

**Bárbara Romero Guadix**  
**Luis Martínez Navarro**  
**María Ángeles Calderón Rodríguez**  
**Juan Fontes Jiménez**  
**Rocío López-Jurado Romero de la Cruz**  
**María Setefilla López Criado**

Unidad de Reproducción Humana. Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada. España.

**Correspondencia:**

Dr. L. Martínez Navarro.  
Unidad de Reproducción Humana. Hospital Materno-Infantil.  
Avda. de las Fuerzas Armadas, 2. 18014 Granada. España.  
Correo electrónico: luis.martinez.navarro.sspa@juntadeandalucia.es

Fecha de recepción: 28/3/2008.

Aceptado para su publicación: 23/9/2008.

## **Inseminación artificial intrauterina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico resistentes al citrato de clomifeno**

*Intrauterine insemination in women with polycystic ovary syndrome and clomiphene citrate resistance*

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Evaluar los resultados del tratamiento mediante inducción de la ovulación con gonadotropinas e inseminación artificial intrauterina (IAC-IU) realizados en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) resistentes al citrato de clomifeno (CC).

**Material y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de 462 ciclos de inducción de la ovulación con IAC-IU en mujeres diagnosticadas de SOP resistentes al tratamiento con CC.

**Resultados.** La tasa de embarazo clínico fue del 11,9% por ciclo iniciado y del 14,74% por inseminación, finalizando en aborto el 45,45% de los embarazos. El porcentaje acumulativo efectivo de embarazo a término por ciclo iniciado fue del 8% al primer ciclo y del 10,23% por inseminación, manteniéndose en el 26,15% a partir del quinto ciclo y en 32,24% a partir de la quinta inseminación. Se canceló el 19,26% de los ciclos.

**Conclusiones:** La IAC-IU es un método útil en mujeres con SOP resistentes al CC, con resultados similares a los obtenidos con otras indicaciones. Estas pacientes presentan altas tasas de aborto del primer trimestre y de cancelación de ciclo. Esta

elevada tasa de aborto debe dar lugar al desarrollo de una línea de investigación que logre encontrar la pauta que disminuya la pérdida reproductiva.

### **PALABRAS CLAVE**

Síndrome de ovario poliquístico. Citrato de clomifeno. Inseminación artificial intrauterina.

### **ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate the results of ovulation induction cycles with gonadotropins and intrauterine insemination (IUI) carried out in women with polycystic ovary syndrome (POS) resistant to clomiphene citrate.

**Material and methods:** We performed an observational retrospective study of 462 ovulation induction cycles with IUI in women with SOP and clomiphene citrate resistance.

**Results:** The clinical pregnancy rate was 11.9% per cycle initiated and 14.74% per insemination and 45.45% of the pregnancies terminated in abortion. The effective accumulative percentage of term pregnancies per cycle initiated was 8% for the

**82** first cycle and 10.23% for insemination, increasing to 26.15% from the fifth cycle and to 32.24% from the fifth insemination. A total of 19.26% of the cycles was cancelled.

**Conclusions:** IUI is a useful method in women with SOP who are resistant to clomiphene citrate, with similar results to those obtained with other indications. These patients have high abortion and cycle cancellation rates. The high abortion rate should prompt research into ways of reducing reproductive loss.

## KEY WORDS

Polycystic ovary syndrome. Clomiphene citrate. Intrauterine insemination.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una alteración endocrina frecuente que aparece en el 5-10% de la población femenina en edad fértil<sup>1,2</sup>.

El diagnóstico de SOP viene dado por los criterios establecidos en 2003 en Róterdam por las sociedades europea (ESHRE) y americana (ASRM) de medicina reproductiva<sup>3</sup>: oligo y/o anovulación, que se manifiesta clínicamente por trastornos menstruales (oligoamenorrea, amenorrea); hiperandrogenemia y/o signos periféricos de exceso de andrógenos, y criterios ecográficos de ovario poliquístico (1 o los 2 ovarios con 12 o más folículos entre 2 y 9 mm y/o un volumen mayor de 10 ml).

Aproximadamente, el 60% de estas mujeres presentan problemas de esterilidad de origen anovulatorio<sup>2</sup>. Por tanto, restaurar la ovulación en las pacientes con SOP con problemas de esterilidad será el principal objetivo a alcanzar.

El 60-80% de las mujeres con SOP son obesas<sup>4</sup>. Otra característica de estas mujeres es la resistencia a la insulina, presente en el 30-40% de las pacientes con peso normal y en el 80% de las pacientes obesas con SOP<sup>5</sup>, lo que causa hiperinsulinemia compensatoria<sup>6</sup>. Tanto la obesidad como la insulinoresistencia se asocian al fracaso terapéutico en estas pacientes. Por ello, en mujeres con un índice de masa corporal superior a 28 la reducción de peso es

la primera medida a tomar<sup>7</sup>. La pérdida del 5% o más del peso corporal total es capaz de restaurar la ovulación espontáneamente<sup>8,9</sup>.

Una segunda línea de actuación es el empleo de fármacos insulinosensibilizantes, que mejoran la respuesta obtenida en los distintos protocolos de inducción de la ovulación<sup>8,10-12</sup>. Entre estos fármacos destaca la metformina, que utilizada durante más de un año produce una mejoría del control del ciclo hasta en un 50% de las pacientes<sup>6</sup>; se benefician más aquellas pacientes que tienen mayor insulinemia basal y sobrepeso.

Para la inducción de la ovulación, el citrato de clomifeno (CC) es la primera opción terapéutica en este grupo de pacientes<sup>13,14</sup>. Sin embargo, aunque en aproximadamente el 60-80% de las pacientes se restaura la ovulación con dosis bajas de CC (50-100 mg), tan sólo se obtiene embarazo en el 30-40% de las mujeres tratadas<sup>13,15,16</sup>.

Recientemente, la metformina se ha asociado al CC para la inducción de la ovulación, con un aumento de la tasa de embarazo<sup>17</sup>. Sin embargo, a pesar de la efectividad de esta combinación, hasta un 10% de las mujeres con SOP permanecen sin ovular y un 50% de las que ovulan no conciben<sup>16-19</sup>.

Se habla de «resistencia al CC» cuando no se consigue ovulación con dosis máximas de CC (150-250 mg/día) o cuando no ha habido concepción a pesar de la aparente ovulación en 6 ciclos de tratamiento<sup>15</sup>. Hasta el 15-40% de las mujeres con SOP son resistentes al CC<sup>13,20,21</sup>. En estas pacientes, la inducción de la ovulación con gonadotropinas exógenas asociada a IAC-IU es la opción terapéutica más adecuada<sup>15</sup>, siguiendo un protocolo individualizado para cada mujer y ciclo, la pauta más habitual en pacientes con SOP es la lenta ascendente (*step-up*)<sup>22</sup>.

El uso de gonadotropinas se asocia a una mayor incidencia de complicaciones (síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple<sup>2,17,23</sup>) que en pacientes normoovuladoras. Sin embargo, las tasas finales de éxito son comparables con otras causas de esterilidad<sup>24-27</sup>. Para evitar estas complicaciones, el principal objetivo del tratamiento en estas pacientes es conseguir ciclos con desarrollo monofolicular<sup>17</sup>.

El objetivo de este estudio es evaluar los resultados de ciclos de inducción de la ovulación con gonadotropinas para IAC-IU realizados en mujeres con SOP resistentes al tratamiento con CC en la unidad de reproducción del Hospital Universitario Virgen

de las Nieves de Granada, entre los años 2000 y 2006.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha diseñado un estudio observacional retrospectivo en el que se analiza un total de 462 ciclos de inducción de la ovulación para IAC-IU realizados a 115 mujeres con SOP resistente al CC en la unidad de reproducción humana del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, en el período comprendido entre los años 2000 y 2006.

Incluimos a pacientes con edades comprendidas entre los 18 y los 40 años de edad, con diagnóstico de SOP y esterilidad primaria superior a 1 año, y resistentes al tratamiento con CC. Se excluyeron los casos con otras causas de esterilidad asociadas. La selección de casos se realizó utilizando la base de datos informática de esta unidad y, una vez incluida la mujer en el estudio, se revisó la historia clínica reproductiva. El diagnóstico de SOP se realizó empleando los criterios establecidos en Róterdam en 2003<sup>3</sup>.

A todas las pacientes se les realizó un estudio básico de esterilidad con ecografía, seminograma, determinación hormonal en primera fase (hormona foliculostimulante [FSH], hormona luteinizante, estradiol, prolactina, tirotropina) e histerosalpingografía, así como un estudio de insulinoresistencia mediante la medición de la insulinemia basal y el índice de HOMA (glucemia basal expresada en mg/ml  $\times$  insulina basal expresada en mU/ml/405), administrando tratamiento complementario con metformina en los casos con una insulinemia basal  $> 10$  mU/l y un índice HOMA  $> 3$ .

En la inducción de la ovulación se emplearon gonadotropinas recombinantes (FSHr) en todos los casos, con un protocolo de pauta ascendente lenta (*step-up*), individualizando la dosis en cada caso dependiendo de los factores pronóstico de cada paciente (edad, tiempo de esterilidad, obesidad y grado de resistencia a la insulina, etc.). Se realizó un control ecográfico a los 7 días del inicio del tratamiento y posteriormente cada 2 días, administrando la gonadotropina coriónica humana (hCGr) cuando se observaba un folículo de 17-18 mm, con posterior inseminación a las 36 h. En los casos con respuesta folicular de 4 o más folículos mayores de 16 mm se canceló el ciclo de IAC-IU o se reconvirtió en un ciclo de fecundación in vitro. Tam-

bién se canceló el ciclo ante la falta de respuesta, a pesar de incremento sucesivo de la dosis de FSHr, aparición de quistes ováricos, olvidos o errores en administración de tratamiento.

Para el análisis de datos primero se realizó una descripción del grupo de estudio mediante la media  $\pm$  desviación estándar, máximo y mínimo para las variables cuantitativas, y mediante distribución de frecuencias para las variables cualitativas. Posteriormente, se evaluaron los resultados en función del tiempo de seguimiento mediante tablas de vida (análisis de supervivencia), donde el primer ciclo de IAC-IU supone el comienzo del estudio y la finalización se marcó en 7 ciclos.

## RESULTADOS

La edad media  $\pm$  DE de las mujeres sometidas a ciclos de IAC-IU fue de  $30,83 \pm 3,5$  años (25-40 años). Para la estimulación se precisaron  $1.087,76 \pm 754$  U de FSHr y una media de  $12,59 \pm 5,58$  días de estimulación.

De los 462 ciclos de IAC-IU realizados, se obtuvo embarazo clínico en 55 de ellos (11,9% de los iniciados y 14,74% de los inseminados) y llegaron a término 30 (54,5% de las gestaciones) (tabla 1). Por tanto, la tasa de aborto fue del 45,45% de los embarazos. Se cancelaron 89 (19,26%) de los ciclos iniciados: 39 (43,8%) por hiperrespuesta, 25 (28,1%) por baja respuesta y 25 (28,1%) por otras causas, como olvidos, quistes de ovario, equívocos en la administración de la hCGr, etc. De estos 55 embarazos, en 18 casos las pacientes estaban en tratamiento con metformina (850 mg/12 h); el 50% de ellos terminó en aborto.

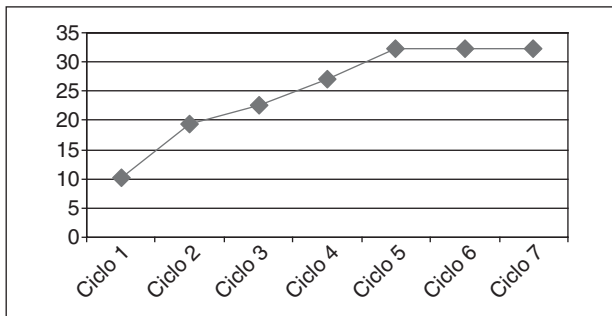
El porcentaje acumulativo efectivo de embarazo a término por ciclo iniciado fue del 8% al primer ciclo y del 10,23% por inseminación, manteniéndose en 26,15% a partir del quinto ciclo y en 32,24% a partir de la quinta inseminación (tablas 2 y 3); no se produjo aumento de este porcentaje con ciclos sucesivos (fig. 1).

## DISCUSIÓN

Ante una paciente con SOP que no responde al tratamiento básico con CC asociado a medidas gene-

**Tabla 1. Resultados de los ciclos de inseminación artificial intrauterina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico**

Ciclo	Ciclos iniciados	Ciclos cancelados	Inseminación	Embarazo	Aborto	Embarazo a término
1	115	27	88	15	6	9
2	106	17	89	18	9	9
3	84	20	64	5	2	3
4	69	11	58	6	2	4
5	43	7	36	9	4	5
6	28	5	23	1	1	0
7	17	2	15	1	1	0
Total	462	89 (19,2 %)	373	55 (11,9%)	25 (45,5%)	30



**Figura 1.** Porcentaje acumulativo efectivo de gestaciones a término en ciclos de inseminación artificial intrauterina y fertilización *in vitro*-inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

rales de pérdida de peso y metformina en los casos en que esté indicado, se abre una serie de posibilidades terapéuticas que incluyen como alternativas

más frecuentes las terapias quirúrgicas (*drilling* ovárico) o médicas (inducción de la ovulación con gonadotropinas asociada a inseminación artificial intrauterina).

El *drilling* ovárico o multipunción ovárica laparoscópica por diatermia<sup>23,28,29</sup> es la versión laparoscópica de la ya abandonada resección cuneiforme ovárica, que busca fundamentalmente disminuir la masa ovárica provocando una disminución de la producción androgénica y la ovulación espontánea. Los defensores de esta técnica encuentran resultados similares al tratamiento con gonadotropinas en cuanto a tasa de embarazo y tasa de aborto, pero con menor incidencia de complicaciones (el riesgo de embarazo múltiple se reduce del 16 al 1%, ausencia de riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica). Sin embargo, es un procedimiento invasivo que puede dar lugar a adherencias pélvicas postoperatorias y se desconocen sus efectos a largo pla-

**Tabla 2. Tabla de vida. Porcentaje acumulativo efectivo de gestaciones a término para ciclos de inseminación artificial intrauterina iniciados en mujeres con síndrome de ovario poliquístico**

Ciclo	Ciclos iniciados	Parejas perdidas	Gestaciones a término	Tasa gestaciones a término	Gestaciones a término referido a 1.000	Casos restantes	Parejas que dejan el estudio referido a 1.000	Porcentaje acumulativo efectivo de gestaciones a término por ciclo iniciado
1	115	0	9	0,08	80	920	0	8%
2	106	0	9	0,085	78,2	841,8	112,8	15,82
3	84	0	3	0,035	25,5	703,5	105,5	18,37
4	69	0	4	0,058	34,68	563,3	191,5	21,48
5	43	0	5	0,116	43,125	328,6	85,45	26,15
6	28	0	0	0	0	243,2	94,8	26,15
7	17	0	0	0	0	148,3	148,3	26,15

**Tabla 3. Tabla de vida. Porcentaje acumulativo efectivo de gestaciones a término para ciclos de inseminación artificial intrauterina inseminados en mujeres con síndrome de ovario poliquístico**

Ciclo	Ciclos inseminados	Parejas perdidas	Gestaciones a término	Tasa gestaciones a término	Gestaciones a término referido a 1.000	Casos restantes	Parejas que dejan el estudio referido a 1.000	Porcentaje acumulativo efectivo de gestaciones a término por inseminación
1	88	0	9	0,102	102,3	897,7	0	10,23
2	89	0	9	0,101	90,75	806,9	90,8	19,3
3	64	0	3	0,047	33,5	682,6	55,9	22,6
4	58	0	4	0,069	43,2	583,4	205,4	27
5	36	0	5	0,139	52,5	325,5	94,4	32,25
6	23	0	0	0	0	231,1	60,3	32,25
7	15	0	0	0	0	170,8	170,8	32,25

zo sobre la función ovárica, habiéndose señalado casos de fallo ovárico prematuro<sup>15,30</sup>. Por otro lado, no todas las pacientes están dispuestas a aceptar el riesgo quirúrgico, sobre todo las que, a pesar de la dieta, mantienen sobrepeso.

Las técnicas de reproducción ofrecen a las pacientes con SOP con problemas de esterilidad la posibilidad de gestación cuando han fracasado otros tratamientos. La inducción de la ovulación con gonadotropinas asociada a inseminación artificial intrauterina suele ser el tratamiento más adecuado en mujeres resistentes al CC. Diversas pautas de estimulación con gonadotropinas se han descrito en estas pacientes con resultados similares, si bien la pauta ascendente con incremento de dosis bajas (25-37,5 U) cada semana (*step-up*) es el más usado en la literatura científica para pacientes con SOP<sup>30</sup>. Como ya se ha comentado, el uso de gonadotropinas incrementa el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y de gestación múltiple, por lo que el tratamiento se debe individualizar en cada caso. Se debe ajustar la dosis de gonadotropinas y la duración del tratamiento individualmente a cada paciente, en función de los factores pronósticos asociados, como la edad, obesidad y resistencia a la insulina<sup>32,33</sup> y en cada ciclo, ya que la respuesta a la medicación varía de una mujer a otra, e incluso de ciclo a ciclo en la misma paciente. Esta dificultad a la hora de estimular la ovulación provoca que el número de ciclos de estimulación cancelados suela ser mayor<sup>34</sup> que en otras indicaciones de inseminación artificial, debido fundamentalmente a que la dosis terapéutica

de gonadotropinas en estas pacientes está muy próxima a la que desencadena multirrespuestas, circunstancia que es la causa del aumento del riesgo de embarazo múltiples y de desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Esta circunstancia se confirma en nuestro estudio, en el que se obtiene una tasa de cancelación del 19,26%, casi la mitad por hiperrespuesta (43,8%), resultados similares a los publicados por Gaitán et al<sup>35</sup>, que encuentran una tasa de cancelación del 22% (respecto al 8% de los controles), mientras que otros autores publican cifras del 12,8% frente al 4,1% en los controles<sup>24</sup>. Cuando aparece un desarrollo folicular excesivo (más de 4 folículos > 16 mm) la conversión del ciclo en un proceso de fecundación in vitro supone una alternativa a la cancelación que ofrece buenas tasas de gestación, como ocurre en nuestros 6 casos: en 2 de ellos se consiguió embarazo (33,33%).

La tasa de embarazo por ciclo reseñada en la literatura científica para pacientes tratadas mediante inducción con gonadotropinas e IAC-IU varía entre el 19 y el 23%<sup>17</sup>, resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio con una tasa de embarazo clínico del 11,9% por ciclo y del 14,74% por inseminación, y una tasa acumulativa de embarazo a término o tasa de nacido vivo del 27% al cuarto ciclo y del 32,24% a partir del quinto ciclo. No encontramos aumento de la probabilidad de embarazo a partir del quinto ciclo de IAC-IU, por lo que creemos que este tratamiento no debe prolongarse más de 5 ciclos. Estos resultados son similares también a los obtenidos en nuestro centro en ciclos de IAC-IU por

**86** otras indicaciones, donde la tasa de embarazo fue del 11% por ciclo y del 25% por pareja tras cuatro ciclos de IAC-IU. Por tanto, al igual que otros autores, en nuestro estudio los resultados de ciclos de inducción de la ovulación para IAC-IU en mujeres con SOP son similares a los obtenidos con otras indicaciones<sup>24-26</sup>.

Hay que destacar un incremento de la incidencia de aborto del primer trimestre en estas mujeres hasta 3 veces superior a la población general (10-15%)<sup>36</sup>. Se han publicado tasas de aborto espontáneo que varían del 42 (Jakubowicz et al<sup>37</sup>) al 73% (Glueck et al<sup>38</sup>). Esta afirmación descrita en la bibliografía se ha confirmado en nuestro estudio, donde la tasa de aborto tras realizar IAC-IU en pacientes con SOP resistentes al CC fue del 45,45%. Si bien se requieren estudios que aclaren la etiología y el posible tratamiento para disminuir esta alta tasa de aborto, se ha descrito que el tratamiento con metformina durante el primer trimestre de la gestación en pacientes con SOP parece reducir de forma significativa el aborto espontáneo respecto a otras pacientes con SOP no tratadas<sup>4,37</sup>. Así, en el estudio de Glueck et al<sup>38</sup>, de 2001, las pacientes tratadas con metformina redujeron el riesgo de aborto de un 73 a un 10% y de un 62 a un 26% en el estudio de 2002<sup>39</sup>, sin demostrar efectos teratogénicos para el feto ni alteraciones del desarrollo durante los prime-

ros 6 meses de vida en hijos nacidos de mujeres tratadas con metformina durante el embarazo<sup>37,40</sup>. Esta circunstancia no acontece en nuestra casuística, ya que las pacientes sometidas a tratamiento con metformina en nuestra unidad presentan una tasa de aborto del 50%, similar a las pacientes sin tratamiento.

Sin embargo, la metformina es un fármaco de categoría B de la Food and Drug Administration y hoy en día no está indicado en España el tratamiento con metformina durante el embarazo.

En estas pacientes con SOP resistentes al CC, y en las que tampoco se ha conseguido embarazo con IAC-IU, la siguiente opción terapéutica sería la realización de ciclos de desarrollo multifolicular para técnicas de fecundación in vitro o inyección intracitoplasmática de espermatozoides.

Podemos concluir afirmando que la inducción de la ovulación con gonadotropinas asociada a IAC-IU es un tratamiento útil en mujeres con SOP resistentes al CC, con resultados similares a los obtenidos con otras indicaciones, aunque con mayor riesgo de embarazo múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica. Estas pacientes presentan altas tasa de aborto y de cancelación de ciclo. Por ello se requiere el desarrollo de una línea de investigación que logre encontrar la pauta que disminuya la pérdida reproductiva en estas pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3078-82.
2. Boomsma CM, Eijkemans MJC, Hughes EG, Visser GHA, Fauser BCJM, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12:673-83.
3. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41-7.
4. Glueck CJ, Goldenberg N, Wang P, Loftspring M, Sherman A. Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy. *Hum Reprod.* 2004;19:510-21.
5. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:141-54.
6. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Fármacos sensibilizadores a la insulina (metformina, troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona, d-chiro-inositol) para el síndrome de ovario poliquístico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 N.º 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
7. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women



- with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2694-8.
8. Mulders AG, Eijkemans MJ, Imani B, Fauser BC. Prediction of chances for success or complications in gonadotrophin ovulation induction on normogonadotrophic anovulatory infertility. *Reprod Biomed Online.* 2003;7:170-8.
9. Clark AM, Ledger W, Gallety C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995;10:2705-12.
10. Stadtmauer LA, Toma SK, Riehl RM, Talbert LM. Metformin treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin-like growth factors. *Fertil Steril.* 2001;75:505-9.
11. Yarali H, Yildiz BO, Demirel A, Zeyneloğlu HB, Yiğit N, Bükülmez O, et al. Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Hum Reprod.* 2002;17:289-94.
12. Lord JM, Flight IHK, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003;327:951-3.
13. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update.* 1997;3:359-65.
14. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod.* 2003;18:2357-66.
15. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol.* 2003;1:109.
16. Hughes E, Collins J, Vandekerckhove P, Lilford R. Clomiphene citrate for ovulation induction in women with oligo-amenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000 (2):CD000056.
17. Palomba S, Falbo A, Orio F Jr, Manguso F, Russo T, Tolino A, et al. A randomized controlled trial evaluating metformin pretreatment and co-administration in non-obese insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome treated with controlled ovarian stimulation plus timed intercourse or intrauterine insemination. *Hum Reprod.* 2005;20:2879-86.
18. Ficicioglu C, Api M, Orden S. The number of follicles and ovarian volume in the assessment of response to clomiphene citrate treatment in polycystic ovarian syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75:917.
19. Yarali H, Zeyneloglu HB. Gonadotrophin treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2004;8:528-37.
20. Pritts EA. Treatment of the infertile patient with polycystic ovarian syndrome. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57:587-97.
21. Wolf LJ. Ovulation induction. *Clin Obstet Gynecol.* 2000;43:902-15.
22. Hedon B, Huges JN, Emperaire JC, Chabaud JJ, Barberaue D, Boujenah A, et al. A comparative prospective study of a chronic low dose versus a conventional ovulation stimulation regimen using recombinant human follicle stimulating hormone in anovulatory infertile women. *Hum Reprod.* 1998;13:2688-92.
23. Bayram N, Van Wely M, Kaaijk EM, Bossuyt PM, Van der Veen F. Using an electrocautery strategy of recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. *BMJ.* 2004;328:192-7.
24. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006;12:13-21.
25. Esinler I, Bayar U, Bozdogan G, Yarali H. Outcome of intracytoplasmic sperm injection in patients with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries. *Fertil Steril.* 2005;84:932-7.
26. Mulders AG, Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. IVF outcome in anovulatory infertility (WHO group 2)-including polycystic ovary syndrome-following previous unsuccessful ovulation induction. *Reprod Biomed Online.* 2003;7:50-8.
27. Nyboe A, Gianaroli L, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2000. Results generated from European registers by ESHRE The European IVF-monitoring programme (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod.* 2004;19:490-503.
28. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic «drilling» by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;3:CD001122.
29. Palomba S, Orio F Jr, Nardo LG, Falbo A, Russo T, Corea D, et al. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4801-9.
30. Seow KM, Juan CC, Hwang JL, Ho LT. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects. *Semin Reprod Med.* 2008;26:101-10.
31. Urman B, Tiras B, Yakin K. Assisted reproduction in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2004;8:419-30.
32. Imani B, Eijkemans MJ, Faesen GH, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BC. Prediction of the individual follicle stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotrophic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil Steril.* 2002;77:83-90.
33. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Tanbo T, Abyholm T. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 2001;16:1086-91.
34. Hardy K, Robinson FM, Paraschos T, Wicks R, Franks S, Winston RM. Normal development and metabolic activity of

- preimplantation embryos in vitro from patients with polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 1995;10:2125-35.
35. Gaitán P, Navarro J, Remohí J, Simón C, Pellicer A. La fecundación in vitro en pacientes con ovarios poliquísticos. *Cuad Med Reprod.* 1998;4:203-28.
36. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Asís R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005;83:1454-60.
37. Jakubowicz DJ, Ioumo MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE. Effects of metformin on early pregnancy loss in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:524-9.
38. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril.* 2001;75:46-52.
39. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic syndrome treated with metformin. *Hum Reprod.* 2002;17:2858-64.
40. Checa MA, Requena A, Salvador C, Tur R, Callejo J, Espinos JJ, et al. Insulin-sensitizing agents: use in pregnancy and as therapy in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2005;11:375-90.