Inducción de Ovulación: I Clomifeno

Dres.: Gustavo Gómez Tabarez*, Rubén Darío Londoño**,
Patricia Cohen***

El factor ovulatorio ocupa un lugar importante entre las causas de infertilidad femenina. En nuestra clínica es del orden del 25–30% entre todas las causas que la producen. El diagnóstico más frecuente entre las pacientes anovulatorias, es el Síndrome de Ovario Androgénico (SOA). Sin embargo, hay otras causas que necesitan ser diferenciadas del SOA, puesto que, plantean un enfoque terapéutico diferente. Un paciente que no responde a un plan terapéutico inicial, es susceptible de otro régimen terapéutico, si se ha hecho un diagnóstico etiológico de la causa de anovulación.

* Profesor Asociado. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad del Valle. Director de la Clínica de Endocrinología e Infertilidad. H.U.V. Cali, Colombia.

** Residente rotante. Universidad Bolivariana de Medellín.

*** Residente rotante. Universidad del Valle.

MÉTODOS PARA DETECTAR OVULACION

En el estudio de la pareja infértil seguimos un protocolo diagnóstico bien establecido. Inicialmente, el espermograma valora el factor masculino. La mayoría de los demás procedimientos con los que investigamos otros factores, nos dan indicaciones indirectas o directas del estado hormonal de la paciente y de la presencia o no de ovulación (1). Para lograr eficientemente lo anterior es necesario tener conocimiento de el tipo de examen, el momento de realizarlo, la forma de hacerlo y por consiguiente la interpretación adecuada.

El test post-coito, realizado en el día más próximo a la ovulación esperada, nos muestra indirectamente el estado hormonal ovárico, relacionado directamente con desarrollo folicular. (2). Un puntaje cervical de 5, (+++++), es alcanzado cuando al examen directo, el moco cervi-

cal es claro, abundante, con filancia mayor de 10 cms. cristaliza adecuadamente y el orificio cervical esta abierto. El puntaje anterior es la manifestación clínica del desarrollo folicular con una adecuada producción de estradiol. Cuando el puntaje es de 5, indica que debe haber un folículo preovulatorio. Es lo que se llama el score de Insler, el cual lo describió como un método de monitorizar el ciclo menstrual (3).

La curva de temperatura basal es un método seguro, fácil de realizar y de bajo costo que diagnóstica ovulación con bastante precisión (4). Los falsos negativos son del orden del 5%. Sin embargo, realizada en forma correcta no tiene falsos positivos.

La laparoscopia es el método diagnóstico que más información nos proporciona en el estudio de la pareja infertil. (5).

Realizado bajo anestesia, es un procedimiento seguro. La observación directa del cuerpo lúteo con su estigma, por donde ha sido expulsado el óvulo, es la demostración más concluyente de ovulación. Para efectos de detección de ovulación, el procedimiento debe realizarse en la segunda mitad del ciclo. Nosotros lo realizamos después del día 20 del ciclo, lo más próximo al primer día de la menstruación esperada.

La biopsia de endometrio, cuando se realiza en etapa no menstrual, es un indicador confiable de la acción hormonal ovárica (6). Dentro del esquema de manejo de la pareja infertil, la realizamos previo al procedimiento laparoscópico, aprovechando que la paciente esta anestesiada. Correlacionada la biopsia con la curva de temperatura basal, sigue siendo el me-

jor método para diagnosticar la deficiencia del cuerpo lúteo (22). Un desfase de más de dos días a favor de la CTB y día cronológico del ciclo, con relación al día histológico del endometrio, apunta hacia el diagnóstico de insuficiencia luteínica. Es en este momento mandatorio la determinación de PRL en plasma, considerando que la hiperprolactinemia leve y/o moderada es una causa conocida, de deficiencia de fase lútea.

La determinación de progesterona (P4), por radioinmunoensayo es un aporte adicional e importante para la determinación de ovulación. Valores mayores o iguales a 4.0 ng/ml el día 22 del ciclo indica ovulación; si el valor es menor de 10 ng/ml, indica que esa ovulación ha sido defectuosa (7). Los niveles séricos de P4, correlacionado con la CTB y la biopsia de endometrio, son de gran valor diagnóstico en cuanto a la calidad de la ovulación se refiere (23). Sin embargo, los niveles de P4 como indicador único de función luteal esta ampliamente cuestionado. (23-24). La determinación de progesterona en saliva promete ser un método simple seguro y rápido para detección de ovulación y función de cuerpo lúteo (17).

El ultrasonido se perfila, por los diferentes trabajos hasta ahora publicados, como el método no invasivo para diagnosticar y predecir ovulación. (25-26-27). El seguimiento del crecimiento folicular hasta la etapa de folículo preovulatorio, lo convierte en la mejor arma, cuando se monitoriza inducción de ovulación con gonadotropinas exógenas. Cuando se correlaciona con la curva de temperatura basal (CTB) y el puntaje cervical, se consigue un certero diagnóstico prospectivo y retrospectivo de ovulación. (8)

Siguen apareciendo métodos más sofisticados para predecir y diagnosticar ovulación como el descrito recientemente por Albrecht, quien mide la resistencia eléctrica en saliva y en vagina a través de un instrumento eléctrico diseñado para tal efecto (28).

Evidentemente como es la regla en medicina, la historia clínica, y dentro de esta un detallado examen físico y una historia menstrual completa, no pueden ser desplazados en el diagnóstico de la anovulación. Estados de obesidad, hiperandrogenismo o galactorrea con o sin trastornos menstruales, orientan hacia un estado de anovulación. Las características semiológicas de los trastornos menstruales anovulatorios son: oligomenorreas, polimenorreas e hipermenorreas.

ANOVULACION: DIAGNOSTICO DIFERENCIAL. PERFIL HORMONAL

Los inductores de ovulación disponibles se pueden utilizar individualmente o en forma combinada. El mismo inductor de ovulación puede ser útil en anovulación de etiologías diferentes: el citrato de clomifeno por ejemplo. Otro puede coadyuvar en el manejo de otro tipo de anovulación, y es el caso de la Gonadotropina Coriónica Humana (HCG), y la Bromocriptina (Br. Ergo).

La paciente anovulatoria orientada primariamente por los síntomas y signos iniciales: galactorrea, hirsutismo, trastornos menstruales, debe tener un perfil hormonal, que realizado como acción de tamizaje, cumple diversos propósitos: a) intentar un diagnóstico etiológico; b) orientar hacia el inductor de ovulación de primera línea o escogencia y c) tener disponible alternativas de un régimen terapéutico de segunda opción o el uso

de varios inductores de ovulación al mismo tiempo.

Con base en determinaciones de Hormona Folículo Estimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH), Prolactina (PRL) y 17 hidroxiprogesterona (17OHP4), se clasifican las pacientes anovulatorias, (figura No. 1). La importancia de esta clasificación radica en la escogencia del régimen terapéutico a seguir, o como se planteó anteriormente, la utilización de un régimen de segunda línea, en el caso de que el primero no de los resultados esperados.

FIGURA No. 1

ANOVULACION REGIMENES TERAPEUTICOS CON CLOMIFENO

LH/FSH	PRL	P ₃	DIAGNOSTICO	REGIMENES TERAPEUTICOS
→	→	→	Anovulación	Clomifeno
3	→	→	S.O.A	Clomifeno-HCG
13	↑	→	S.O.A. -HPR	Clomifeno y/o Br. Ergo
13	→	↑	S.O.A. Deficiencia 21 OH	Clomifeno y/o Dexametazona
→	↑	→	Hiperprolactinemia	Br. Ergo
→	→	↑	Def. 21 OH del adulto	Dexametazona

Clasificación de diferentes estados anovulatorios basado en valores de la relación LH/FSH, PRL, pregnantiol y/o 17 OH Progesterona (ver texto).

Las pacientes anovulatorias con gonadotropinas y PRL normales son ideales para el uso de clomifeno o ciclofenil como inductores de ovulación de primera línea. Si la relación LH/FSH es mayor de 2.68, el diagnóstico es Síndrome de

Ovario Androgénico (SOA), (18–20), y el manejo es también clomifeno o ciclofenil. Si a dosis creciente del medicamento (50–100–150 mgrs. utilizados en cada dosis durante tres ciclos), no se logra ovulación, se adiciona HCG a dosis de 5000–10000 U.I. entre el día 6 y 10 posterior a la última dosis del inductor. En los casos de SOA con un componente hiperprolactinéxico, al no lograrse ovulación, o si lográndose esta no se consigue embarazo, por una deficiencia luteínica, es el momento de utilizar bromoergocriptina adicional, en un régimen terapéutico combinado a dosis, esta última, de 1,25 mgrs, 2,5 mgrs diario y así en forma creciente progresiva hasta normalizar los niveles de PRL y/o conseguir la acción terapéutica deseada.

La situación en la cual la relación, LH/FSH es mayor de 2,68 y los niveles de 170HP4 están elevados, usualmente se ha sospechado previamente en aquellos pacientes que concomitantemente con el diagnóstico de anovulación, se encuentran todos o algunos de los componentes del SOA, (hirsutismo, obesidad, infertilidad etc.) y hay historia de crecimiento muy rápido en la etapa puberal de máximo crecimiento, con una talla final corta. El diagnóstico en estos casos es, deficiencia de 21 hidroxilasa del adulto. El uso de clomifeno o en su defecto ciclofenil concomitantemente con esteroides suprarrenales prednisona o prednisolona y dexametasona, en dosis de 5 mgrs. o 1 mgr. respectivamente, a las 11 p.m., es la terapia de elección.

La hiperprolactinemia con gonadotropinas normales requiere un enfoque adecuado conducente a un diagnóstico etiológico y sólo cuando este se haya realizado se iniciará manejo con bromoergocriptina si ese es el caso.

La deficiencia de 21 hidroxilasa del adulto como entidad aislada, se diagnóstica con niveles elevados de 170HP4 en suero o de pregnantriol en orina de 24 horas; niveles de progesterona y cortisol normales bajos, e incremento de la producción y excreción de andrógenos suprarrenales.

Clínicamente se acompaña de hirsutismo, talla corta y anovulación. En la etapa inicial del síndrome se encuentran gonadotropinas normales, pero posteriormente puede llevar a un estado hiperandrogénico ovárico, con subsecuente alteración en la secreción de gonadotropinas (19).

Ahora, el perfil hormonal inicial puede mostrarnos gonadotropinas bajas con PRL normal y ovarios presentes. Es la situación hormonal ideal para el uso de gonadotropinas exógenas. El uso de Gonadotropina Menopáusica Humana, (HMG), en conjunto con Gonadotropina Coriónica Humana (HCG), lo trataremos en detalle en una publicación posterior.

CLOMIFENO

En principio fue usado de manera experimental, aprovechando su acción anti-fertilidad. Se pensó que, con su estructura química relacionada con la molécula estrogénica, dietilelbestrol y con el clorotriancene (TACE), tendría actividad estrogénica. Sin embargo, Greimblatt en 1960 informó por primera vez la eficacia de su acción como inductor de ovulación. En ese entonces, se conocía como MRL–41. (9). Posterior a esa fecha, ha habido una avalancha de literatura acerca de su modo de acción y los resultados de su utilización (10–11–12).

La acción del citrato de clomifeno, se desarrolla a nivel del receptor citoplasmático de estrógenos, al cual se une, siendo transportado en unión de este hasta el núcleo. Allí es retenido. Pero contrario a lo que pasa con la molécula de estrógenos, la unión clomifeno-receptor de estrógenos, es incapaz de inducir la síntesis de nuevos receptores para estrógenos, estimulando así la síntesis y liberación de LH y FSH (15). Su acción parece ser directa sobre el hipotálamo, especialmente la eminencia media y el hipotálamo anterior (13). El clomifeno es más efectivo en individuos con producción endóge-

na de estrógenos. Al funcionar como un antiestrogeno, el hipotálamo sensa un ambiente hipoestrogénico y responde con un incremento en la producción de gonadotropinas (FSH), (LH).

Durante la administración de clomifeno las gonadotropinas muestran un incremento significativo al tercer o cuarto primeros días de iniciada la terapia. Posteriormente estos niveles bajan a rangos pretratamiento, hasta el día siete u ocho post última dosis, cuando sucede el pico ovulatorio (14) Fig. No. 2.

FIGURA No. 2

Diagrama de utilización de Clomifeno. El primer pico de gonadotropinas coincide con la última dosis. El pico ovulatorio entre el día 6 y 10 después de la última dosis de Clomifeno. Puntaje de moco cervical de 5, en el día ovulatorio (Ver texto).

INDUCCION DE OVULACION CON CLOMIFENO. CLINICA DE ENDOCRINOLOGIA E INFERTILIDAD HUV.

Pacientes, modo de empleo, monitoría

En noventa pacientes atendidas en la Clínica de Endocrinología e Infertilidad en el período comprendido entre 1982 y 1985, y en las cuales se hizo diagnóstico de anovulación, se utilizó el citrato de clomifeno.

Al ingreso a la clínica, en todos los pacientes, se determinaron niveles plasmáticos de FSH, LH y PRL por radioinmunoensayo. Los exámenes se realizaron en el laboratorio central de endocrinología del HUV. Cuando la paciente no presentaba otro factor comprometido y su infertilidad era primaria, se iniciaba un régimen terapéutico con clomifeno. Si habiendo ovulación no se lograba embarazo, se practicaba laparoscopia diagnóstica en todos los casos.

Las pacientes que no reunían las condiciones anteriores, se les realizaba laparoscopia diagnóstica en primera instancia. El régimen terapéutico se inició con 50 mgs. diarios durante 5 días a partir del quinto día de un ciclo espontáneo o inducido con medroxiprogesterona cuando la paciente estaba en amenorrea. La monitoría de ovulación se hizo por medio de la curva de temperatura basal y determinación del puntaje cervical. Este último método lo consideramos muy útil especialmente en las pacientes que se programan para test post-coito, cuando se utiliza HCG preovulatorio o cuando se practica inseminación artificial. Después de tres ciclos del tratamiento sin lograr ovulación se incrementa la dosis a

100 mgs. y luego a 150 mgs. de clomifeno. Si con la última dosis no se ha logrado inducir ovulación se reinician ciclos únicos de 50, 100 y 150 mgs. adicionándose 5.000 U.I. de HCG, I.M., los días siete y ocho post última dosis de clomifeno, y otro día, si se ha detectado que la paciente responde con ovulación un día específico.

RESULTADOS

Las características diagnósticas de los pacientes objeto del estudio, se detallan en la figura No. 3. De los 90 pacientes tratados, 55 (61.1%) tuvieron diagnóstico de SOA, el cual se hizo por los parámetros usuales: signos y síntomas, LH/FSH $>$ de 2.68 y aspecto macroscópico a la laparoscopia patognomónico. (22). Las 35 pacientes restantes se catalogaron como pacientes anovulatorias no hiperandrogénicas. Del total de pacientes el 80% regularizaron sus ciclos, 58.8% ovularon y

FIGURA No. 3

	Nº	%
Oligomenorrea	71	78.8
Amenorrea	68	75.5
Hirsutismo	43	47.7
Obesidad	38	38.8
Acné	33	36.6
Dismenorrea	31	34.4
Galactorrea	25	27.7
LH/FSH $\geq$ 3	55	61.1
Dx Laparoscópico	63	70.0

Componentes diagnóstico en 90 pacientes
anovulatorios tratados con Clomifeno
HUV — 1985

se alcanzó un 35.5% de embarazos. Del 58.8% que ovularon el 60.3% se embarazaron (cuadro No. 1). El 38.1% y el

CUADRO No. 1

**CLINICA ENDOCRINO
INFERTILIDAD H.U.V. 90
PACIENTES TRATADAS
CON CLOMIFENO**

		Regulación de los ciclos	Ovulación	Embarazo
N° Pacientes		72	53	32
1	%	(80.0)	(58.8)	(35.5)
2	% de 1	-	73.6	60.3

31.4% de las embarazadas tuvieron diagnóstico de SOA y anovulación respectivamente. Las pacientes con diagnóstico de SOA lograron embarazarse en el primer ciclo de tratamiento, en el 71.4% de los casos. Las pacientes anovulatorias en el 45.5% lograron embarazo en el primer ciclo. (cuadro No. 2). Cabe destacar algunas cifras entre los grupos de 50, 100 y 150 mgrs. día de citrato de clomi-

CUADRO No. 2

**90 PACIENTES TRATADAS
CON CLOMIFENO
DIAGNOSTICO EMBARAZOS**

	Pacientes		Embarazos		Emb. 1er ciclo	
	N°	%	N°	%	N°	%
S.O.A.	55	(61.1)	21	(38.1)	15	(71.4)
Anovulación	35	(38.8)	11	(31.4)	5	(45.4)
TOTAL	90	(100.0)	32	(100.0)		

feno (cuadro No. 3). El porcentaje de ovulación por paciente y el número de embarazos, es el doble en el grupo tratado con 50 mgrs. en comparación con los otros dos. De los 32 embarazos que se obtuvieron, el 62.5% fueron con 50 mgrs

CUADRO No. 3

**CLINICA ENDOCRINO
INFERTILIDAD H.U.V. 90
PACIENTES TRATADAS
CON CLOMIFENO**

Dosis (mg) Clomifeno x 5 días	50	100	150
N° ciclos tratamiento	89	61	84
% Ovulación por paciente (n=53)	54.3	25.7	20.0
N° embarazos	20	9	3
% embarazos x ciclo	22.4	14.7	3.57
% embarazos x pacientes (n=32)	62.5	28.1	9.3
Primer ciclo	60.0 (12)	11.1 (1)	0.0
Segundo ciclo % acumulado	85.0 (5)	66.6 (5)	0.0

y más de la mitad de estos tuvieron lugar en el primer ciclo. Después del segundo ciclo el porcentaje acumulado de embarazos era el 85%. Hubo un paciente que se embarazó después de 13 ciclos. Es en el que mayor número de ciclos se administro la medicación antes de un embarazo.

Nueve de 25 pacientes que no ovularon tenían hiperprolactinemia (PRL mayor de 20 ngr/ml). Ninguno de los pacientes con niveles elevados de PRL ovuló bajo la acción de clomifeno en este grupo de pacientes.

COMENTARIOS

El Citrato de Clomifeno ha sido usado ampliamente en los trastornos anovulatorios y por consiguiente se ha aprovechado su acción para manejo de los pacientes infértiles que presentan patología de la ovulación. (10—11—12—21). Su acción antiestrogénica induce la liberación de gonadotropinas, detectándose un pico inicial de FSH y LH entre los tres y cinco días posteriores al inicio de la administración de la droga. (14). Este pico temprano de gonadotropinas y particularmente de FSH, parece ser el encargado de iniciar el crecimiento del folículo dominante, que se sabe es escogido alrededor de los días cinco y siete del ciclo. Una vez impulsado el desarrollo folicular, la creciente producción de estradiol ejerce su acción de retroalimentación negativa, disminuyendo los niveles de gonadotropinas liberadas por la hipófisis. Los mismos niveles de estrógenos sensibilizan la hipófisis a la hormona liberadora de gonadotropinas que se sintetiza y libera en el hipotálamo en pulsos horarios ya muy bien establecidos. (29). De lo adecuado de los niveles estrogénicos en la respectiva fase de desarrollo folicular, depende la normal ovulación posterior. Por lo tanto, la dosis de clomifeno que se utilice es importante para los mejores efectos terapéuticos.

Encontramos en nuestro trabajo que, a menor dosis, mayor número de ovulación y de embarazos. La acción antiestrogénica del clomifeno a dosis altas, trastorna el desarrollo folicular. (16). Hodgen en *Macacus Rhesus*, demuestra que la administración de clomifeno a dosis equivalente a 150 mgs. o más, inhibe el desarrollo folicular y altera la esteroidogénesis ovárica. (15). También por esa misma acción antiestrogénica a nivel del

moco cervical y dependiente de la dosis, lo convierte en un moco hostil, que puede llegar a ser infranqueable por el espermatozoide. Insistimos en la utilización de dosis bajas para el mejor resultado terapéutico. Cuando después de tres ciclos con 50 mgs. de clomifeno no se ha logrado ovulación, las posibilidades de hacerlo disminuyen notablemente.

El pico ovulatorio de gonadotropinas se dispara usualmente 7 u 8 días posteriores a la última dosis de clomifeno (14). Esta es la época que utilizamos para la realización de test post coito, calendario coital e inseminaciones artificiales, cuando se requieren. La monitoría del moco cervical alrededor de esos días, es un buen parámetro para predecir y detectar clínicamente ovulación. El día ovulatorio de una paciente, en ciclos sucesivos, es relativamente constante.

La conducta a seguir después que se considere que la paciente no responde al clomifeno, es decir, la falta de ovulación en tres ciclos con cada una de las dosis de 50, 100 y 150 miligramos en forma consecutiva, hace importante la determinación del perfil hormonal propuesto en este mismo artículo.

Algunos autores han informado mayor eficacia del clomifeno en pacientes con SOA, basados en el estado poliquístico de los ovarios que se encuentra en algún estado del desarrollo del síndrome. Nosotros no lo confirmamos en cuanto a número de respuestas positivas con ovulación o embarazos, aunque sí se encontró una acción más rápida. El 63% de las pacientes con SOA se embarazaron en el primer ciclo, versus el 37% de las pacientes anovulatoria no hiperandrogénicas, en las mismas circunstancias.

La utilización del clomifeno concomitantemente con otras drogas útiles en inducción de ovulación, esta determinado por el diagnóstico etiológico. La utilización de bromoergocriptina, corticosteroides y HCG en el manejo de la paciente anovulatoria, se implementa en forma individual o asociado con clomifeno, cuando se ha definido el correspondiente sistema endocrino involucrado.

CONCLUSIONES

1. En 90 pacientes tratadas con citrato de Clomifeno se consigue 58.8% de ovulación y 35.5% de embarazo.

BIBLIOGRAFIA

1. GIBOR Y; GARCIA CT; COHEN MR; SCONIMESNA A: The cyclical changes in the physical properties of the cervical mucus and the results of the post-coital test. *Fertil Steril* 21: 20, 1970.
2. COHEN MR: The Simm-Huhner test. *Ann NY Acad Sci* 97: 612, 1962.
3. INSIER V; MELMED H; EICHENBRENNER I; SERR DM; LUNENFIELD B: The cervical score: a simple semiquantitative method for monitoring of the menstrual cycle *Int J Gynecol Obstet* 10: 223, 1972.
4. MOGHISSI KS: Accuracy of the basal body temperature for ovulation detection. *Fertil Steril* 27: 1415, 1976.
5. TAYLOR PJ; LEADER A: Laparoscopy combined with hysteroscopy in the management of the ovulatory infertile female. *Int. Fertil.* 28: 59, 1983.
6. NOYES RW; HERTIG; ROCK J: Datins the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1: 3, 1950.
2. Sobre el número de pacientes que ovulan se alcanza 60.3% de embarazo.
3. El mayor número de embarazos se consigue utilizando dosis bajas. A medida que se incrementa la dosis el pronóstico para inducción de ovulación y para consecución de embarazo disminuye drásticamente.
4. En las pacientes con diagnóstico de S.O.A. vs. los anovulatorios no hipergonádicos aunque no se logra embarazo en una tasa mayor, si se logra un resultado más rápido.
7. HEALY DL; SCHENKEN RS; LYNCH A; WILLIAMS RF; HODGEN GD: Pulsatile progesterone secretion. Reliance to clinical evaluation of corpus luteum function. *Fertil Steril* 41: 114, 1984.
8. LEADER A; WISEMAN D; TAYLOR P: The prediction of ovulation. A comparison of the basal body temperature graph, cervical mucus score and real time pelvic ultrasonography. *Fertil Steril* 43: 385, 1985.
9. GREENBLATT R; BARFIELD W; JUNGCK E; RAY A: Induction of ovulation with MRL 41. *JAMA* 178: 101, 1961.
10. ROY S; GREENBLATT RB; MAHESH VB: Clomiphene Citrate. Further observations of its use in induction of ovulation in the human and on its mode of action. *Fertil Steril* 13: 576, 1964.
11. GARCIA J; JONES GS; WENTZ AC: The use of clomiphene citrate. *Fertil Steril* 28: 217, 1977.
12. HAMMOND MG; TALBERT LM: Clomiphene citrate therapy of infertile women with low luteal phase progesterone levels. *Obstet Gynecol* 59: 275, 1982.

13. IGARASHI M; IBUKI Y; KUBO H; KAMIOKA J; YOKOTA M; EBARA Y; MATSUMOTO S; Mode and site of action of clomiphene. *Am J Obstet Gynecol* 97: 120, 1967.
14. JACOBSON A; MARSHALL J; ROSS G; CARGILE CH: Plasma gonadotropins during clomiphene induced ovulatory cycles. *Am J. Obstet Gynecol* 102: 284, 1968.
15. MARUT EL; HODGEN G: Antiestrogenic action of high doses of clomiphene in primates pituitary augmentation but with ovarian attenuation. *Fertil Steril* 38: 102, 1982.
16. DIUGI A; LAUFER N; BATERO RW; CHERNEY A; POLAN N; HASILTINE F; MEZER H; BHERMAN H; Altered follicular development in clomiphene citrate versus human menopausal gonadotropin stimulated cycles for in vitro fertilization. *Fertil, Steril* 43: 10 1985.
17. THO S; SCHALER J; PHUNG BA; HARP R; McDONOUGH P: Radioimmunoassay of progesterone in saliva: a simplified technique using I-radiolised. *Fertil Steril* 43: 410, 1985.
18. LOBO RA and GOEBELSMANN U: Adult manifestation of congenital adrenal hyperplasia due to incomplete 21 hydroxylase deficiency mimickins POD. *Am J Obstet Gynecol* 138: 720, 1982.
19. LOBO RA; GOEBELSMANN U: Adult manifestation of congenital adrenal hyperplasia due to imcomplete 21 hydroxylase deficiency mimikins POD. *Am J Obstet Gynecol* 138: 720, 1982.
20. YEN SSC; VELA P; RANKIN J; Inappropriate secretion of FSH and LH in POD. *J. Clin Endocrinol Metab* 30: 435, 1970.
21. GOMEZ G; de ZULUAGA AL: Síndrome de Ovario Androgénico SDA: Terapia Actualizada, Diagnóstico no invasivo. *Rev. Col. Obstet Gynecol* 31: 219, 1980.
22. WITTEN BI; MARTIN SA; The endometrial biopsy as a guide to the management of luteal phase defects. *Fertil Steril* 44: 460, 1985.
23. CUMMING DC; HONORE LH; SCOTT JZ; WILBANS KP: The late luteal phase in infertile women: comparison of simultaneous endometrial biopsy and progesterone levels. *Fertil Steril* 143: 715, 1985.
24. SHEPARD MK; SENTURIA YD: Comparison of serum progesterone and endometrial biopsy for confirmation of ovulation and evaluation of luteal function. *Fertil Steril* 28541, 1977.
25. EISSA M; HUDSON K; DOCKER M; SAWERS R; NEWTON J: Ultrasound follicle diameter measurement: an assessment of interobserver and intra-observer variation. *Fertil Steril* 44: 751, 1985.
26. LEERENTVELD RA; VAN GENT I; VAN DER STOEP WLADIMIROFF JW: Ultrasonographic assessment of Graafian follicle growth under monofollicular and multifollicular conditions in clomiphene citrate-stimulated cycles. *Fertil Steril* 43: 564, 1985.
27. TAL J; PAZ B; SAMBERG I; LAZAROV N; SHARF M: Ultrasonographic and clinical correlates of menotropin versus sequential clomiphene citrate: menotropin therapy for induction of ovulation. *Fertil Steril* 44: 342, 1985.
28. ALBERCHT BH; FERNANDO RS; RE-SAS J; BETZ G; A new method for predicting and confirming ovulation. *Fertil Steril* 44: 200, 1985.
29. YEN SSC: The neuroendocrine integration in regulation of the cyclic ovarian function, in *Reproductive Endocrinology Yen-Jaffe (eds.)*. W.B. Saunders's Co. pág. 131. 1978.