

## Resultados de tratamientos de reproducción asistida tras drilling ovárico en mujeres con síndrome de ovario poliquístico

### *IVF outcomes after ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome*

Alicia Marzal Escrivá, César Díaz García, Begoña Varo Gómez-Marco, Ana Monzó Miralles, Antonio Pellicer Martínez, Alberto Roméu Sarrió.

Servicio de Ginecología y Reproducción Humana. Hospital Universitario la Fe, Valencia, España.

#### **Resumen**

**Objetivo:** Analizar el efecto del drilling ovárico sobre los resultados de los tratamientos de fecundación *in vitro* (FIV) en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP). **Materia y método:** Se diseñó un estudio retrospectivo en el que se identificaron las pacientes diagnosticadas de SOP que habían sido intervenidas mediante drilling ovárico entre enero de 2000 y enero de 2009. De estas pacientes se seleccionó a aquellas que realizaran un ciclo de FIV previo a la intervención quirúrgica y otro posterior. En estas pacientes se compararon los resultados de FIV/ICSI pre y post-drilling. **Resultados:** 23 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. En la estimulación ovárica no encontramos diferencias significativas en la dosis de FSH utilizada, el número de folículos, el número de ovocitos totales, ovocitos MII y el número de embriones. Los niveles de estradiol el día de hCG fueron significativamente menores en los ciclos realizados postintervención. Además encontramos una disminución en la tasa de cancelación post-drilling (52,9% vs 4,8%), especialmente por riesgo de hiperestimulación. Trece pacientes lograron gestar en el ciclo posterior a la intervención quirúrgica. La tasa de gestación clínica por ciclo iniciado fue del 61,9% y se alcanzó una tasa de recién nacido vivo del 84,6%. **Conclusiones:** El drilling ovárico es un procedimiento útil en el manejo y tratamiento de mujeres con SOP que desean gestar. En nuestra población de pacientes el drilling logra una disminución del riesgo de hiperestimulación ovárica y elevadas tasas de gestación y de recién nacido vivo tras FIV.

**Palabras Claves:** Drilling ovárico. SOP. FIV/ICSI.

---

**Correspondencia:** Alicia Marzal Escrivá  
aliciamarzal@hotmail.com  
Av. Campanar 21,  
4009 Valencia

### **Summary:**

*Objective: The aim of this study was to evaluate the efficacy of ovarian drilling prior to IVF treatment in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). Material and Methods: A retrospective study was designed. Patients with PCOS who underwent ovarian drilling between January 2000 to January 2009 were selected. Only patients in whom an IVF/ICSI treatment was performed prior and after surgery were included. We compared the IVF/ICSI results. Results: Over the study period, 23 patients met the inclusion criteria. The comparison of gonadotrophin-stimulated cycles before and after ovarian drilling revealed no significant differences of dosage of FSH used, number of follicles, number of eggs collected, MII oocytes, and number of embryos. A significantly lower oestradiol level was found in the cycles after surgery. We also found a significant reduction of the canceled cycles (52,9% vs 4,8%), particularly due to high risk of hyperstimulation. 13 pregnancies were obtained following the surgery. The pregnancy rate per cycle after drilling were 61.9%, and a the take-home baby rate was 84,6%.*

*Conclusion: Our data suggest that the ovarian drilling is effective in improving IVF results of patients with PCOS. The hyperstimulation risk is lower and the pregnancy rate is successful.*

**Key Words:** Ovarian drilling, PCOS, IVF/ICSI.

## **INTRODUCCIÓN**

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes en la mujer. Afecta al 5-10% de las mujeres en edad reproductiva (1), de manera que se estima que en todo el mundo hay 105 millones de mujeres afectadas en las edades comprendidas entre los 15 y 49 años (2). Aunque es muy difícil establecer la prevalencia de este síndrome ya que depende de los criterios diagnósticos empleados para su determinación. El SOP supone la causa más frecuente de esterilidad anovulatoria, apareciendo en un 75% de estos casos.

La primera línea de tratamiento para las pacientes con SOP que desean gestar es el citrato de clomifeno (CC), especialmente si son delgadas y no presentan resistencia a la insulina (3). Un 75-80% de las mujeres tratadas con CC ovulan (3). La tasa total de embarazos es del 30-40%, aunque la tasa acumulada asciende hasta el 60% en los seis primeros ciclos (4). Sin embargo el 25 % de las pacientes son resistentes a este tratamiento o no gestan aunque logren ovular, por lo que habría que recurrir a otras opciones (5). En estos casos algunos autores consideran como tratamiento de segunda línea la realización de una estimulación ovárica controlada (6). Ahora bien, debido a la gran sensibilidad de las pacientes con SOP a la estimulación con gonadotropinas, existe mayor frecuencia de embarazos múltiples y síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) con esta opción de tratamiento (7).

La multipunción ovárica diatérmica por laparoscopia (drilling ovárico) actualmente se plantea, por otros autores, como tratamiento de segunda línea en mujeres con SOP resistentes a CC. Esta técnica, que

fue descrita por primera vez en 1984 (8), en los últimos años ha sufrido una importante expansión, con el reciente interés y desarrollo de la cirugía endoscópica. Los argumentos a favor del tratamiento quirúrgico son la mínima morbilidad asociada, la eliminación de la estrecha monitorización necesaria en la estimulación con gonadotropinas y el descenso en la tasa de gestaciones múltiples (9). Además los últimos datos publicados no observan diferencias en la tasa de recién nacidos vivos y en la tasa de abortos entre mujeres con SOP resistente a CC tratadas mediante drilling laparoscópico y las tratadas con gonadotropinas (6 y 9). Además, después de un breve episodio quirúrgico, permite la reproducción no medicalizada a las mujeres así tratadas y sus parejas.

Por el momento se desconoce el beneficio real de la realización del drilling previo al inicio de FIV/ICSI en las pacientes estériles con SOP que presentan resistencia al CC, ya que en la literatura no existen grandes series, ni estudios prospectivos, aleatorizados que lo analicen, y los trabajos disponibles no permiten llegar a un consenso al respecto. Con este estudio se pretende evaluar el efecto clínico del drilling sobre los resultados de la fecundación in Vitro (FIV/ICSI).

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo de estudio y diseño:**

Se ha realizado un estudio retrospectivo, comparativo de cohorte, entre ciclos de FIV/ICSI realizados en la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitario La Fe de Valencia, España, siguiendo la práctica clínica habitual.

### Población de estudio:

Se estudió un grupo de pacientes diagnosticadas de SOP (según los criterios de Rotterdam) que habían sido intervenidas mediante multipunción ovárica laparoscópica entre los años 2000 y 2009. De estas pacientes se seleccionaron aquellas que habían realizado al menos un ciclo de FIV sin gestación, previo al tratamiento quirúrgico, y otro ciclo de FIV posterior a la intervención.

El drilling se practicó en estas pacientes con intención de disminuir el riesgo de hiperestimulación y de mejorar el pronóstico de una nueva FIV, tras el fracaso de la anterior.

### Variables de estudio:

Se evaluó los efectos del drilling ovárico sobre los resultados de los tratamientos de fecundación in vitro en una población de pacientes afectas de síndrome de ovario poliquístico (SOP), en términos de:

- Respuesta ovárica a la estimulación.
- Tasa de cancelación.
- Tasa de gestación.
- Tasa de recién nacido vivo: Feto de más de 24 semanas y 500 gr.
- Tasa de aborto.

### Técnica quirúrgica:

El drilling se realizó siempre bajo anestesia general, mediante tres puertos de trabajo. La entrada en cavidad abdominal se realizó mediante incisión semilunar periumbilical, seguida de apertura por planos y entrada con trocar de Hasson. A través del trocar umbilical de 12 mm se introdujo la óptica, confirmando el correcto acceso y realizando neumoperitoneo con CO<sub>2</sub>. Mediante transiluminación se identificaron los vasos epigástricos y se procedió a la colocación de los trocares accesorios bajo visión laparoscópica: incisión de 5 mm en ambas fosas iliacas. Se fijaron los ovarios mediante el empleo de pinza de agarre atraumática y se practicaron 10 punciones mediante electrocoagulación monopolar en cada ovario, perpendicularmente a la superficie del ovario, con una profundidad de aproximadamente 5 mm de forma que se abarcara corteza ovárica. Se irrigó la superficie del ovario con solución cristaloide y se comprobó la correcta hemostasia. No se emplearon barreras antiadherentes.

### Técnica de reproducción asistida:

Una vez realizado el drilling la estimulación ová-

rica a realizar se programó y practicó según el protocolo clínico de actuación de la Unidad de Reproducción Asistida (10). En todos los casos se realizó un tratamiento de Fecundación in Vitro (FIV). La elección de la técnica de fecundación (FIV clásica o ICSI) se estableció en función de los parámetros seminales según la clasificación de la OMS (11).

Se estableció un periodo máximo de 6 meses entre el drilling y la realización de la TRA.

### Análisis estadístico:

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 12.0. Se comprobó que todas las variables se ajustaban a una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. El estudio comparativo se realizó mediante test paramétricos: test t-student para muestras apareadas y Chi-cuadrado. En estas pacientes se realizó análisis estadístico como muestras apareadas, empleando a cada paciente como su propio control. El límite de significación estadística se definió en  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Durante el periodo del estudio cumplieron los criterios de inclusión un total de 23 pacientes.

Las características de la muestra se muestran en la Tabla 1. Puede observarse que la edad media de la mujer en el primer ciclo fue de  $32,23 \pm 3,28$  años, mientras que la de sus parejas fue de  $36,17 \pm 4,27$  años. Presentaron en los ciclos previos a la intervención una historia de esterilidad de  $5,52 \pm 2,52$  años de

**Tabla 1**

*Características de la muestra*

	PREVIO DRILLING	POSTERIOR DRILLING
EDAD mujer	$32,23 \pm 3,28$	$33,58 \pm 3,31$
EDAD varón	$36,17 \pm 4,27$	$37,52 \pm 4,28$
LH basal (mUI/mL)	$7,42 \pm 4,94$	$4,37 \pm 2,16$
FSH basal (mUI/mL)	$5,67 \pm 2,8$	$6,15 \pm 2,02$
LH/FSH	$1,72 \pm 1,55$	$0,99 \pm 0,98$
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	$24,53 \pm 4,43$	$25,24 \pm 4,54$
Años esterilidad	$5,52 \pm 2,52$	$6,70 \pm 3,17$

Las variables se expresan en media  $\pm$  desviación estándar.

\* $p < 0,05$

duración como media. En los ciclos post-drilling las parejas mostraron mayor edad y mayor número de años de esterilidad, ya que, en ocasiones, se tuvo que demorar el tratamiento por causa de la lista de espera. El índice de masa corporal de las pacientes antes de practicar la cirugía fue de  $24,53 \pm 4,43$  kg/m<sup>2</sup>; menor al presentado por las pacientes en los ciclos que se realizaron posteriormente.

En el 100% de las pacientes la causa principal de esterilidad fue considerada la anovulación por el SOP, sin embargo presentaron un diagnóstico secundario 5 pacientes, 4 presentaban asociada lesión tubárica no obstructiva y una de ellas sufría una disfunción sexual. Además existió factor masculino asociado en el 95,7 %, en la mayoría de los casos en grado moderado (69,6%). Teniendo en cuenta estos datos, aunque tras el drilling se logra una ovulación espontánea en prácticamente un 80%, se decidió realizar FIV en todas las pacientes. El 100% de las mujeres presentaban una esterilidad primaria, eran nulíparas, sin existir diferencias entre ambos grupos. En estos datos ambas grupos son homogéneos, puesto que cada paciente es su propio control.

Apoyando el diagnóstico de SOP las pacientes presentaron un cociente LH/FSH medio de 1,75 y se produjo un descenso significativo del mismo después del drilling. No existieron diferencias significativas en las determinaciones hormonales de FHS y LH basales (en día 3 de ciclo) tras realizar la intervención quirúrgica.

Los dos grupos coincidieron en el tipo de técnica de reproducción asistida empleada. En el grupo pre-drilling se realizó FIV en el 23,5% de los casos e ICSI en el 76,5%, mientras que tras la cirugía los ciclos fueron 14,3% de FIV, 4,8% de FIV/ICSI y 78,9% de ICSI.

No se observaron, tampoco, diferencias entre los dos grupos en los días de estimulación y las dosis totales de gonadotropinas que se emplearon durante la estimulación ovárica. Las características más importantes de la hiperestimulación ovárica controlada se muestran en la Tabla 2.

Antes de realizar el drilling ovárico se canceló el 52,9 % de los ciclos. La causa fue el riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica en el 21,7%. En los ciclos restantes se observó el crecimiento de un total de  $26,71 \pm 12,46$  folículos, con una media de 10,23 folículos mayores de 16 mm y un estradiol medio el día de la punción de  $3363 \pm 2124,53$  pg/ml. En la punción ovárica se obtuvieron  $9,85 \pm 4,77$  ovocitos como media, de los que  $9,42 \pm 4,39$  fueron metafase II. En los ciclos de FIV/ICSI postdrilling, sin embargo, se canceló el 4,8% de las estimulaciones, exis-

**Tabla 2**  
Parámetros del ciclo

	PREVIO DRILLING	POSTERIOR DRILLING
FSH total (UI)	1475 ± 536,48	1781,52 ± 917,36
DIAS estímulo	10,82 ± 2,35	10,47 ± 1,66
E2 día HCG (pg/mL)	3363,35 ± 2124,53*	2172 ± 871,49*
FOLICULOS totales	26,71 ± 12,46	20,42 ± 8,78
FOLICULOS 16 mm	10,23 ± 4,77	7,88 ± 2,23
DIAMETRO fol. mayor	20,58 ± 2,95	20,11 ± 1,53
OVOCITOS	9,85 ± 4,77	9,42 ± 4,39
METAFASES II	2,57 ± 4,54	5,28 ± 4,75
EMBRIONES totales	5,33 ± 2,42	4,50 ± 2,73
T.FERTILIZACIÓN	73,73 ± 38,12	63,18 ± 34,32

Las variables se expresan en media ± desviación estándar.  
\*p < 0,05

tiendo una disminución significativa de las cancelaciones, especialmente las causadas por riesgo de desarrollo de síndrome de hiperestimulación. Los niveles de estradiol el día de hCG fueron significativamente menores en los ciclos realizados tras la intervención, con una media de  $2172 \pm 871,49$  pg/ml. Los resultados obtenidos no difirieron y se obtuvieron cifras similares de folículos totales y mayores de 16 mm en el día de la punción y de ovocitos totales recuperados y ovocitos maduros. Estos datos los podemos observar en las Tablas 2 y 3.

No se encontraron diferencias en el número de embriones transferidos entre ambos grupos: antes del

**Tabla 3**  
Resultados

	PREVIO DRILLING	POSTERIOR DRILLING
T. CANCELACIÓN	52,9	4,8*
T. TRANSFERENCIA	75	94,7
T. GESTACIÓN (ciclo iniciado)	0	61,9*
T. ABORTO	0	13*
T.RNV	0	84,6*
T.GEMELARES	0	23,1*

Las variables se expresan en porcentaje.  
RNV: recién nacido vivo.  
\*p < 0,05\*

drilling se transfirieron como media 2,06 embriones y posteriormente 1,71 embriones/transferencia. La tasa de transferencia por ciclo iniciado fue superior en los tratamientos de las pacientes después de la intervención, pero sin significación estadística.

Trece pacientes lograron gestar en el ciclo posterior a la intervención quirúrgica: 11 recién nacidos vivos y 3 abortos antes de la semana 12. De estas 11 gestaciones, sólo 3 fueron gemelares, un 23,1 % de los embarazos obtenidos. En estos ciclos, por lo tanto, la tasa de gestación clínica por ciclo iniciado fue de 61,9% y se alcanzó una tasa de recién nacido vivo por ciclo iniciado del 84,6 %. La tasa de implantación en el análisis de los datos tras el drilling coincidió con la tasa de gestación clínica.

## DISCUSIÓN

El drilling Ovárico ha demostrado ser efectivo en la restitución de la función ovárica en mujeres con SOP (8). En un metanálisis de 35 publicaciones el 82% de las mujeres ovularon espontáneamente tras la realización del drilling y el 63% lograron gestar (12). El mecanismo preciso por el cual el drilling logra mejorar la función ovárica se desconoce. Se postula que podría deberse a un bloqueo temporal de la producción local de andrógenos y en consecuencia una mejoría en la maduración del folículo y el ovocito (13). De hecho se ha observado una disminución en los niveles séricos de andrógenos y de hormona luteinizante (LH), y un aumento en los niveles de la hormona folículo estimulante (FSH) después del drilling (14). Se piensa que estos cambios endocrinos convierten el ambiente intrafolicular adverso predominantemente androgénico en un medio estrogénico (15) y restablecen la normalidad del ambiente hormonal mediante la corrección de trastornos de la retroalimentación hipofisaria (16). En nuestro análisis de las características basales de las pacientes no hemos logrado demostrar un descenso significativo de la FSH y la LH basal, sin embargo el cociente LH/FSH después de la realización del drilling presentó un descenso medio de 0,73 puntos.

Ahora bien, aunque el drilling tiene éxito en la inducción de la ovulación en una importante proporción de mujeres (67 % ovulaciones espontánea a las 8 semanas de la cirugía) (7), y mejora la respuesta del ovario a los agentes de inducción de la ovulación, se ha evidenciado que la duración de este efecto es temporal. Según la mayoría de autores el drilling modifica la función ovárica durante los 6 meses posteriores a la cirugía. Por esa razón en nuestro estudio fijamos

un intervalo de tiempo para la realización del ciclo de FIV/ICSI postdrilling máximo de 6 meses (17, 18 y 19).

En las mujeres con SOP resistentes al CC se ha visto que el drilling no sólo mejora las tasas de ovulación espontánea y los niveles hormonales, como ya se ha comentado, sino que también mejora la respuesta ovárica al tratamiento con gonadotropinas (20). De hecho algunos autores han encontrado que las dosis de gonadotropinas necesarias para lograr un desarrollo multifolicular en ciclos de FIV/ICSI disminuyen tras realizar drilling tanto por vía laparoscópica (21) como vaginal (22). El grupo de Farhi y cols. publica un descenso significativo tanto del número de ampollas de FSHr empleadas para la estimulación ovárica en los ciclos de FIV como del número de días de estimulación, tras la realización del drilling (23). Sin embargo en el presente estudio no se han encontrado diferencias en cuanto a las dosis de gonadotropinas empleadas ni la duración de la estimulación ovárica.

En general, en las pacientes con SOP, la respuesta a la estimulación ovárica controlada es diferente, comparándola con la obtenida en pacientes con ovarios normales. Presentan mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica y por lo tanto presentan unas tasas de cancelación superiores que los ciclos de reproducción asistida en pacientes normales (24, 25 y 26). Bayram y cols. encuentran que, tras el drilling, comparando con ciclos de estimulación sin cirugía previa, existen diferencias significativas entre ambos grupos, de manera que en el grupo de pacientes con drilling ovárico no se produjo ningún caso de hiperestimulación ovárica. Este dato se repite en la mayoría de estudios más recientes (6, 23 y 7). En nuestro estudio hemos logrado disminuir el número de ciclos cancelados por riesgo de hiperestimulación al realizar la intervención quirúrgica previamente al inicio de la administración de gonadotropinas. Y esto se ve reflejado en el descenso significativo de los niveles de estradiol el día de hCG y el número de folículos desamollados.

Hay autores que afirman que esta respuesta anómala a las gonadotropinas puede repercutir en menores tasas de fertilización, menor número de embriones de buena calidad (27) y tasas de gestación más bajas en los ciclos de FIV/ICSI (20 y 22). Realizando el drilling previo a un ciclo de FIV/ICSI muchos autores observan muy buenos resultados, con tasas de gestación de hasta el 71% a los 6 meses (28). En los estudios comparativos, mientras que algunos autores (23) encuentran mayores tasas de gestación y fertilización en ciclos de TRA en las mujeres con SOP pretratadas con drilling frente a las no tratadas, otros no eviden-

cian dicha mejoría (7 y 23). En nuestro caso no encontramos diferencias en la tasa de fertilización, ni en la calidad embrionaria. Las tasas de gestación y gestación evolutiva tras el drilling fueron comparables a las del resto de pacientes del servicio. De todos los ciclos realizados antes de la multipunción, no se obtuvo ninguna gestación, por definición, puesto que se incluyeron en el estudio pacientes en las que la FIV/ICSI anterior fuera fallido.

Además existe consenso entre los autores al afirmar que en el SOP existe peor crecimiento folicular y maduración ovocitaria deficiente (25 y 26). Por lo tanto la respuesta exagerada del ovario en los ciclos de FIV de las mujeres con SOP supone el desarrollo de una importante cohorte de folículos que desemboca en un exceso de riesgo de hiperestimulación y la obtención de un número elevado de ovocitos inmaduros. Una potencial intervención para mejorar los resultados de las TRA en estos casos sería la punción folicular precoz y posterior maduración *in vitro* de los ovocitos. Al respecto no existen estudios aleatorizados controlados, por lo que por el momento no puede recomendarse la maduración *in vitro* de los ovocitos en las pacientes con SOP, pero se trata de una muy importante línea de investigación que precisa realización de trabajos amplios prospectivos y aleatorizados (29).

Por otro lado, existen diferentes métodos para la realización de la cirugía del ovario, electrocoagulación, láser, vía vaginal... en las últimas publicaciones se está demostrando eficaz el uso de la vía transvaginal para la realización del drilling, que muestra como ventajas: acceso transvaginal, más simple, especialmente en mujeres obesas, disminución del riesgo quirúrgico de formación de adherencias y baja morbilidad asociada. Por lo que diferentes autores lo consideran eficaz y menos lesivo, siendo su elección de tratamiento para las mujeres con SOP resistentes al clomifeno (30). Esta es, por lo tanto, otra de las posibles líneas de investigación.

Aunque el diseño de un estudio con pacientes con control de sí misma, como el presente, puede parecer subóptimo porque parte del efecto se puede deber al fenómeno de "regresión hacia la media" (31 y 32), presenta otras ventajas como el control, casi absoluto, de factores de confusión.

En conclusión tras el drilling, dentro de los ciclos de FIV, se disminuye el riesgo de cancelación por hiperestimulación y se consiguen tasas de gestación y de recién nacidos vivos sanos apreciables. Así aunque el número de pacientes incluidas en el estudio es pequeño, si estos resultados se confirmaran en estudios prospectivos y aleatorizados, con muestras mayores, probablemente se demostraría que el drilling previo a

FIV/ICSI en pacientes con fallos previos en las TRA es una opción de tratamiento adecuada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Asunción M, Calvo MR, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF:** A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2434-8.
2. **Azziz R, Woods KS, Reyna R:** The prevalence and features of polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9.
3. **Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, Tolino A, Carmina E, Colao A, Zullo F:** Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in non obese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7):4068-74.
4. **Homburg R:** The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol* 2003;1:109.
5. **Beck JI, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C:** Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jan 25;(1):CD002249.
6. **Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J:** Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jul 18;(3):CD001122.
7. **Van Wely M, Bayram N, van der Veen F:** Predictors for treatment failure after laparoscopic electrocautery of the ovaries in women with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20(4):900-5.
8. **Stein IF, Leventhal ML:** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-91.
9. **Van Wely M, Bayram N, Bossunyt PMM, Van der Veen F:** An economic comparison of a laparoscopic electrocautery strategy and ovulation induction with recombinant FSH in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004;19(8):1741-5.
10. **Ferrando M, Monzó A, Gómez-Tébar LL, Fernandez-Colom PJ, Garcia-Gimeno T, Romeu A:** Evanescencia embrionaria. Factor pronostico, papel de la calidad embrionaria. *Rev IberoA Fertil y Repr.* 2006

11. **WHO laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction.**: 4th edn. Cambridge University press, Cambridge, p17
12. **Donesky BW, Adashi EY.**: Surgically induced ovulation in the polycystic ovary syndrome: wedge resection revisited in the age of laparoscopy. *Fertil Steril* 1995;63:439-63.
13. **Shibahara H, Hirano Y, Kikuchi K, Suzuki T, Takamizawa S, Suzuki M.**: Postoperative endocrine alterations and clinical outcome of infertile women with polycystic ovary syndrome after transvaginal hydrolaparoscopic ovarian drilling. *Fertil Steril* 2006;85:244-6.
14. **Armar NA, McGarrigle HH, Honour J.**: Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1990 Jan;53(1):45-9.
15. **Farquhar CM, Williamson K, Gudex G, Johnson NP, Garland J, Sadler L.**: A randomized controlled trial of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotrophin therapy for women with domiphene-resistant polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:404-11.
16. **Balen AH, Tan SL, Jacobs HS.**: Hypersecretion of luteinising hormone: a significant cause of infertility and miscarriage. *Obstet Gynaecol* 1993;100(12):1082-9.
17. **Greenblatt E & Casper RF.**: Endocrine changes after laparoscopic ovarian cautery in polycystic ovarian syndrome. *Am J Obst Gynecol* 1987;156:279-285.
18. **Armar N, McGarrigle H.**: Laparoscopic ovarian surgery in the management of anovulatory infertility in women with polycystic ovaries: endocrine changes and clinical outcomes. *Fertil Steril* 1991; 53: 44-9.
19. **Liguori G, Tolino A, Moccia G, Scognamiglio G & Nappi C.**: Laparoscopic ovarian treatment in infertile patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). Endocrine changes and clinical outcome. *Gynecol Endocrinol* 1996;10:257-64.
20. **Cohen J.**: Laparoscopic surgical treatment of infertility related to polycystic ovary syndrome. *Human Reprod* 1996;(2):337-334.
21. **Farquhar CM, Williamson K, Garland J, Brown P.**: An economic evaluation of laparoscopic ovarian diathermy versus gonadotrophin therapy for women with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004;19:1110-5.
22. **Ferraretti A, Gianaroli, M.D, Magli M.**: Transvaginal ovarian drilling: a new surgical treatment for improving the clinical outcome of assisted reproductive technologies in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001;76(4):814-6.
23. **Farhi J, Soule S, Jacobs HS.**: Effect of laparoscopic ovarian electrocautery on ovarian response and outcome of treatment with gonadotropins in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;64(5):930-5.
24. **Hart R.**: PCOS and infertility. *Panminerva Med.* 2008; 50(4):305-14.
25. **Smith J, Camus M, Devroey P, Evard P.**: Incidence of severe ovarian hyperstimulation syndrome after gonadotropin releasing hormone agonist/ HMG superovulation for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1991;6:933-7.
26. **Owen EJ, West CA, Mason BA, Jacobs HS.**: Cotreatment with growth hormone for poor responders in IVF-ET. *Fertil Steril* 1991;56:1104-10.
27. **Dor J, Shulman A, Levrant D, Ben-Rafael Z.**: The treatment of patients with polycystic ovarian syndrome by in-vitro fertilization and embryo transfer: a comparison of results with those of patients with tubal infertility. *Human Reprod* 1990;5(7):816-8.
28. **Herve Fernandez, M.D, Jean-Dominique Alby, M.D, Amelie Gervaise, M.D.**: Operative transvaginal hydrolaparoscopy for treatment of polycystic ovary syndrome: a new minimally invasive surgery. *Fertil Steril* 2001;75: 608-11.
29. **Siristatidis CS, Maheshwari A, Bhattacharya S.**: In vitro maturation in sub fertile women with polycystic ovarian syndrome undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 21(1):CD006606.
30. **Gordts S, Gordts S, Puttemans P, Valkenburg M.**: Transvaginal hydrolaparoscopy in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2009; 91(6):2520-6.
31. **Rose and Barcker.**: Epidemiology for the non initiated. Observer variation. *Br Med J* 1978; 2:1006-1007.
32. **Louis TA, Lavori PW, Bailar JC.**: Crossover and self-controlled designs in clinical research. *Medical Use of statistics.* NEJM Books MA 1986:67-90.