

## **El uso de FSH recombinante a dosis de 100 UI por día alcanza resultados similares a 150 UI en inseminación intrauterina (IIU)**

*The use of 100 IU of recombinant FSH reaches similar results than 150 IU in intrauterine insemination (IUI)*

Muñoz E.A.<sup>1,2</sup>, García-Velasco J<sup>3</sup>, Scheffer B<sup>3</sup>, Muñoz M<sup>1</sup>, Remohí J<sup>4,5</sup>, Pellicer A<sup>4,5</sup>, Simón C<sup>4,5</sup>

Instituto Valenciano de Infertilidad (Almería<sup>1</sup>, Madrid<sup>3</sup> y Valencia<sup>4</sup>); y <sup>5</sup>Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología, Universidad de Valencia. España.

### **Resumen**

*Hoy contamos con nuevos medicamentos para la estimulación ovárica en inseminación intrauterina (IIU) y es posible utilizar dosis diferentes a las convencionales. Mientras tradicionalmente hemos usado gonadotropinas urinarias, las gonadotropinas recombinantes actualmente podrían ser usadas en diferentes esquemas. Pocos estudios han comparado la efectividad entre ambas FSH recombinantes disponibles comercialmente en IIU. Nosotros hemos hecho un estudio retrospectivo comparativo entre dos protocolos de estimulación ovárica empezando al segundo día de un ciclo con 150 UI de folitropina alfa comparado con 100 UI de folitropina beta y ajustando posteriormente la dosis según la respuesta ovárica al séptimo día. No encontramos diferencias en la tasa de gestación ni el desarrollo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Una dosis de 100 UI de folitropina beta es suficiente para la estimulación en IIU y logra similares resultados que 150 UI de folitropina alfa.*

**Palabras clave:** Inseminación intrauterina. Estimulación ovárica. Embarazo. FSH recombinante.

### **Summary**

*Recombinant FSH is now available and different doses can be used to ovarian stimulation in intrauterine insemination(IUI). Few studies have compared both commercially recombinant FSH in IUI. We have studied retrospectively the use of 150 IU of alfa follitropin started at second day and we compared it with 100 IU of beta follitropin. The dose used was modified at seventh day according to ovarian response. We did not find significant differences in pregnancy rate and ovarian hyperstimulation syndrome incidence. 100 IU follitropin beta yields outcome similar to 150 IU follitropin alfa in ovarian stimulation to IUI.*

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

---

**Correspondencia:** Dr. E.A Muñoz  
IVI-Almería  
C/ Montellano, 2  
Almería, 04720, España.  
e-mail: elkin@ivi.es

## INTRODUCCIÓN

La estimulación ovárica es un paso fundamental para mejorar los resultados de un programa de inseminación intrauterina (IIU), incluso en mujeres normo-ovuladoras. De los medicamentos disponibles en la actualidad, parece claro que las gonadotropinas dan mejores resultados que el citrato de clomifeno u otros medicamentos (1).

Aunque inicialmente fueron obtenidas de la orina de mujeres post-menopáusicas, hoy las gonadotropinas son producidas mediante la tecnología recombinante con mucha mayor pureza. Además, la tecnología recombinante evita otros riesgos como las reacciones alérgicas la transmisión potencial de enfermedades infecciosas, y adicionalmente mejora la consistencia lote a lote (2).

Un estudio reciente concluyó que la FSH recombinante (rFSH) es mas potente que la FSH urinaria (uFSH) en pacientes de IIU, como lo demuestra una mayor concentración de estradiol (E2) obtenido por ampolla administrada. Hay dos preparados de rFSH disponibles : alfa y beta, ambos se unen al mismo receptor. La folitropina alfa se sintetizó primero y tiene una carga diferente ácido siálico comparada con la folitropina beta, por lo tanto se ha planteado que pueden tener diferente bioactividad (3). Una composición química diferente entre ambos preparados de rFSH podría sugerir una eficacia clínica diferente.

Algunos estudios comparan ambos tipos de rFSH en FIV (4,5), sin embargo, no hay estudios de esta comparación en IIU.

Muchos estudios en FIV han comparado la rFSH con la uFSH y un meta-análisis reciente mostró que las tasas de embarazo fueron estadísticamente superiores con la primera (6); Sin embargo pocos trabajos han estudiado ambas FSH recombinantes en IIU.

El objetivo de este estudio fue evaluar la potencia y el resultado clínico de pacientes sometidas a IIU estimuladas con dos dosis diferentes de FSH recombinante: 150 UI por día ( folitropina alfa) comparadas con 100 UI por día (folitropina beta).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Un total de 285 pacientes tratadas en 510 ciclos de IIU fueron incluidas entre el 1º de Enero de 1999 y el 30 de Septiembre de 2001, incluyendo tanto inseminaciones con semen de donante como inseminaciones con semen del marido.

Las parejas fueron consideradas para IIU en casos

de factor masculino leve demostrado por un recuento de espermatozoides móviles post-capacitación mayor de 2 millones/ml y al menos una trompa permeable demostrada por laparoscopia y cromopertubación o por histerosalpingografía. Las pacientes fueron estudiadas mediante anamnesis, exploración ecográfica, estudio de hormonas basales y cuando hubo sospecha por la historia de defectos ovulatorios, se les practicó biopsia de endometrio. Si no se encontró ninguna etiología en este esquema de evaluación, se clasificaron como normales. Un reducido grupo de pacientes presentaron como único hallazgo una edad mayor de 38 años y se catalogaron con diagnóstico de edad avanzada.

Nosotros estudiamos retrospectivamente, empezando el segundo día de un ciclo menstrual espontáneo el uso de una dosis diaria de 150 UI de folitropina alfa (Gonal-F®, Laboratorio Serono, S.A., Spain) durante 6 días en 96 pacientes que fueron tratadas en 173 ciclos de IIU y las comparamos con 337 ciclos de 189 pacientes estimuladas con 100 UI de folitropina beta (Puregon®, N.V. Organon , Netherlands). Los niveles de estradiol y la ecografía transvaginal al séptimo día de estimulación permitieron modificar la dosis hasta que uno o dos folículos alcanzaron al menos 18 mm de diámetro medio, momento en el que se administraron 5000 UI de hCG. Una misma paciente no recibió ambos esquemas en diferentes ciclos. Siempre permaneció en el mismo grupo durante el tiempo del estudio.

Las muestras de semen fueron obtenidas por masturbación y recogidas en un contenedor estéril. Después de la licuefacción completa a temperatura ambiente, cada muestra fue analizada usando los criterios de la Organización Mundial de la Salud (7). La preparación espermática se hizo mediante la técnica de gradientes o mediante swim-up. Se utilizó el catter de Delphin (Gynetics, Belgium) para depositar de 0,3 a 0,5 mL de semen capacitado cerca del fondo uterino.

La IIU se realizó 12 y 36 horas después de la administración de la hCG. Como soporte de fase lútea se utilizaron 200 mg/d de progesterona micronizada por vía vaginal (P) (Progeffik, Effik Laboratorios, S.A.) hasta la determinación del test de embarazo 15 días después de la inseminación del segundo día. La aprobación del comité de ética no fue necesario debido a que realizamos un estudio retrospectivo.

### Análisis estadístico

Antes del análisis estadístico, la distribución de Gauss de los datos la evaluamos mediante un test de

normalidad (Kolmogorov-Smirnov test). La U-Mann Whitney y el test de Chi-cuadrado los usamos, cuando era necesario. La significancia estadística fue definida con una  $p < 0.05$ , y los datos se expresaron como la media  $\pm$  SEM.

## RESULTADOS

Ambos grupos estudiados eran comparables en edad, índice de masa corporal (IMC) y recuento de espermatozoides móviles post-capacitación en el primero y el segundo día de la inseminación. (Tabla 1).

La distribución de la etiología de la infertilidad femenina incluyendo: anovulación, endometriosis, factor tubárico, idiopática, edad y pacientes normales, fue similar en ambos grupos como lo demuestra la tabla 2.

No hubo diferencias entre los grupos en el porcentaje de esterilidad de origen masculino. Nosotros mostramos la distribución de las características espermáticas en cada grupo establecido (Tabla 3). De igual

manera, la distribución entre IIU de donante y homólogas fue similar en ambos grupos. Estos hallazgos muestran que no habían diferencias en la calidad espermática y por lo tanto las diferencias en los resultados clínicos no se verían afectados por el factor masculino. La duración media de esterilidad fue similar en ambos grupos (3,  $5\pm 1,6$  años en el grupo de folitropina alfa y  $3,6\pm 1,7$  años en el grupo de folitropina beta), igualmente la mayoría de las parejas en ambos grupos tenían una esterilidad primaria. La esterilidad fue secundaria solo en 5 pacientes en el grupo de la folitropina alfa y en 8 de la folitropina beta.

La respuesta de los ovarios a la estimulación fue similar, la media del número de folículos (18 mm, el grosor endometrial y los niveles séricos de E2 el día de la aplicación de la hCG no fueron diferentes entre grupos. Aunque el número de folículos, el nivel de E2 y por lo tanto el grosor endometrial fueron más altos en el grupo de folitropina alfa que en el grupo de la folitropina beta, esta diferencia no alcanzó significancia estadística (Tabla 4). La duración de la estimulación medida en días, no fue diferente entre ambos

**Tabla 1**

*Características clínicas y recuento de espermatozoides móviles de las poblaciones de estudio*

	<b>Folitropina Alfa (n=173)</b>	<b>Folitropina Beta (n=337)</b>	<b>P</b>
Edad (años)	32,9 $\pm$ 3,2	33,2 $\pm$ 3,4	0,382
IMC	23,7 $\pm$ 4,3	23,1 $\pm$ 3,0	0,233
Espermatozoides móviles post-capacitación* (1er día)	16,5 $\pm$ 16,0	16,6 $\pm$ 15,2	0,667
Espermatozoides móviles post-capacitación* (2do día)	13,9 $\pm$ 13,0	13,3 $\pm$ 12,3	0,563
*Los valores son la media (SD. (Millon/mL. t-test. Significancia $p < 0,05$ )			

**Tabla 2**

*Distribución de la etiología femenina por grupos*

	<b>Folitropina Alfa</b>	<b>Folitropina Beta</b>	<b>P</b>
Anovulación	14(14,5)	26(13,7)	0,715
Idiopática	31(32,2)	45(23,8)	0,122
Endometriosis	5(5,2)	9(4,7)	0,919
Factor tubárico	4(4,1)	10(5,2)	0,721
Edad	3(3,1)	13(6,8)	0,051
Normal	39(40,6)	86(45,5)	0,181
Total	96	189	
Test de dos proporciones. Porcentaje entre paréntesis.			

**Tabla 3**  
*Distribución de la etiología masculina por grupos.*

	<b>Folitropina Alfa</b>	<b>Folitropina Beta</b>	<b>P</b>
Oligozoospermia	8(8,3)	9(4,7)	0,119
Astenozoospermia	9(9,3)	21(11,1)	0,473
Teratozoospermia	10(10,4)	18(9,5)	0,944
Astenoteratozoospermia	9(9,3)	10(5,2)	0,172
Oligoastenoteratozoospermia	2(2,0)	5(2,6)	0,209
Otros defectos	6(6,2)	9(4,7)	0,427
Normozoospermia	35(36,4)	75(39,6)	0,309
Donante	17(17,7)	42(22,2)	0,752
Total	96	189	
Test de dos proporciones. Porcentaje entre paréntesis.			

**Tabla 4**  
*Resultados de la estimulación ovárica para IIU con las dos r FSH*

	<b>Folitropina Alfa</b>	<b>Folitropina Beta</b>	<b>P</b>
	(n=173)	(n=337)	
Folículos (18 mm)*±	1,7±0,6	1,6±0,7	0,285
E2 día de hCG (pg/ml)*±	781,0±668,1	709,2±567,0	0,578
Grosor endometrial (mm) **	9,5±2,0	9,2±1,9	0,101
Días de estimulación**	7,9±2,1	7,7±2,6	0,086
UI por día**	133,6±43,3	109,3±39,2	0,001
FSH total usada (IU)**	1068,1±502,6	851,2±431,1	0,001
*(Los valores son la media ( SD. †t-test . Significancia p < 0.05. *U-Mann Whitney.			

protocolos, Sin embargo, fue necesaria una menor dosis diaria (109,3 IU) y total (851,2 IU) de folitropina beta ( $p < 0,05$ ) (Tabla 4).

De los 510 ciclos de IIU, ningún ciclo fue cancelado por baja respuesta y solo 19 ciclos se les propuso FIV por una respuesta alta, considerada esta cuando el número de folículos (18 mm fue superior o igual a 4: 11 (6,3%) ciclos en el grupo de folitropina alfa y 8 (2,3%) en el grupo de folitropina beta. Este hallazgo no alcanzó diferencias significativas.

Para analizar el resultado obstétrico, dividimos los ciclos en IIU homóloga y de donante. En el grupo de folitropina alfa, 131 ciclos fueron de IIU homóloga y 256 en el grupo de folitropina beta, los restantes fueron con semen de donante ( 31 y 73 ciclos respectivamente). No se encontraron diferencias en tasas de embarazo y aborto, como tampoco en la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO). Para evaluar el desarrollo de éste último utilizamos la clasificación de Golan (8). Hubo solo dos caso de SHO

moderado, uno en cada grupo y ambos en IIU homóloga. En IIU con semen de donante no se presentaron casos de SHO.

La tasa de embarazo por ciclo en IIU homóloga fue del 17,5% para el grupo de folitropina alfa y 21,0% para el grupo de folitropina beta y la tasa de aborto fue de 8,6% y 16,6% respectivamente, aunque menor en el primero, no alcanzó diferencias significativas. Tampoco se encontraron diferencias en la tasa de embarazo múltiple entre ambos esquemas de estimulación. El porcentaje de embarazo múltiple fue de 13% en el grupo de folitropina alfa y del 9,2% en el de folitropina beta (Tabla 5).

En la IIU con semen de donante se alcanzaron tasas de gestación superiores a las realizadas con semen homólogo, pero no hubo diferencias entre grupos. La tasa de gestación fue de 45% en el grupo de folitropina alfa y de 34,2% en el de folitropina beta. Las tasas de aborto y embarazo múltiple no fueron diferentes entre grupos (Tabla 5).

**Tabla 5**  
*Resultado obstétrico y SHO en estimulación ovárica para IIU homóloga con rFSH*

<b>Folitropina Alfa</b>	<b>Folitropina Beta</b>	<b>P</b>	
	(n=131)	(n=256)	
Tasa de embarazo <sup>▲</sup>	23 (17,5)	54 (21,0)	0,501
Tasa de aborto <sup>▲</sup>	2 (8,6)	9 (16,6)	0,490
Embarazo múltiple <sup>▲</sup>	3 (13,0)	5 (9,2)	0,692
SHO <sup>▲</sup>	1 (0,7)	1 (0,3)	1.000
<sup>▲</sup> Test de Chi-cuadrado. Porcentaje entre paréntesis.			

**Tabla 6**  
*Resultado obstétrico y SHO en estimulación ovárica con rFSH para IIU con semen de donante*

	<b>Folitropina Alfa</b> (n=31)	<b>Folitropina Beta</b> (n=73)	<b>P</b>
Tasa de embarazo <sup>▲</sup>	14 (45,1)	25 (34,2)	0,376
Tasa de aborto <sup>▲</sup>	1 (7,1)	1 (4)	1.000
Embarazo múltiple <sup>▲</sup>	3 (21,4)	9 (36)	0,476
SHO <sup>▲</sup>	-	-	-
<sup>▲</sup> Test de Chi-cuadrado. Porcentaje entre paréntesis.			

## DISCUSIÓN

IIU es una técnica de reproducción asistida extensamente usada tanto con semen de donante como con semen homólogo, con unas tasas de éxito que han venido mejorando en los últimos años (9). El desarrollo folicular múltiple con gonadotropinas aumenta la posibilidad de embarazo en IIU, como ha sido publicada previamente en varios estudios (10).

Aunque las gonadotropinas urinarias y recombinantes ya se han comparado en estudios aleatorios (11), nosotros no hemos encontrado estudios que comparen ambas moléculas de rFSH disponibles comercialmente en IIU. Nosotros hemos desarrollado un estudio comparativo de dos dosis diferentes de rFSH (150 UI de folitropina alfa vs 100 UI de folitropina beta) en estimulación ovárica para IIU.

La FSH es una glucoproteína secretada por la hipófisis, que inicialmente se extrajo de tejido de dicha glándula y más recientemente de orina de mujeres post-menopáusicas. La tecnología recombinante proporciona hoy dos moléculas diferentes de FSH, por lo tanto se podrían proponer nuevos esquemas de estimulación ovárica (12).

La actividad de la FSH está influenciada por la cantidad de ácido siálico y el nivel de glucosilación.

Las moléculas menos glucosiladas tiene una vida media mas corta, pero una mayor afinidad por el receptor, mientras las moléculas básicas (con poco ácido siálico) tienen un actividad biológica aumentada (13). Algunos grupos han demostrado que la folitropina alfa tiene una eficacia similar que la folitropina beta en FIV y no encontraron diferencias en el número de ovocitos recuperados, tasas de fecundación, embarazo y aborto (14). En el estudio de las características biológicas, inmunológicas y físico-químicas de las preparaciones recombinantes, que ha sido publicado recientemente, los autores concluyen que la folitropina alfa y beta son intrínsecamente muy similares, y por lo tanto no se pueden esperar diferencias en su eficacia clínica dependientes de su estructura (15).

En un reciente estudio aleatorio, la rFSH fue comparada con la uFSH en IIU con semen homólogo. Se necesitaron menos número de ampollas de rFSH por ciclo comparadas con la uFSH (11). No se encontraron diferencias en la tasa de embarazo entre ambos tratamientos. Este y otros estudios (16) sugieren que una dosis menor de rFSH puede ser usada para la estimulación ovárica. Nosotros recientemente comparamos de forma prospectiva, 150 IU de uFSH en 106 ciclos de IIU con 100 UI de rFSH en 118 ciclos y concluimos que la rFSH es mas eficiente e induce un

crecimiento folicular más simétrico, con menor número de folículos de tamaño medio (12-16 mm), y una mayor proporción de ciclos con una respuesta óptima (2-4 folículos (17 mm), además de necesitar menos tiempo de estimulación y una dosis total menor (17).

El uso de una menor dosis de rFSH (100 IU/día) podría haber llevado a una mayor tasa de cancelación cuando se compara con 150 UI de folitropina alfa. Afortunadamente esto no sucedió y las tasas de cancelación fueron similares en ambos grupos. Nosotros encontramos que una menor dosis diaria y total de folitropina beta fue necesaria para lograr resultados similares que usando una mayor dosis de folitropina alfa. Sin embargo, nosotros no podemos excluir que hubiéramos tenido un resultado similar si hubiéramos usado una menor dosis de folitropina alfa o una mayor dosis de folitropina beta. La mayor dosis de folitropina alfa indujo un mayor desarrollo folicular, un mayor grosor endometrial y unos niveles mayores de E2 el día de la aplicación de la hCG.

La IIU no necesita una estimulación ovárica potente, por lo que uno o dos folículos son suficientes. Es interesante notar que un 3,7 % de los ciclos tuvieron una respuesta alta, en tal caso se ofreció a estas pacientes FIV. Una dosis más adecuada en función de la edad, el IMC, y el aspecto ecográfico de los ovarios disminuiría el riesgo de desarrollar demasiados folículos y por lo tanto tener que cancelar un ciclo por el riesgo de embarazo múltiple.

La tasa de aborto fue similar a la presentada en otros estudios (18). Debido a que nosotros llevamos el seguimiento de las gestaciones solo hasta la semana 8, cuando las parejas son remitidas a su obstetra, esta tasa de aborto se refiere exclusivamente a una tasa temprana.

## CONCLUSIÓN

En conclusión, ambos preparados de rFSH disponibles comercialmente para estimulación ovárica en IIU no muestran diferencias en cuanto a foliculogénesis, tasa de embarazo, embarazo múltiple o tasa de aborto. Tampoco encontramos diferencias en el desarrollo de SHO. El uso de 100 UI por día logra similares resultados que 150 UI por día de rFSH en IIU. Es necesario un estudio prospectivo aleatorio usando ambas dosis de las dos gonadotropinas en IIU para una mayor confirmación de nuestros hallazgos.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer a la Dra. Cristina

Arza, asesora médica de investigación clínica de AKZO NOBEL, por la revisión crítica de este manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Hughes E.:** The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12:1865-1872.
2. **Goa KL, Wagstaff AJ.:** Follitropin alpha in infertility. A review. *Bio Drugs* 1998; 9: 235-260.
3. **Shoham Z, Insler V.:** Recombinant technique and gonadotropin production: new era in reproductive medicine. *Fertil Steril* 1996; 66:187-201.
4. **Tulppala M, Aho M, Tuuri T, Vilska S, Foudila T, Hakala-Ala-Pietilä T, Moilanen J, Bützow T, Kaukoranta S, Söderström-Anttila V, Sieberg R, Suikkari A-M, Hovatta O.:** Comparison of two recombinant follicle-stimulating hormone preparations in in-vitro fertilization: a randomized clinical study. *Hum Reprod* 1999; 14:2709-2715.
5. **Harlin J, Csemiczky G, Wramsby H, Fried G.:** Recombinant follicle stimulating hormone in in-vitro fertilization treatment- clinical experience with follitropin alpha and follitropin beta. *Hum Reprod* 2000; 15: 239-244.
6. **Daya S, Gundy J.:** Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod* 1999; 14: 2207-2215.
7. **World Health Organization.:** Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. 4th edn. Cambridge, The Press Syndicate of the University of Cambridge, 1999, pp. 60-61.
8. **Golan A, Ron-El R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Caspi E.:** Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44:430-440
9. **Chung C, Fleming R, Jamieson M, Yates R, Coutts J.:** Randomized comparison of ovulation induction with and without intrauterine insemination in the treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 1995; 10:3139-3141
10. **Chaffkin L, Nulsen J, Luciano A, Metzger A.:** A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991; 55: 252-257
11. **Matorras R, Recio V, Corcóstegui B, Rodríguez-Escudero FJ.:** Recombinant human FSH versus highly purified urinary FSH: a randomized study in in-

trauterine insemination with husband's spermatozoa. Hum Reprod 2000; 15:1231-1234

12. **Hughes E, Collins J, Gunby J.:** A randomized controlled trial of three low-dose gonadotrophin protocols for unexplained infertility. Hum Reprod 1998; 13:1527-1531
13. **Ben-Rafael Z, Levy T, Schoemaker J.:** Pharmacokinetics of follicle-stimulating hormone : clinical significance. Fertil Steril 1995; 63: 689-700
14. **Brinsden P, Akagbosu F, Gibbons LM, Lancaster S, Gourdon D, Engrand P, Loumaye E.:** A comparison of the efficacy and tolerability of two recombinant human follicle-stimulating hormone preparations in patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 2000; 73:114-116
15. **Horsman G, Talbot J, McLoughlin JD, Lambert A, Robertson WR.:** A biological, immunological and physico-chemical comparison of the current clinical batches of the recombinant FSH preparations Gonal-F and Puregon. Hum Reprod 2000; 15: 1898-1902
16. **Out HJ, Mannaerts BM, Driessen SG, Coelingh Bennink HJ.:** Recombinant follicle stimulating hormone (rFSH: Puregon) in assisted reproduction: more oocytes, more pregnancies. Results from five comparative studies. Hum Reprod Update 1996; 2: 162-171
17. **Isaza V, Requena A, Garcia-Velasco J, Anarte C, Landazabal A, Martinez Salazar J, Remohí J, Pellicer A, Simon C.:** Urinary-FSH versus recombinant-FSH in patients undergoing intrauterine inseminations: a prospective study. Abstract of the 16th Annual Meeting of ESHRE, Bologna, 2000 124 p-062
18. **Check JH, Davies E, Adelson H.:** A randomized prospective study comparing pregnancy rates following clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin therapy. Hum Reprod 1992; 7: 801-805