuente con este método. Se monitorea con ecografía ovárica y no se recomienda usar el clomifeno por más de seis ciclos; el 75% de las pacientes con SOP logrará la ovulación^{21,22}. La tasa de embarazo alcanza el 22% en ciclos ovulatorios²³.

El añadir metformina^{24,25} o dexametasona²⁶ al clomifeno no ofrece beneficios en la inducción de la ovulación. Teniendo como base la información reciente disponible en la literatura, no se recomienda el empleo de rutina de la metformina en la inducción de la ovulación^{27,28}. Está indicado el uso de metformina en pacientes resistentes al clomifeno, pacientes insulinoresistentes, pacientes añosas y en pacientes IMC > 35.

Los estudios iniciales con los inhibidores de la aromatasas (letrozole) sugieren que podrían ser tan efectivos como el clomifeno en la inducción de la ovulación²⁹, con un éxito del 12 al 15%; pero, la evidencia es aún insuficiente y el letrozole no está aprobado aún para el tratamiento de la infertilidad³⁰.

Tratamiento de segunda línea

La intervención de segunda línea es la administración de gonadotrofinas exógenas. La indicación de gonadotrofinas como inductoras de la ovulación se basa en el concepto fisiológico de que el inicio y el mantenimiento del crecimiento folicular se obtienen, con un incremento transitorio de la FSH, durante un período suficiente como para generar un número limitado de folículos en desarrollo. Sin embargo, la administración de gonadotrofinas se asocia con desarrollo folicular excesivo, aumento de la tasa de embarazos múltiples y riesgo del síndrome de estimulación ovárica, por lo que requiere un exhaustivo monitoreo de la ovulación. Los protocolos de dosis bajas emplean 37,5 a 75 UI/día, en lugar de 150 UI/día, con regímenes *in crescendo* o *decrescendo*, o combinados.

Las inducciones de la ovulación con dosis bajas de FSH producen tasas de ovulación monofolicular de alrededor del 70%, tasas de embarazo del 20% y embarazos múltiples del 5,7%; el síndrome de hiperestimulación ovárica es menor al 1%.

Otra alternativa de segunda línea de tratamiento es el *drilling* ovárico en pacientes con indicación de laparoscopia. Es una variante de la resección en cuña tradicional, pero que consiste en realizar múltiples punturas con diatermia o láser, en casos de resistencia al clomifeno o con LH elevada. Los autores recomiendan realizar no más de 4 a 10 punturas, pues un mayor número de ellas puede asociarse a falla ovárica prematura. Este tratamiento parece efectivo en alrededor del 50% de los casos, por lo que se requiere añadir la inducción de la ovulación, con citrato de clomifeno, unas seis semanas después de la intervención. No se recomienda usar gonadotrofinas, salvo hasta seis meses después. No se ha encontrado diferencia en la tasa de embarazo entre la utilización de inducción de la ovulación con gonadotrofinas y la utilización del *drilling* ovárico en mujeres con SOP resistentes al clomifeno.

Se observa incremento de embarazos múltiples con la utilización de gonadotrofinas.

Tratamiento de tercera línea

La tercera línea de tratamiento es la fertilización *in vitro* (FIV). La indicación es más razonable cuando hay además daño tubárico, endometriosis severa, factor masculino y la necesidad de diagnóstico genético preimplantatorio.

TRATAMIENTO DE LAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS AL SOP

El inicio del tratamiento debe comenzar siempre e indefectiblemente con medidas higiénico-dietéticas, independientemente del estado de hiperandrogenismo en cuestión; estas comprenden:

- Normalización del IMC en pacientes obesas.
- Indicar actividad física en todos los casos.

Ambas medidas, conjuntamente, pueden restaurar la ovulación hasta en el 40% de los casos¹². La pérdida de peso, de forma significativa en la paciente hirsuta y obesa, reduce significativamente la insulina y la testosterona libre, al tiempo que incrementa los niveles de SHBG; ello conlleva un significativo cambio en la secreción de gonadotrofinas que puede ayudar incluso a lograr ovulaciones espontáneas¹².

- Abandono del hábito tabáquico.
- Utilización de metformina en caso de no obtener los resultados esperados o no lograr el cumplimiento terapéutico por parte de la paciente.

INDICACIÓN DE METFORMINA

El 50-70% de las pacientes con SOP tienen IR. Se ha encontrado una correlación positiva entre el grado de insulinemia y el hiperandrogenismo. La disminución de la insulina se asocia con una significativa reducción del nivel sérico de testosterona.

A su vez, la obesidad presente en alrededor del 50% de las mujeres con SOP ejerce un efecto negativo adicional sobre la IR.

La IR precede a los hallazgos clínicos de DBT en 5-6 años, por lo que resulta de gran utilidad

la identificación temprana de las pacientes en riesgo en sus etapas iniciales. La IR condiciona el desarrollo de dislipidemia, HTA y alteraciones en el metabolismo de la glucosa que pueden presentarse a edades más tempranas que en la población general (3ª o 4ª década de la vida) e inciden en la aparición precoz de enfermedad cardiovascular.

La enfermedad coronaria es más prevalente, y el riesgo de sufrir IAM está incrementado sustancialmente en pacientes con SOP, aunque éstas son evidencias sugestivas pues aún no hay confirmación directa de tales riesgos.

Por lo expuesto, en pacientes con SOP e IR es absolutamente necesario su tratamiento, ya sea con medidas higiénico-dietéticas o bien con la utilización de metformina³¹.

Beneficios de la metformina

- Mejora la sensibilidad periférica a la insulina.
- Disminuye la producción hepática de glucosa.
- Inhibe la absorción gastrointestinal de glucosa.

El uso de metformina en pacientes con SOP insulinoresistentes

- Mejora la tolerancia a la glucosa.
- Aumenta la sensibilidad insulínica.
- Normaliza la relación LH/FSH.
- Disminuye el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1).
- Restaura los ciclos menstruales.
- Mejora la tasa de embarazo.

REFERENCIAS

1. Stein I, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181-91.
2. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006 Jun; 20(2):193-205.
3. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds.). *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications. 1992:377-384.

Los efectos adversos más comunes relacionados con la metformina son los gastrointestinales, incluyendo diarrea, náuseas, dolor abdominal, dispepsia. Estos efectos ocurren en el 10 al 50% de las pacientes pero se resuelven espontáneamente en días o semanas. Por este motivo, la administración debe realizarse de manera gradual, iniciando con dosis de 500 mg para llegar a dosis de 2500 mg/día³². En general, menos del 5% de las pacientes presentan intolerancia a la droga³³.

Existe mucha controversia en la literatura acerca de la continuidad o del momento de la suspensión de la metformina durante el embarazo.

CONSIDERACIONES FINALES

El SOP es un trastorno hiperandrogénico, tanto en su manifestación clínica (hirsutismo) como bioquímica (hiperandrogenemia).

Debe considerarse la morfología de los ovarios al establecer el diagnóstico de SOP, pero requiere el uso de criterios claros y estrictos.

Hay muchas discrepancias acerca del papel de las patologías asociadas al SOP. Sin embargo, ninguna de las definiciones existentes de SOP incluye la presencia de obesidad, resistencia a la insulina e hiperinsulinismo como criterios diagnósticos del síndrome.

La detección y la prevención de obesidad e insulinoresistencia son aspectos fundamentales como determinantes de patologías a mediano y largo plazo.

4. ESHRE/ASRM Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
5. 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; 19:41-47.
6. Azziz R, Carmina E, Dewailly D y cols. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endoc Metab* 2006; 91:4237-4245.

7. DeUgarte CM, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Degree of facial and body terminal hair growth in unselected black and white women: toward a populational definition of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1345-1350.
8. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440-1447.
9. Cibula D, Hill M, Starka L. The best correlation of the new index of hyperandrogenism with the grade of increased hair. *Eur J Endocrinol* 2000; 143:405-408.
10. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo Perin P, Lalic N and Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest* 1997; 30:1166-1173.
11. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-1174.
12. Guzik DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* 1994; 61:598-604.
13. Gregoriou O, Bakas P, Konidaris S, Papadias K, Mathiopoulos D, Creatsas G. The effect of combined oral contraception with or without spironolactone on bone mineral density of hyperandrogenaemic women. *Human Reproduction* 1993; 8:1807-12.
14. Adams Hillard PJ. Oral contraceptives and the management of hyperandrogenism - polycystic ovary syndrome in adolescents. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34:677-705.
15. Culberg G, Hamberger L, Mattson L, Mobacken H, Samsioe G. Effects of a low dose desogestrel-ethinylestradiol combination on hirsutism, androgen and sex hormone binding globulin in women with a polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985; 64:195-202.
16. García-Velasco JA, Yalil S, Remohi J, Simón C, Pellicer A. Tratamiento del hiperandrogenismo sin deseo reproductivo. *Cuad Med Reprod* 1996; 2(2):183-210.
17. Bajares de Lilue M, Pizzi R, Velázquez Maldonado E. Tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. *Manejo dermatológico*. Caracas: Editorial Ateproca. 2007: 67-71; 80-84.
18. Ibáñez Toda L, Rodríguez Hierro F. Tratamiento del hirsutismo. *Anales españoles de pediatría* 2002; 56(Supl. 4):34-37.
19. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(3):462-77.
20. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89(3):505-22.
21. 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(11):2357-62.
22. Homburg R. Clomiphene citrate--end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* 2005; 20(8):2043-51.
23. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005; 20(10):2688-97.
24. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2006; 332(7556):1485. Comentario en: *BMJ* 2006; 332(7556):1461-2.
25. Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, Kunselman AR, Gnatuk CL, Williams NI, Dodson WC. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(4):402.e1-10; discusión 402.e10-1.
26. Daly DC, Walters CA, Soto-Albors CE, Tohan N, Riddick DH. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1984; 41(6):844-8.
27. Moll E, van der Veen F, van Welly M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007; 13(6):527-37.
28. Palomba E, Orio F Jr, Nardo LG, Di Biase S y cols. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10):4801-9.
29. Dunaif A. Drug insight: insulin-sensitizing drugs in the treatment of polycystic ovary syndrome--a reappraisal. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008 May; 4(5):272-83.
30. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75(2):305-9.
31. Cheang KI, Huszar JM, Best AM, Sharma S, Essah PA, Nestler JE. Long-term effect of metformin on metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 2009 Apr; 6(2):110-9.
32. Bruno RV, de Avila MA, Neves FB, Nardi AE, Crespo CM, Sobrinho AT. Comparison of two doses of metformin (2.5 and 1.5 g/day) for the treatment of polycystic ovary syndrome and their effect on body mass index and waist circumference. *Fertil Steril* 2007; 88:510-512.
33. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 2008; 358:47-54.