

## **FSH recombinante versus FSH urinaria en la estimulación ovárica para inseminaciones artificiales conyugales intrauterinas. Estudio prospectivo y randomizado**

### *Recombinant FSH versus urinary FSH in ovarian stimulation for intrauterine insemination with Husband's sperm. Prospective and randomised study*

Parés P, Bordas J R, Sak M J, Suñol J, Bassas Ll\*, Viscasillas P, Calaf J.

Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Servicio e Andrología Fundació Puigvert\*, Programa de Reproducción Asistida Fundació Puigvert-Hospital de Sant Pau, Barcelona.

#### **Resumen**

*El objetivo del trabajo fue evaluar la eficiencia y eficacia de la FSH recombinante (FSHr) comparada con la FSH urinaria altamente purificada (FSHu) en la estimulación ovárica de pacientes estériles sometidas a inseminaciones intrauterinas.*

*Se planteó un trabajo prospectivo y randomizado con un diseño de grupos paralelos. Fueron reclutadas de nuestro programa de reproducción asistida 55 parejas para el grupo de FSHr y 61 para el grupo de FSHu, con unas condiciones demográficas iguales para los dos grupos, exceptuando las características seminales, por lo que nos centramos principalmente en el estudio de la eficiencia. Se estimularon 172 ciclos con 150 UI de FSHr y 226 con 150 UI de FSHu; se practicaron controles ecográficos y de estradiol, efectuando las inseminaciones a las 20 y 40 horas de la administración de HCG.*

*Se valoró la eficiencia de los tratamientos de estimulación mediante: días de estimulación, ampollas de FSH administradas, número de folículos, niveles de estradiol, ciclos cancelados, tasa de abortos, tasa de hiperestimulación. Se valoró la eficacia mediante las tasas de gestación por pareja y por ciclo.*

*Los resultados mostraron un menor número de ampollas necesarias para la estimulación ovárica en el grupo de FSHr versus el de FSHu, así como una tendencia a un menor número de días de estimulación. El resto de parámetros que valoran la eficiencia no mostraban diferencias estadísticamente significativas. Nuestros resultados permiten concluir que las gonadotropinas recombinantes parecen ser más eficientes que las urinarias.*

**Palabras clave:** inseminación artificial intrauterina. Estimulación ovárica. FSH recombinante

---

**Correspondencia:** Dr. Pere Parés  
Servicio Obstetricia Ginecología  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau  
C/ Sant Antoni Mà Claret 167  
08025 Barcelona

## Summary

*The objective was to compare the efficacy and efficiency of recombinant human FSH (r-FSH) and urinary human FSH (u-FSH) for ovarian stimulation during husband intrauterine insemination for the treatment of the infertility.*

*We designed a randomised, controlled parallel-group trial and enrolled 55 women in the r-FSH arm and 61 in the u-FSH arm. A baseline clinical characteristic was similar in both groups except for seminal parameters and this is the reason why we centre our attention in the efficiency analysis.*

*A total of 172 cycles were stimulated with 150 UI/d of r-FSH and 226 with 150 UI/d of u-FSH. Sonographic and oestradiol monitoring was done and the insemination performed 20 and 40 hours after the administration of HCG.*

*Efficiency was evaluated considering the duration of stimulation, the number of ampoules used, the number of follicles developed, the level of oestradiol, the cancellation rate, the abortion and the hyperstimulation rate. The efficacy was studied by means of the pregnancy rate per cycle and per couple.*

*When r-FSH were administered we found that a lower number of ampoules were employed and a tendency to a shorter stimulation period. The rest of parameters did not show any statistical difference.*

*In our hand r-FSH are more efficient than u-FSH for ovarian stimulation in an artificial insemination husband programme.*

**Key words:** Intrauterine insemination. Ovarian stimulation. Recombinant FSH. Urinary FSH.

## INTRODUCCIÓN

La inseminación artificial intrauterina (IACI) es sin lugar a dudas una de las técnicas más empleadas en los tratamientos de esterilidad conyugal. Está plenamente aceptado que la estimulación ovárica mediante gonadotropinas, mejora las tasas de gestación en las IACI respecto a las practicadas en ciclo espontáneo o estimuladas con citrato de clomifeno. (1)

Hasta hace pocos años todas las gonadotropinas de utilización clínica, eran elaboradas a partir de orina de mujeres menopausicas, pero en la actualidad gracias a las técnicas de ingeniería genética disponemos de gonadotropinas recombinantes. La producción de FSH mediante estos procesos aporta teóricamente múltiples ventajas: disponibilidad ilimitada del producto sin depender de la recolección de orina, homogeneidad de todos los lotes del preparado evitando variabilidades en la respuesta clínica de la paciente, pureza absoluta al no contener proteínas contaminantes que si existían en los preparados urinarios y sobre todo la composición totalmente libre de LH. (2,3)

En el campo puramente clínico, son muchas las publicaciones que demuestran una mayor eficiencia de la FSH recombinante (FSHr) frente a la FSH urinaria altamente purificada (FSHu) (4-6), y también una mayor eficacia. (7, 8). Sin embargo, la mayoría de trabajos han sido realizados en ciclos de fecundación in vitro (FIV) y solamente un artículo en inseminaciones artificiales conyugales intrauterinas (IACI) ha sido publicado en el mismo sentido que los anteriores. (9)

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la eficiencia y eficacia de la FSHr comparada con la FSHu en la estimulación ovárica de pacientes estériles sometidas a IACI.

El objetivo de nuestro trabajo fue evaluar la eficiencia y eficacia de la FSHr comparada con la FSHu en la estimulación ovárica de pacientes estériles sometidas a IACI.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Las pacientes fueron reclutadas entre aquellas parejas que consultaron a nuestro servicio por esterilidad conyugal y que les fueron indicada para su tratamiento la práctica de IACI, entre 1999 y 2000.

Previamente a la indicación de IACI, todas las mujeres tenían un estudio completo de esterilidad con: temperaturas basales, analítica hormonal basal, biopsia de endometrio, test postcoital, histerosalpingografía y laparoscopia. Asimismo los conyugues habían realizado como mínimo una exploración andrológica completa y dos seminogramas, si estos eran normales, valorados mediante los criterios de normalidad de la OMS. (10) Ello determinó que se detectaran las siguientes patologías entre las parejas randomizadas: endometriosis 22%, factor cervical 8,5%, trastornos ovulatorios 3,1%, factor inmunológico 1%, oligozoospermia 5,5%, astenozoospermia 8,5%, oligoastenoteratozoospermia 19,8%, esterilidad de ori-

gen desconocido 27,7% y un otras patologías con menor incidencia que en conjunto agrupaban al 2,9%.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron: esterilidad de mas de un año de evolución, estudio completo de esterilidad en los dos miembros de la pareja, diagnóstico de esterilidad establecido o esterilidad de causa desconocida, al menos una trompa de Fallopio normal en la mujer y espermatozoides con un test de selección espermático superior a  $1,5 \times 10^6$ /ml. de espermatozoides con movilidad grado 3.

Los criterios de exclusión para el protocolo fueron: parejas que no cumplieran los criterios de inclusión y mujeres con diagnóstico de ovarios poliquísticos.

El método de inseminación artificial conyugal inreuterina empleado por nosotros ya ha sido publicado previamente (11) La estimulación ovárica se inició en el tercer día del ciclo con 150 UI de FSHr (Gonal F®; laboratorios Serono Madrid España) o con 150 UI de FSHu (Neo Fertinorm® laboratorios Serono Madrid España) La administración fue subcutánea en ambos productos y por la propia paciente o por personal de enfermería. La monitorización ovárica se inició el día 7 del ciclo mediante determinaciones de estradiol plasmático y ecografía transvaginal, ajustándose las dosis de gonadotropinas de acuerdo a la respuesta ovárica.

La gonadotropina coriónica humana, HCG 10.000 UI (Profasi HP 10.000 ®, laboratorios Serono Madrid España), fue administrada cuando al menos existía un folículo superior a 18 mm de diámetro y niveles de estradiol superiores a 150 pg/ml. Únicamente se canceló el ciclo cuando existía mas de 4 folículos de 18 mm de diámetro o bien estradiol superior a 2000 pg/ml. Asimismo fue cancelado si el número de folículos de 10-16 mm de diámetro era superior a 6, con riesgo de padecer una hiperestimulación ovárica. En ningún caso se cancelo el ciclo por tener respuesta unifolicular.

La preparación espermática fue realizada mediante gradientes de Percoll. Se practicaron 2 inseminaciones por ciclo, a las 20 y 40 horas de la administración de la HCG, introduciendo 0.3ml del concentrado de espermatozoides. En todos los casos la fase lútea fue soportada con HCG, 5000 UI a los 5 días de la dosis inicial (Profasi HP 2500 ®, laboratorios Serono Madrid España)

Se practicaron en cada pareja un total de 6 ciclos de IACI, si no se conseguía previamente el embarazo. En todos los casos, entre ciclo y ciclo de tratamiento se dejaba uno de descanso, de acuerdo con nuestra practica habitual.

La gestación fue definida en todos los casos por la visualización de un saco gestacional y embrión con LCF positivo a las 6-7 semanas de amenorrea.

## Diseño del estudio

Fueron randomizadas un total de 126 parejas en dos grupos de tratamiento: 65 en el de FSHu y 61 en el de FSHr. En el primer grupo 4 parejas no llegaron a iniciar el tratamiento, quedando el grupo de FSHu en 61 parejas; en el grupo de FSHr fueron 6 parejas las que no iniciaron los ciclos, en 4 casos por no iniciar tratamiento y otras dos quedaron gestantes antes de iniciar el primer ciclo, con lo que el grupo quedo en 55 parejas. La randomización fue hecha mediante programa informático, asignándole a cada paciente en el momento de iniciar su primer ciclo de tratamiento el fármaco correspondiente, continuando con él durante los ciclos sucesivos. Los tratamientos fueron desconocidos para los laboratorios de análisis de estradiol y de preparación seminal. En la tabla 1 puede observarse la distribución del número de pacientes que fueron estimuladas en cada ciclo de tratamiento y en cada brazo del estudio.

Todas las pacientes fueron informadas del diseño del estudio y otorgaron su consentimiento al tratamiento propuesto tras la randomización.

**Tabla 1**

*Distribución del número de pacientes que fueron estimuladas en cada brazo farmacológico, según el número de ciclos practicados.*

Nº total de estimulaciones/ inseminaciones practicadas	Número de pacientes que recibieron estimulación	
	FSHr	FSHu
1	13	11
2	16	10
3	7	3
4	6	15
5	2	6
6	12	16

## Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron analizados aplicando el test de Chi-cuadrado y el test de "t" de Student para muestras no pareadas y de distinta varianza. Los resultados se presentan en forma de media y desviación estándar, así como para las variables cualitativas se expresan en numero de casos y porcentaje sobre el total de ellos. El grado de significación estadística fue asumido cuando la  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

No se encuentran diferencias en las características demográficas entre las parejas que formaron cada uno de los grupos de tratamiento respecto a la edad de la mujer, los años previos de esterilidad y el tipo de ésta, así como en las indicaciones por las cuales se acudió a las inseminaciones intrauterinas (Tablas 2 y 3). A pesar de la correcta randomización de las parejas si existen diferencias estadísticamente significativas en los parámetros seminales de ambos grupos (Tabla 5), comprobando una mayor calidad seminal en el grupo de las mujeres tratadas con FSHr, pudiendo lógicamente explicar diferencias en la tasa de gestaciones. Es por ello que solo podemos sacar conclusiones relativas a la eficiencia de los tratamientos en base a la respuesta ovárica, pero no en su eficacia respecto las tasas de gestación, si bien también las comentamos.

Si valoramos los parámetros de monitorización del ciclo (Tabla 4), vemos una tendencia a la menor duración de la estimulación ovárica en el grupo de FSHr ( $7,7 \pm 1,85$  versus  $8,1 \pm 2,6$ ;  $p=0,0950$ ). El número de ampollas de FSH consumidas por ciclo fue menor, con significación estadística, en el grupo de FSHr ( $13,7 \pm 4,87$  versus  $15,2 \pm 6,52$ ;  $p=0,0093$ ). No

**Tabla 2**

*Características demográficas de las parejas que recibieron estimulación ovárica para inseminaciones intrauterinas.*

Características demográficas	FSHr	FSHu	P
Número de parejas	55	61	
Edad de la mujer	$33.71 \pm 3.62$	$33.15 \pm 3.97$	NS
Duración de la esterilidad (años)	$4.0 \pm 2.06$	$4.7 \pm 3.77$	NS
Esterilidad primaria (%)	80.32	81.5	NS
Esterilidad secundaria (%)	19.67	18.46	NS
Indicación femenina (%)	32.78	35.38	NS
Indicación masculina (%)	36.02	40	NS
Esterilidad de origen desconocido	31.20	24.62	NS

**Tabla 3**

*Distribución de las parejas por indicaciones, según el brazo de tratamiento del estudio.*

Indicaciones	FSHr	FSHu
Esterilidad origen desconocido	19	16
Endometriosis	13	15
Factor cervical	4	6
Disovulación	2	2
Oligosatenozoospermia	2	2
Astenozoospermia	5	5
Oligoastenoteratozoospermia	10	15

**Tabla 4**

*Datos correspondientes al control de la estimulación folicular de las pacientes según grupo de tratamiento*

Parámetros de la estimulación ovárica	FSHr	FSHu	p
Nº. días estimulación	$7,7 \pm 1,85$	$8,1 \pm 2,68$	0,0950
Nº Ampollas de FSH	$13,7 \pm 4,87$	$15,2 \pm 6,52$	0,0093
Nº folículos $\geq$ 18mm.	$1,5 \pm 0,85$	$1,4 \pm 0,88$	NS
Nº folículos 16-17 mm.	$1,2 \pm 1,10$	$1,07 \pm 1,07$	NS
Nº folículos 10-15 mm.	$1,6 \pm 1,66$	$1,4 \pm 1,63$	NS
Estradiol día HCG pg/ml	$576,79 \pm 335,40$	$517,02 \pm 359,98$	NS
Estrad/nº folic > 16 mm	$70,37 \pm 71,83$	$89,13 \pm 127,07$	NS
Estrad/nº amp. FSH	$43,49 \pm 26,19$	$39,13 \pm 30,43$	NS
Porcentaje cancelación	4,06 (7/172)	2,65 (6/226)	NS

hubo diferencias en el número de folículos reclutados y desarrollados en ambos grupos, en todos los tamaños, así como en los niveles de estradiol alcanzados. La tasa de estradiol/número de ampollas de FSH administradas y la de estradiol/número folículos superiores a 16 mm de diámetro desarrollados, fue similar en ambos grupos.

Valorando las tasas de gestaciones de cada grupo, observamos una superioridad de las mismas en el grupo de mujeres tratadas con FSHr versus las tratadas con FSHu, sin alcanzar significancia estadística. Así en el grupo de la FSHr la tasa alcanzada fue del 50,9% (28/55) versus el grupo de FSHu del 39,3% (24/61). Si bien estas tasas deben ser corregidas porque en el primer grupo 6 gestaciones de las 28 fueron conseguidas espontáneamente en los ciclos de descanso, mientras que en el segundo grupo lo fueron 3 de las 24. Así pues una vez corregida la tasa de gestación por pareja tratada fue en FSHr 44,8% (22/49) y en FSHu 36,2% (21/58).

Si la valoración se hace por ciclo de tratamiento, tenemos una tasa de gestación del 13,3% en FSHr versus 9,5% en FSHu, si bien al corregir las gestaciones espontáneas alcanzadas, queda una tasa de 14,4% versus el 9,9%, sin significancia estadística.

Tampoco hubo diferencias significativas en las tasas de gestación alcanzada en el primer ciclo, 12,7% en FSHr versus 11,4% en FSHu. (Tabla 6)

La tasa de cancelación fue similar en ambos grupos (7/172, 4,06% en FSHr y 6/226, 2,65% en FSHu). Se registro un solo caso de hiperestimulación ovárica en el grupo de FSHu. La proporción de gestaciones múltiples fue similar en los dos grupos (4/22, 18% versus 3/21, 14,2%); los 7 casos fueron gestaciones gemelares. Asimismo la tasa de aborto fue similar en ambos grupos (5/22, 22,7% en FSHr versus 5/21, 23,8% en FSHu). En el grupo de FSHr tuvo lugar una

gestación ectópica y un parto inmaduro a las 23 semanas. En el grupo de la FSHu ocurrieron 2 muertes fetales intraútero a la 22 y 33 semanas y una interrupción voluntaria del embarazo por el diagnóstico de osteogénesis imperfecta.

**Tabla 5**

*Parámetros seminales según grupo de tratamiento*

Parámetros seminales	FSHr	FSHu	p
Núm. Muestras seminales analizadas	230	440	—
Concentración espermatozoides basales (x10 <sup>6</sup> /ml)	51,89±44,13	39,47±35,57	0,0002
Espermatozoides movilidad progresiva basal (%)	41,84±17,79	35,79±18,94	NS
Concentración espermatozoides después de Percoll (x10 <sup>6</sup> /ml)	70,76±61,21	57,16±53,12	0,0014
Espermatozoides movilidad progresiva después de Percoll (%)	62,80±16,93	60,31±18,36	NS
Número total espermatozoides movilid.progresiva inseminada	14,27±13,48	11,27±11,37	0,0012

**Tabla 6**

*Tasas de gestación durante el tratamiento con FSHr y FSHu.*

	FSHr	FSHu	P
<b>Parejas tratadas</b>			
n	55	61	
Por intención de tratamiento %	50,9 (28/55)	39,3 (24/61)	NS
Porcentaje gestación corregido %	44,8 (22/49)	36,2 (21/58)	NS
<b>Por ciclo</b>			
n	165	220	
Porcentaje gestación 1er.ciclo %	12,7 (7/55)	11,4 (7/61)	NS
Por ciclo %	13,3 (22/165)	9,5 (21/220)	NS
Por ciclo corregido %	14,4 (22/152)	9,9 (21/212)	NS

## DISCUSIÓN

Las ventajas teóricas de las gonadotropinas recombinantes han sido extensamente desarrolladas por distintos autores (2, 3): homogeneidad entre lotes, ausencia de proteínas contaminantes y alergénicas, seguridad en la inyección subcutánea y ausencia de riesgos infectivos y por encima de todo la disponibilidad de producción ilimitada, sin depender de la recogida de orina. Asimismo se sugiere una actividad del producto superior in vivo a la de las gonadotropinas urinarias, con mejores respuestas ováricas en los ciclos de FIV (4, 12). Existen 2 meta-análisis al respecto: el primero de Manassiev et cols (7) con 5 trabajos

randomizados, ya apuntaba una mayor eficacia de las gonadotropinas recombinantes versus las urinarias respecto de la tasa de gestación por ciclo en FIV-TE; posteriormente Daya y Gunby (8) en un meta-análisis ya clásico, con 12 trabajos randomizados y más de 2.800 ciclos de FIV-TE, confirman la superioridad de la tasa de gestación por ciclo en las pacientes tratadas con FSHr. Posteriormente nuevos artículos han reafirmado estas conclusiones con nueva casuística (6,13, 14), aunque otros autores (15) en un trabajo prospectivo y aleatorizado con 578 ciclos de FIV/ICSI comparando HMG y FSHr para la estimulación ovárica, no encontraban diferencias entre las tasas de gestación obtenidas en cada grupo.

En las revistas médicas habituales, únicamente hemos encontrado un trabajo prospectivo y randomizado comparando la FSHr versus la FSHu en IACI, el de Matorras y cols. en el 2000 (9), y alguna comunicación o póster en congresos internacionales, que dada la poca literatura y el volumen de sus muestras hemos considerado interesantes incluirlos en la revisión bibliográfica (16, 17).

Al valorar la eficacia de los preparados, en nuestro trabajo detectamos una tendencia a una menor duración en los días de estimulación, sin llegar al grado de significancia estadística que hallan otros autores (17). Coincidimos en la necesidad de un menor número de ampollas de FSH cuando utilizamos gonadotropinas recombinantes, pero con niveles de estradiol el día de la administración del HCG idénticos para los dos grupos (9, 16, 17). Asimismo el número de folículos desarrollados es similar en los dos grupos de nuestro estudio y en los resultados que presentan Isaza y cols., pero no en el trabajo de Matorras y cols. que obtienen un número inferior de folículos en el grupo de FSHr; nuestros resultados serían equiparables a los obtenidos por Balasch y cols. (18) en la estimulación de un grupo de pacientes normoovuladoras con las mismas moléculas y en las cuales obtuvo el mismo número de folículos para cada una de ellas.

Al contrario que Matorras y cols, nosotros no encontramos diferencias respecto a la ratio estradiol / n° de ampollas de FSH administradas y estradiol / n° de folículos superiores a 16 mm. de diámetro, en los dos grupos de tratamiento. Sin embargo llama la atención que siendo ambos estudios realizados con el mismo tipo de diseño en la estimulación ovárica y con las mismas dosis de FSH, Matorras y cols necesitan más días y mayor número de ampollas que nosotros, si bien consiguen un mayor número de folículos y niveles de estradiol más altos el día del HCG. Una posible explicación podría ser el mayor número de pacientes con trastornos de la ovulación incluidas en su estudio.

Siguiendo con el mismo trabajo de Matorras y cols., nuestras tasas de gestación por pareja y por ciclo mas bajas podrian ser justificadas por los criterios de inclusión distintos en lo que se refiere a las cifras de recuento seminal exigidas.

Observando otros parámetros clínicos de interés, tasa de cancelación, número de casos de hiperestimulación ovárica y los resultados obstétricos obtenidos, no detectamos diferencias significativas entre la FSHr y la FSHu . Si bien al compararlas con el grupo de Matorras, ellos tienen una mayor tasa de cancelación en ambos grupos y una tasa de gestación múltiple global ligeramente superior a la nuestra, pero con una diferencia cualitativamente importante, la multiplicidad de las gestaciones.

Al igual que Matorras, nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa de gestación obtenida en ambos grupos, si bien coincidimos en hallar una tasa de gestación por ciclo superior en el grupo de gonadotropina recombinante. Nuestros resultados sin embargo deben ser leídos con prudencia por el sesgo que representa la mejor calidad seminal que el azar atribuyó a este grupo. Como puede comprobarse en la tabla num. 5, tanto las medias como las desviaciones estándar de la concentración de espermatozoides basales, la concentración de espermatozoides post mejora y el número de espermatozoides con movilidad progresiva inseminados, presentan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, siempre a favor del grupo de gonadotropina recombinante. La única diferencia detectable entre ambos, fue que la randomización asignó 5 casos mas de oligoastenoteratozoospermia al grupo de FSHu respecto al de FSHr, lo que dio lugar a la práctica de 55 ciclos de IACI con FSHu versus 33 con FSHr, en esta indicación. Quizas estos 22 ciclos de mas en el grupo de FSHu, realizados con parejas de un colectivo con una calidad seminal teóricamente peor por la propia indicación de IACI, justifiquen la disminución en este grupo de las medias y desviaciones estándar de los parámetros seminales analizados.

Finalmente señalar que en el grupo de pacientes con oligoastenoteratozoospermia se consiguieron 4 gestaciones en el grupo de FSHr (4/10) y 5 en el de FSHu (5/15).

A pesar de todo ello, ni que los grupos fueran comparables, para poder demostrar posibles diferencias entre los dos fármacos respecto a la tasa de gestación, se requeriría como ya señalaban Matorras y cols, en su trabajo (9), una muestra poblacional muy numerosa, solo alcanzable mediante estudios multicéntricos y/o metaanálisis.

Podemos concluir que en inseminaciones intraute-

rinas, la estimulación ovárica con FSH recombinante es tan segura como la FSH urinaria altamente purificada. La menor duración de la estimulación ovárica mostrada en nuestro estudio, si bien sin significancia estadística y un menor número de unidades de FSHr, necesarias para conseguir el mismo efecto (igual número de folículos y estradiol), hace pensar en una mayor eficiencia de las gonadotropinas recombinantes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Hughes EG.:** The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod*, 1997; 12: 1865-1872.
2. **Hayden C J, Balen A H, Rutherford A J.:** Recombinant gonadotrophins. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999; 106: 188-196.
3. **Balash J.:** Inducción de la ovulación: hormonas recombinantes. *Prog Obstet Ginecol*, 1999; 42(S1): 100-114.
4. **Bergh C, Howles CM, Borg K, Hamberger L, Josefsson B, Nilsson L, Wikland M.:** Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-F®) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP®): results of a randomised comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod*, 1997; 12: 2133-2139.
5. **Khelef Y, Anderson H, Taylor A, Braude P.:** Comparative clinical evaluation of recombinant and urinary human follicle stimulating hormone in assisted reproduction. *Reproductive Technologies*, 2000; 10: 2-8.
6. **Frydman R, Howles C M, Truong F.:** A double-blind, randomised study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F®) with highly purified urinary FSH (Metrodin® HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod*, 2000; 15: 520-525.
7. **Manassiev N A, Tenekedjier K I, Collins J.:** Does the use of recombinant folliclestimulating hormone instead of urinary follicle-stimulating hormone lead to higher pregnancy rates in In Vitro fertilization-embryo transfer cycles?. *Assisted Reproduction*, 1999; 9:7-12.
8. **Daya S, Gunby J.:** Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod*, 1999; 14: 2207-2215.
9. **Matorras R, Recio V, Corcóstegui B, Rodríguez-Escudero F J.:** Recombinant human FSH versus highly purified urinary FSH: a randomised study in intrauterine insemination with husbands' spermatozoa. *Hum Reprod*, 2000; 15: 1231 -1234.

10. **World Health Organization.:** WHO Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge. Cambridge University Press.1992.
11. **Parés P, Bordás J R, Saiz M J, Suñol J, Bassas LI, Viscasillas P.:** Estudio prospectivo y comparativo entre tres métodos de inseminación artificial. Clin Invest Gin Obst, 1999; 26: 60-65.
12. **Out H J, Driessen S G, Mannaerts B M, Coelingh Bennink H J.:** Recombinant follicle stimulating hormone (follitropin beta. Puregon) yields higher pregnancy rates in in vitro fertilization than urinary gonadotropins. Fertil Steril, 1997; 68: 138-142.
13. **Balasz J, Fábregues F, Creus M, Peñarruba J, Vidal E, Carmona F, Puerto B, Vanrell J A.:** Follicular development and hormonal levels following highly purified or recombinant follicle-stimulating hormone administration in ovulatory women undergoing ovarian stimulation after pituitary suppression for in vitro fertilization: implications for implantation potential. J Assist Reprod Genet, 2000; 17: 20-27.
14. **Schats R, Sutter P De, Bassil S, Kremer J A M, Tournaye H, Donnez J.:** Ovarian stimulation during assisted reproduction treatment: a comparison of recombinant and highly purified urinary human FSH. Hum Reprod, 2000; 15: 1691 -1697.
15. **Strehler E, Abt M, El-Danasourl I, De Santo M, Sterzik K.:** Fertil Steril, 2001; 75: 332336.
16. **Alonso-Zafra J, Iribame C, Granda-Gorrochano J, Ruiz-Balda J A, De la Fuente P.:** Comparison of ovulation induction with recombinant FSH and highly purified urinary FSH in intrauterine insemination cycles. Abstracts book of 16 th World congress on fertility and sterility- IFFS'98, San Francisco, 1998; p-055,143.
17. **Isaza V, Requena A, Garcia-Velasco J, Landazabal A, Martinez Salazar J, Remohi J, Pellicer A, Simon C.:** Urinary-FSH vs recombinant-FSH in patients undergoing inreuterine inseminations: a prospective study. Poster presented at the 16 th annual meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology, Bologna - Italy, June 2000.
18. **Balasz J, Fábregues F, Peñarrubia J, Creus M, Vidal E, Casamitjana R, Mansu D, Vanrell J A.:** Follicular development and hormonal levels following highly purified or recombinant follicle-stimulating hormone administration in ovulatory women and WHO group 11 anovulatory infertile patients. J Assist Reprod Genet, 1998; 15: 552559.