

## Estudio comparativo de la eficacia de distintos protocolos de estimulación en ciclos de donantes de ovocitos

### Comparative study of different stimulation protocols efficacy in oocyte donors' cycles

Rocío Quiroga Gil<sup>1</sup>, Manuel Fernández-Sánchez<sup>1</sup>, Cinzia Caligara Andorno<sup>1</sup>, Luis Antonio Soto Entrena<sup>2</sup>, Nicolás Prados Dodd<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Clínica IVI Sevilla (Sevilla), <sup>2</sup>Angelini Farmacéutica (Barcelona).

#### RESUMEN

*Introducción:* Los estudios clínicos previos que comparan los diferentes tipos de gonadotropinas en estimulación de donantes de ovocitos no son concluyentes. Algunos indican mejores resultados gestacionales por ciclo para pacientes tratadas con FSHr vs. FSHu mientras que otros no observan diferencias significativas. Este estudio compara 3 grupos de donantes de ovocitos que usaron: FSHr+hMGu, FSHu+hMGu y hMGu sin combinación. *Materiales y Métodos:* Se diseñó un estudio retrospectivo comparativo en 510 estimulaciones de donantes de ovocitos sometidas a estimulación ovárica desde el 1 de enero de 2009 hasta el 1 de enero de 2012. Se empleó un protocolo largo con agonistas de la GnRH y anticonceptivos orales previos. Para el análisis estadístico se usaron test paramétricos (t-student) y no paramétricos (Chi-cuadrado) con límite de significación de  $p < 0,05$ . *Resultados:* Las estimulaciones se dividieron en tres grupos: 247 estimulaciones con FSHu y hMGu, 163 estimulaciones con hMGu y 100 estimulaciones con FSHr en combinación con hMGu. Se encontraron diferencias significativas en la tasa de cancelación, número de ovocitos aspirados, maduros y dosis total de gonadotropinas a favor de los grupos de estimulación combinada vs. hMGu. Los resultados gestacionales fueron similares entre los grupos. *Conclusiones:* Los tres grupos de estimulación evaluados nos proporcionan un resultado similar en cuanto a las tasas de fecundación, calidad embrionaria, gestación clínica e implantación, mientras que hMGu sin combinación con ninguna otra gonadotropina produce mayores tasas de cancelación.

Aceptado 25/4/13

Correspondencia: Rocío Quiroga Gil, (Clínica IVI Sevilla).

Avda. República Argentina, 58

41011 SEVILLA

Tf. +34 954 28 62 74

fax +34 954 28 50 84

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: [contacto@editorialmedica.com](mailto:contacto@editorialmedica.com)

---

Ante estos resultados comparables clínicamente, concluimos que la eficacia de la FSHu y FSHr es similar, por lo que podrán valorarse otros factores como el coste económico a la hora de elegir el protocolo de gonadotropinas en ciclos de donación ovocitaria.

( Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2013; 30; 14-20 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana

**Palabras clave:** *Estimulación ovárica controlada, Gonadotropinas, Donantes de ovocitos, GnRH.*

## SUMMARY

*Introduction:* The previous clinical studies that have compared the different stimulation protocols in IVF cycles are not conclusive. Some works provide better pregnancy results per cycle in patients stimulated with FSHr vs. FSHu while others do not observe significant differences. This study compares 3 groups of oocyte donors: FSHr+hMGu, FSHu+hMGu, and hMGu. *Materials and Methods:* We designed a retrospective comparative study of 510 oocyte donors' cycles undergoing ovarian stimulation from 1 January 2009 until 1 January 2012. A long protocol half-dose with GnRH agonists and contraceptive pills were used in all cases. Comparisons were carried-out using chi-square and t-student test ( $p < 0,05$ ). *Results:* Donors were divided into three stimulation's groups: 247 with FSHu + hMGu, 163 with hMGu, and 100 with FSHr + hMGu. We found significant differences in the cancellation rate, number of retrieved and mature oocytes, and total dose of gonadotropins in favour of combined ovarian stimulation groups. The pregnancy results were comparable in the three groups. *Conclusions:* All the study stimulation groups provide similar results in terms of fertilization rate, embryo quality, and pregnancy and implantation rates. hMGu group produces higher cancellation rates. With these clinically equivalent results we conclude that the efficacy of treatments with FSHu and FSHr is similar, therefore we could evaluate other factors such as the economic cost to choose the adequate ovarian stimulation protocol in oocyte donors' cycles.

( Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2013; 30; 14-20 © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana

**Keywords:** *Controlled ovarian stimulation, Gonadotropins, Ovum donors, GnRH.*

## INTRODUCCIÓN

La primera generación de gonadotropinas, surgida en los años 70, se obtuvo de la orina de mujeres menopáusicas (hMGu). Esta gonadotropina resulta de la combinación de hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteneizante (LH) en proporción aproximada de 1:1. Desde los años 80, se han desarrollado una amplia variedad de gonadotropinas como la FSH urinaria purificada (FSHu-p) y la altamente purificada (FSHu-hp) junto con otras de mayor pureza como las sintetizadas mediante tecnología recombinante (FSHr). El tratamiento gonadotrópico con gonadotropina menopáusica humana (hMG: 75 UI FSH, 75 UI LH y proteínas contaminantes) sola o en combinación con hormonas folículo-estimulantes urinarias (FSHu o FSHu-HP) o recombinantes (FSHr) en mujeres sometidas a FIV/ICSI está obteniendo unos resultados aceptables.

Existen distintos trabajos que han comparado el uso de FSHr frente a gonadotropinas urinarias (HMGu, FSHu-p, FSHu-hp) mostrando mejores resultados gestacionales por ciclo para aquellas pacientes tratadas con la forma recom-

binante (1-4). No obstante, se ha indicado que la ocurrencia de factores como el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) es significativamente mayor en pacientes tratadas con FSHr en comparación con HMGu-hp (5, 6). Otros estudios comparativos de gonadotropinas recombinantes versus urinarias no han observado diferencias significativas en las tasas de gestación clínica, implantación, aborto, cancelación, recién nacido vivo (RNV), ni en términos de calidad ovocitaria y embrionaria (7, 9).

Datos recientemente aportados por una revisión Cochrane demuestran que todas las gonadotropinas comercializadas en la actualidad, tanto urinarias como recombinantes, son igualmente efectivas y seguras, no existiendo diferencias significativas en la tasa de RNV, síndrome de hiperestimulación ovárica o embarazo clínico (10).

El objetivo de este estudio es evaluar la experiencia clínica del uso de FSH recombinante (FSHr) y FSH urinaria (FSHu) con o sin combinación con hMGu frente al uso único de hMGu como protocolo de estimulación en donantes de ovocitos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio retrospectivo comparativo de 510 estimulaciones de donantes de ovocitos sometidas a estimulación ovárica desde el 1 de enero de 2009 hasta el 1 de enero de 2012 en la clínica de Reproducción Asistida IVI Sevilla (Andalucía, España).

La hiperestimulación ovárica controlada comenzó con la supresión hipofisaria con análogos de la GnRH en protocolo largo: Acetato de leuprorelina (1 mg/0,2 ml Procrin®, Laboratorios Abbott, Madrid) a una dosis de 0,1 ml/día hasta inicio de estimulación, momento en el que se disminuyó la dosis a 0,05 ml/día y los anticonceptivos orales previos-ACO- (etinilestradiol 0,03 mg y levonorgestrel 0,15mg (Microgynon® Bayer Hispania, S.L). Tras la menstruación y confirmación de supresión hipofisaria mediante ecografía transvaginal (no presencia de folículos mayores de 10 mm en los ovarios) y medición del estradiol sérico (inferior a 50 pg/ml) se inició el protocolo de estimulación ovárica según el grupo: Estimulación con FSHu-hp (Fostipur®, [Angelini Farmacéutica, Barcelona, España]) junto con hMGu (hMG Lepori®, [Angelini Farmacéutica, Barcelona, España]) con dosis inicial de 150 UI FSHu-hp + 75-150 UI de hMGu; estimulación con hMGu (hMG Lepori®, [Angelini Farmacéutica, Barcelona, España]) a una dosis de 225-300 UI hMGu o bien con FSH-r (Gonal F® [Merk, España] junto con hMGu (hMG Lepori®, [Angelini Farmacéutica, Barcelona, España]) a dosis fija de 150 UI Gonal F + 75-150 UI de hMGu los primeros 4 días.

En todas las pautas de estimulación ovárica la dosis se ajustó e individualizó a partir del día 5 de estimulación según los hallazgos ecográficos y los niveles de estradiol hasta obtener dos o más folículos mayores de 17 mm.

Para inducir la maduración ovocitaria y provocar la ovulación se administró 6500 UI de gonadotropina coriónica humana (HCGr) (Ovitrelle®, Serono, Madrid, España). Los ovocitos fueron recuperados 36 horas después de la administración de HCGr y valorados para su donación.

Tras la menstruación inducida por la introducción del ACO (usado para coordinar fechas con la donante) se inició la preparación endometrial de la paciente receptora con estrogenterapia con Valerianato de Estradiol (Progynova, Bayer Hispania, S.L.) a dosis crecientes de 2-4-6 mg/día por vía oral o Etinilestradiol (Estraderm Matrix, Novartis Farmacéutica S.A. España) parches a dosis crecientes de 100-200 mg a días alternos por vía transdérmica.

### *Variables de estudio:*

Se analizaron los resultados de estimulación ovárica y los parámetros gestacionales. En cuanto a la estimulación ová-

rica se incluyeron variables de eficacia y eficiencia como el número de ovocitos recuperados, dosis total de gonadotropina administrada y el número de ovocitos maduros. También se analizó la tasa de cancelación y la duración del tratamiento.

Los parámetros gestacionales fueron: tasa de fecundación, tasa de embriones de buena calidad, tasa de implantación (definida como el número de sacos gestacionales con latido cardíaco fetal dividido por el número de embriones transferidos) y tasa de gestación clínica (aquellas en que se obtuvo saco gestacional por ecografía excluyendo gestaciones bioquímicas).

El tamaño folicular se valoró con ecografía vaginal midiendo el diámetro mayor y el perpendicular realizando la media entre ambos.

La madurez ovocitaria se determinó de acuerdo a los criterios establecidos como Metafase II (MII), Metafase I (MI), Vesículas germinales (VG) o Zona pelúcida fragmentada (ZPF). La fecundación fue observada 17-19 horas tras la inseminación. Evaluamos la calidad embrionaria según los criterios establecidos por ASEBIR (11).

### *Análisis estadístico:*

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 19.0. Para el estudio comparativo se usaron test paramétricos (t-student) y no paramétricos (Chi-cuadrado) con límite de significación de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Las estimulaciones se dividieron en tres grupos: 247 estimulaciones con hFSHu (Fostipur®) junto con hMGu (hMG Lepori®), 163 estimulaciones con hMGu (hMG Lepori®) y 100 estimulaciones con FSHr (Gonal F®) en combinación con hMGu (hMG Lepori®).

Todos los grupos fueron comparables en términos de edad, índice de masa corporal (IMC), número de folículos antrales y valor de estradiol sérico el día de la administración de la hCG (pg/mL) (tabla 1).

Los resultados clínicos obtenidos muestran diferencias significativas en el número de ovocitos aspirados, número de ovocitos maduros y dosis total de gonadotropinas a favor de las estimulaciones combinadas (tabla 2).

En los tratamientos con hMGu (hMG Lepori®) sin combinación con otras gonadotropinas se obtuvo una tasa de cancelación significativamente más elevada (17, 8%).

El análisis realizado a las receptoras de ovocitos procedentes de las donantes incluidas en el estudio no presenta diferencias significativas en la tasa de fecundación, tasa de

TABLA 1 Características demográficas				
DEMOGRAFÍA Características	hFSHu + hMGU (n= 247)	hMGU (n= 163)	FSHr + hMGU (n= 100)	p
Edad (años)	26,5 ± 3,8	25,8 ± 4,2	26,1 ± 3,7	0,11
Nº folículos antrales	17,6 ± 7,3	17,7 ± 7,8	18,4 ± 6,9	0,88
Nota: Las variables se muestran como media ± ds.				

TABLA 2 Características del ciclo				
VARIABLES	hFSHu + hMGU	hMGU	FSHr + hMGU	p
Tasa de cancelación nº (%)	20 (8,1)	44 (17,8)	8 (8)	<0,01
Duración de la estimulación (días)	10,3 ± 1,8	10,7 ± 1,9	10,6 ± 1,9	0,05
Dosis total de FSH (UI)	1280,2 ± 323,3	0	1236,1 ± 409,4	<0,01
Dosis total de hMG (UI)	951,5 ± 395,4	1745,5 ± 864,3	899,6 ± 374,5	<0,01
Ovocitos aspirados	15,8 ± 7,6	13,1 ± 6,1	16,7 ± 7,6	<0,01
Ovocitos maduros	11,9 ± 5,3	10,0 ± 4,6	12,4 ± 5,6	<0,01
Nota: Las variables continuas se expresan en media ± ds. Las tasas se expresan en n (%).				

embriones de buena calidad (según criterios ASEBIR A+B), tasa de implantación y gestación clínica (tabla 3). Las tasas fueron calculadas por donación, no por estimulación iniciada.

Teniendo en cuenta estos datos, decidimos comparar los grupos de estimulación combinada, no observando finalmente diferencias significativas en los parámetros de estimulación (tabla 4). Los resultados gestacionales fueron similares entre los grupos (tabla 5). Sin embargo, obtuvimos diferencias significativas (p= 0,03) en la tasa de fecundación a favor de la estimulación combinada con FSHr (Gonal F®) y hMGU (hMG Lepori®).

En vista a los resultados, decidimos realizar un análisis del rendimiento de gestación clínica por estimulación de donante iniciada (tabla 6) comparando los protocolos de estimulación ovárica empleados.

Los datos observados ponen de manifiesto una clara caída en la gestación clínica de las receptoras en torno al 20% por estimulación iniciada para aquellas estimulaciones realizadas con hMGU (hMGU Lepori®) sin combinación (p<0,01). Sin embargo, los resultados confirman que no existen diferencias significativas (p=0,88) en la tasa de gestación clínica por donación iniciada cuando comparamos los dos tipos de estimulación combinada (FSHu+hMGU frente FSHr+hMGU).

## DISCUSIÓN

En este estudio comparamos los parámetros de estimulación ovárica y los resultados gestacionales en donantes de ovocitos sometidas a estimulación ovárica con tres protocolos diferentes: FSHr y FSHu con o sin combinación con hMGU frente al uso único de hMGU.

TABLA 3 Resultados gestacionales				
VARIABLES	hFSHu + hMGu	hMGu	FSHr + hMGu	p
Tasa de fecundación (%)	73,5	73,8	78,6	0,11
Tasa de embriones de buena calidad (%)	49,2	48,5	45,9	0,58
Tasa de gestación clínica (%)	55,3	44,7	56,2	0,22
Tasa de implantación (%)	40,5	40,6	44	0,18

Nota: Las tasas se expresan en n (%).

TABLA 4 Características del ciclo en protocolos de estimulación combinada			
VARIABLES	hFSHu + hMGu (n= 247)	FSHr + hMGu (n=100)	p
Tasa de cancelación n° (%)	20 (8,1)	8 (8)	0,98
Duración de la estimulación (días)	10,3 ± 1,8	10,6 ± 1,9	0,14
Dosis total de FSH (UI)	1280,2 ± 323,3	1236,1 ± 409,4	0,29
Dosis total de hMG (UI)	951,5 ± 395,4	899,6 ± 374,5	0,27
Ovocitos aspirados	15,8 ± 7,6	16,7 ± 7,6	0,37
Ovocitos maduros	11,9 ± 5,3	12,4 ± 5,6	0,54

Nota: Las variables continuas se expresan en media ± ds. Las tasas se expresan en n (%).

Tanto los preparados de hMGu como FSH se han empleado con éxito en protocolos de estimulación ovárica controlada. El presunto exceso de LH y el deseo por obtener productos cada vez más puros ha llevado a la producción de gonadotropinas altamente purificadas y recombinantes que están actualmente disponibles en el mercado.

Existen numerosas publicaciones que comparan el uso de FSHr y FSHu en mujeres sometidas a tratamientos de reproducción asistida indicando de manera general una mayor eficacia y efectividad de la forma recombinante (1, 3, 12). Algunos además relacionan dicha eficacia con mejores tasas de implantación y gestación (13).

Por otro lado, distintos trabajos señalan la falta de pruebas objetivas para afirmar la superioridad clínica de la FSHr con respecto a los preparados de gonadotropinas urinarias utilizados en regimenes de estimulación ovárica controlada (4,

7). El trabajo publicado por van Welly indica que el uso de hMGu produce mayores tasas de embarazo clínico en comparación con la estimulación con FSHr en protocolos largos con agonistas (4).

Estudios recientes sugieren que la hMG altamente purificada posee al menos la misma efectividad que la FSH recombinante en ciclos con antagonistas de la GnRH y transferencia única de blastocisto (14) y en protocolos con agonistas en mujeres de edad reproductiva avanzada (15).

Trabajos como el de Hoomans advierten de la obtención de un mayor porcentaje de ovocitos maduros (MII) con el uso de FSHr en comparación con la forma urinaria (16). Nuestros resultados no apoyan estos datos, debido a que no obtuvimos diferencias significativas en el porcentaje de ovocitos recuperados y maduros entre las estimulaciones combinadas. Ambos tratamientos presentan una eficiencia

**TABLA 5**  
Resultados gestacionales en protocolos de estimulación combinada

VARIABLES	hFSHu + hMGU	FSHr + hMGU	p
Tasa de fecundación (%)	73,5	78,6	0,03
Tasa de embriones de buena calidad (%)	49,2	45,9	0,29
Tasa de gestación clínica (%)	55,3	56,2	0,90
Tasa de implantación (%)	40,5	44	0,49

Nota: Las tasas se expresan en n (%).

**TABLA 6**  
Análisis del rendimiento de gestación clínica por estimulación de donante iniciada

	FSHu + hMGU	hMGU	FSHr + hMGU
Estimulaciones (n°)	247	163	100
Cancelaciones (n°)	20	44	8
Donaciones (n°)	227	119	92
Rendimiento (%)	50,8%	32,6%	51,7%
p < 0,01	+	+	+
p = 0,88	+		+

Nota: Se realizó una comparación estadística entre los tres protocolos empleados (FSHu + hMGU Vs. hMGU Vs. FSHr + hMGU) y las estimulaciones combinadas (FSHu + hMGU Vs. FSHr + hMGU). Los datos se expresan en número total (n°). El rendimiento se expresa en porcentaje (%).

similar permitiendo recuperar un número de ovocitos semejante sin diferencias significativas en la tasa de cancelación. Sin embargo, cuando comparamos los distintos grupos de estimulación obtuvimos una media de ovocitos recuperados y maduros más elevada en los grupos de estimulación combinada frente al de hMGU sola. Este dato, aunque sí significativo, no es clínicamente relevante debido al tamaño muestral. Además, no vemos reflejada dicha diferencia en la tasa de embriones de buena calidad, la cual es similar en los tres grupos. Sí encontramos relevante las diferencias obtenidas en relación a la tasa de cancelación y a la dosis total de gonadotropinas. El análisis de la tasa de rendimiento demuestra que el au-

mento de la tasa de cancelación en las estimulaciones con hMGU (hMGU Lepori®) sin combinación afecta de manera significativa a la tasa de gestación clínica por estimulación de donante iniciada no existiendo diferencias significativas si comparamos las estimulaciones combinadas entre sí.

En conclusión, coincidiendo con otros trabajos previamente publicados (17, 18) podemos afirmar que los tres grupos de estimulación evaluados nos proporcionan un resultado similar en cuanto a las tasas de fecundación, calidad embrionaria, gestación clínica e implantación por donación, mientras que hMGU (hMGU Lepori®) sin combinación con ninguna otra gonadotropina produce mayores tasas de can-

celación disminuyendo así la tasa de gestación clínica por estimulación iniciada.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Bergh C, Howles CM, Borg K, Hamberger L, Josefsson B, Nilsson L, et al.** Recombinant human follicle stimulating hormone (r-hFSH; Gonal-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomized comparative study in women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod.* 1997 Oct;12(10):2133-9.
2. **Daya S, Gunby J.** Recombinant versus urinary follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Hum Reprod.* 1999 Sep; 14 (9):2207-15.
3. **Frydman R, Howles CM, Truong F.** A double-blind, randomized 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. *The French Multicentre Trialists.* *Hum Reprod.* 2000 Mar; 15 (3): 520-5.
4. **van Wely M, Westergaard LG, Bossuyt PM, van der Veen F.** Effectiveness of human menopausal gonadotropin versus recombinant follicle-stimulating hormone for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2003 Nov; 80 (5): 1086-93.
5. **Trew GH, Brown AP, Gillard S, Blackmore S, Clewlow C, O'Donohoe P, et al.** In vitro fertilisation with recombinant follicle stimulating hormone requires less IU usage compared with highly purified human menopausal gonadotrophin: results from a European retrospective observational chart review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2010; 8: 137.
6. **Hompes PG, Broekmans FJ, Hoozemans DA, Schats R.** Effectiveness of highly purified human menopausal gonadotropin vs. recombinant follicle-stimulating hormone in first-cycle in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril.* 2008 Jun;89(6):1685-93.
7. **Al-Inany H, Aboulghar M, Mansour R, Serour G.** Meta-analysis of recombinant versus urinary-derived FSH: an update. *Hum Reprod.* 2003 Feb;18(2):305-13.
8. **Strehler E, Abt M, El-Danasouri I, De Santo M, Sterzik K.** Impact of recombinant follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropins on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 2001 Feb;75(2):332-6.
9. **Selman HA, De Santo M, Sterzik K, Coccia E, El-Danasouri I.** Effect of highly purified urinary follicle-stimulating hormone on oocyte and embryo quality. *Fertil Steril.* 2002 Nov;78(5):1061-7.
10. **van Wely M, Kwan I, Burt AL, Thomas J, Vail A, Van der Veen F, et al.** Recombinant versus urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. A Cochrane review. *Hum Reprod Update.* 2012 Mar-Apr;18(2):111.
11. **Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting.** *Reprod Biomed Online.* 2011 Jun;22(6):632-46.
12. **Ravhon A, Lavery S, Aurell R, Trew G, Margara R, Winston R.** Clinical experience with recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and urinary FSH: a retrospective case- controlled analysis. *Fertil Steril.* 2001 May;75(5):920-5.
13. **Goldfarb JM, Desai N.** Follitropin-alpha versus human menopausal gonadotropin in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril.* 2003 Nov;80(5):1094-9.
14. **Devroey P, Pellicer A, Nyboe Andersen A, Arce JC.** A randomized assessor-blind trial comparing highly purified hMG and recombinant FSH in a GnRH antagonist cycle with compulsory single-blastocyst transfer. *Fertil Steril.* 2012 Mar;97(3):561-71.
15. **Ye H, Huang G, Pei L, Zeng P, Luo X.** Outcome of in vitro fertilization following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in downregulated women of advanced reproductive age: a prospective, randomized and controlled trial. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Jul;28(7):540-4.
16. **Hoomans EH, Andersen AN, Loft A, Leerentveld RA, van Kamp AA, Zech H.** A prospective, randomized clinical trial comparing 150 IU recombinant follicle stimulating hormone (Puregon((R))) and 225 IU highly purified urinary follicle stimulating hormone (Metrodin-HP((R))) in a fixed-dose regimen in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod.* 1999 Oct;14(10):2442-7.
17. **Xian-dong PENG HC, Ming YU, Xiao-xi SUN.** Comparison of Effects of Recombinant FSH versus Highly Purified Urinary FSH for COH in the Outcome of IVF-ET. *Journal of Reproduction & Contraception.* Jun 2011;22 (2):89-94.
18. **H. Selmana MDS, K. Sterzikb, I. El-Danasouria.** Highly purified follicle-stimulating hormone and oocyte and embryo quality. *ELSEVIER.* 2004;International Congress Series 1271:85- 8.