



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA No. 3
“DR. VÍCTOR MANUEL ESPINOSA DE LOS REYES SÁNCHEZ”**

“UTILIDAD DE LA TASA DE RECUPERACIÓN DE ESPERMATOZOIDES MÓVILES EN PAREJAS INFÉRTILES SOMETIDAS A INSEMINACIÓN INTRAUTERINA”

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN**

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

PRESENTA:

Dra. Cintia Mejía García.

ASESOR:

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes.

MÉXICO, D.F.

JULIO 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“UTILIDAD DE LA TASA DE RECUPERACIÓN DE ESPERMATOZOIDES
MÓVILES EN PAREJAS INFÉRTILES SOMETIDAS A INSEMINACIÓN
INTRAUTERINA”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

**Dr. Gilberto Tena Alavez.
Director General.**

**Dr. Juan Carlos Hinojosa Cruz.
Jefe de División de Enseñanza e Investigación en Salud.**

**Dra. María Guadalupe Veloz Martínez.
Jefe de la División de Investigación en Salud.**

**Dr. Víctor Saúl Vital Reyes.
Jefe de Servicio de Biología de la Reproducción Humana.
Asesor de tesis.**

Investigador responsable.

Dr. Víctor Saúl Vital Reyes.

Jefe del Departamento de Biología de la Reproducción Humana y Endocrinología Ginecológica. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3. Centro Médico Nacional La Raza. "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez". Tel. 5527323793. Email: victor.vital@imss.gob.mx

Alumna.

Dra. Cintia Mejía García.

Médico Residente de Biología de la Reproducción Humana. Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3. Centro Médico Nacional La Raza. "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez". Tel. 5525631533. Email: *dracintia@hotmail.com*

Lugar de la investigación.

Unidad Médica de Alta Especialidad. Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 Centro Médico Nacional La Raza. "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez". Instituto Mexicano del Seguro Social. Domicilio: Calzada Vallejo 266 y 270. Colonia La Raza. Delegación Azcapotzalco. México, DF. Tel 57-24-59-00.

AGRADECIMIENTOS

A **Dios** por ser mi soporte espiritual y guiar mi vida profesional y personal.

A **mi familia** por haberme apoyado en todo momento y ser para mí un sostén de fortaleza y perseverancia.

A **mi esposo**, por su amor y comprensión, por todo el apoyo para culminar esta meta que es logro de ambos.

A **mi maestro y asesor**, Dr. Víctor Saúl Vital Reyes, por adentrarme en este maravilloso mundo de la Reproducción Humana, por enseñarme y por motivarme siempre a aprender más.

Cintia

ÍNDICE

Capítulo	Pág.
I.- Resumen.....	06
II.- Introducción.....	08
III.- Justificación.....	13
IV.- Pregunta de investigación.....	14
V.- Objetivos.....	15
VI.- Hipótesis.....	16
VII.- Tipo de estudio y diseño.....	17
VIII.- Universo de trabajo.....	17
IX.- Población de estudio.....	17
X.- Criterios de selección.....	18
XI.- Variables y escalas de medición.....	19
XII.- Métodos.....	22
XIII.- Análisis estadístico.....	23
XIV.- Consideraciones éticas.....	24
XV.- Resultados.....	25
XVI.- Discusión.....	33
XVII.- Conclusiones.....	35
XVIII.- Anexos.....	36
XIX.- Referencias.....	41

RESUMEN.

Título: “Utilidad de la tasa de recuperación de espermatozoides móviles en parejas infértiles sometidas a inseminación intrauterina”

Introducción: La recuperación de espermatozoides móviles (REM), permite evaluar al varón y determina qué parejas se beneficiarán con una inseminación intrauterina y cuáles requerirán de otras técnicas de reproducción. No se ha establecido cuál es el número óptimo de la REM para obtener una tasa de gestación adecuada mediante inseminación intrauterina.

Objetivo: Determinar la utilidad de la tasa de recuperación de espermatozoides móviles en parejas infértiles sometidas a inseminación intrauterina.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal, retrospectivo y comparativo, en parejas con infertilidad atendidas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital de Ginecoobstetricia No. 3, Centro Médico Nacional La Raza, en quienes se realizó inseminación intrauterina del 1 de enero al 31 de diciembre del 2012. La descripción simple de los datos se realizó mediante medidas de tendencia central y dispersión y el análisis inferencial mediante el análisis de correlación bivariado no paramétrico. Se estableció la relación entre la tasa de REM y el embarazo clínico. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.

Resultados: Se incluyeron 216 ciclos realizados en 159 pacientes. La media de todos los parámetros seminales se encontró dentro de lo normal. La REM promedio en parejas que lograron el embarazo fue de 59.5 millones.

Conclusiones: Los valores de la REM en la población estudiada, se encontraron dentro de los rangos de normalidad reportados en la literatura, y no se halló correlación significativa entre los valores de la REM y el logro de embarazo.

Palabras clave: Tasa de recuperación de espermatozoides móviles, infertilidad, inseminación intrauterina.

ABSTRACT.

Title: "Usefulness of the recovery rate of motile sperm in infertile couples undergoing intrauterine insemination"

Introduction: The recovery of motile sperm (REM) evaluates the male fertility potential and determined what will benefit couples with intrauterine insemination and which require other reproduction techniques. It has not been established what is the optimal number of REM for an adequate rate of pregnancy by intrauterine insemination.

Objective: To determine the usefulness of the recovery rate of motile sperm in infertile couples undergoing intrauterine insemination.

Methods: An observational retrospective design was done. We included couples with infertility treated in the Department of Biology of Human Reproduction of the Gynecology and Obstetrics Hospital No. 3 "La Raza" National Medical Center, in whom intrauterine insemination was performed. The statistical analysis was done using simple description of the data and by nonparametric bivariate correlation (SPSS version 20). The relationship between the rate of REM and clinical pregnancy was not established.

Results: 216 cycles performed in 159 patients were included. The mean of all semen parameters were found within normal limits. The REM in women who achieved pregnancy was 59.5 million.

Conclusions: The range of REM values was within normal ranges describes in the literature. The correlation analysis between REM and the achievement of pregnancy was not significant.

Keywords: recovery rate of motile sperm, infertility, intrauterine insemination.

INTRODUCCIÓN.

La infertilidad es la incapacidad de lograr el embarazo después de doce meses de mantener relaciones sexuales regulares, sin medidas anticonceptivas.¹ Afecta de manera general del 15 al 20% de las parejas.²

En relación a la causalidad de la infertilidad, el factor masculino se encuentra alterado en un 20%; sin embargo, hasta en un 30-40% de los casos la infertilidad es de causa mixta; por lo que el factor masculino se encuentra potencialmente alterado en el 50% de las parejas.³

En el varón infértil, como en todo proceso patológico, para llegar al diagnóstico es necesaria una historia clínica detallada, en la cual se incluyan de manera específica: antecedentes familiares, médicos, quirúrgicos, medicación actual, historia sexual y reproductiva. Así como el examen físico, que debe de incluir exploración general y enfocada a los caracteres sexuales secundarios, exploración genital y tacto rectal. Después de ello, de manera dirigida se solicitarán auxiliares de diagnóstico, dentro de los cuales el análisis seminal forma parte fundamental de la función testicular.⁴

El análisis seminal debe de incluir: la evaluación físico-macroscópica, en donde se determina el volumen de la muestra, pH, olor, color, viscosidad, licuefacción; y el estudio microscópico, que describe el número y concentración de espermatozoides, motilidad, morfología, vitalidad, la presencia de otras células en el eyaculado, discriminando entre leucocitos, células de la progenie espermática y células epiteliales.⁵ Además, para la correcta interpretación del resultado, el análisis seminal debe incluir la información referente a la recolección de la muestra y al tiempo de abstinencia sexual previo a la obtención.⁶

Uno de los parámetros que se ha relacionado con la capacidad fecundante del espermatozoide tanto in vivo como in vitro, es la motilidad espermática. El factor masculino se relaciona directamente con la capacidad fecundante del espermatozoide y para evaluarla los parámetros del análisis seminal algunas veces son insuficientes,⁷ ya que varios estudios han señalado que aproximadamente el 15% de los varones infértiles tiene un seminograma normal.⁸

En el hombre los espermatozoides obtenidos directamente del eyaculado son incapaces de fecundar al ovocito, ya que en condiciones naturales deben de

experimentar un proceso en el que se producen cambios morfofuncionales denominados capacitación, la cual se inicia en el momento del depósito vagino-cervical de los espermatozoides durante el coito y concluye con la fertilización que se lleva al cabo en el tercio distal de la tuba uterina.⁹

La capacitación espermática es un proceso complejo, el cual de manera general consta de las siguientes etapas:¹⁰

1. Aumento de la permeabilidad de la membrana celular espermática secundaria a modificaciones de su estructura lipídica.
2. Cambios en el flujo de calcio hacia la cabeza y flagelo del espermatozoide.
3. Producción controlada de especies reactivas de oxígeno.
4. Fosforilación de proteínas en los residuos de serina, treonina y tirosina.

La capacitación espermática in vitro, incluye una serie de procedimientos de laboratorio que tiene como objetivo fundamental el de mimetizar la capacitación espermática que sucede in vivo con fines diagnósticos o terapéuticos en medicina de la reproducción.¹¹ Las diferentes técnicas de capacitación tienen como finalidad: a) Separar los espermatozoides del plasma seminal b) Aislar los espermatozoides móviles de los inmóviles y de los espermatozoides muertos, así como de otras células presentes en el eyaculado^{12,13} c) Aportar un medio nutricio adecuado que mantenga la integridad morfofuncional espermática,¹⁴ y secundariamente disminuir la producción de citocinas inflamatorias y de radicales libres.^{15,16}

A pesar de la utilidad en la práctica diaria del análisis de semen en la evaluación del potencial fértil en el varón, el papel de los parámetros seminales como factor pronóstico en la fertilidad masculina es controversial, por lo que se han propuesto pruebas adicionales en la evaluación del varón subfértil.¹⁷ Una de las pruebas más utilizadas es la tasa de recuperación de espermatozoides móviles (REM) a través de la capacitación espermática in vitro, la cual parece distinguir qué parejas se beneficiarán de la inseminación artificial y cuáles serán candidatas a técnicas de reproducción asistida de alta complejidad.¹⁸⁻²⁰

Una vez terminada la técnica de capacitación espermática hay que calcular el porcentaje de espermatozoides con movilidad progresiva y realizar el recuento de los mismos siguiendo las directrices de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología.^{21,22} Los resultados se obtienen multiplicando el tanto por ciento de

espermatozoides con movilidad progresiva, por los millones de espermatozoides recuperados por mililitro postcapacitación dividido entre 100.

$$\text{REM: } (\% \text{ motilidad progresiva}) (\# \text{ espermatozoides/ml}) / 100$$

Para valores mayores de 3 millones de espermatozoides móviles se sugiere la inseminación intrauterina. Con valores entre 1 y 3 millones, la técnica de reproducción asistida recomendada es la fertilización in vitro. Mientras que la inyección intracitoplasmática de espermatozoides deberá utilizarse en caso de una tasa de recuperación menor de 1 millón de espermatozoides.²³

Se expresará como millones de espermatozoides recuperados con movilidad progresiva. Si el semen se va a utilizar para inseminación artificial se informará como millones inseminados y se calcularán multiplicando por el volumen inseminado. En caso de utilizar parte del volumen eyaculado, los resultados deben expresarse en función del volumen utilizado, y multiplicarse por el factor de corrección. La relación del total de espermatozoides presentes en el eyaculado con el número de espermatozoides móviles recuperados se expresa como porcentaje de recuperación y se calcula con la siguiente fórmula.²⁴

$$\text{Porcentaje de recuperación} = (VF \times CF \times REM) / (VU \times CI \times IEM) \times 100$$

VF: Volumen final.

CF: Concentración final de espermatozoides.

REM: Tasa de espermatozoides con movilidad progresiva recuperados.

VU: Volumen semen utilizado.

CI: Concentración inicial de espermatozoides.

IEM: Tasa de espermatozoides con movilidad progresiva en el eyaculado.

Ha sido tema de controversia y debate el establecer cuál es el número óptimo de recuperación de espermatozoides móviles para realizar inseminación intrauterina y por supuesto, obtener una tasa de gestación adecuada. Así, los puntos de corte de diferentes estudios van desde 0.8 a 5 millones.²⁵

El conteo total de recuperación de espermatozoides móviles, es un determinante para el logro del embarazo en parejas que se someten a inseminación intrauterina, tal como lo reportan Campana y colaboradores, en un estudio de 1,115 ciclos, en el cual se

logró una tasa de embarazo de 2.1% y 6.7% para muestras procesadas, en las que se recuperó $\leq 1 \times 10^6$ y $\geq 1 \times 10^6$ de espermatozoides móviles respectivamente.²⁶

Otro reporte de un análisis retrospectivo de 9,963 ciclos de inseminación intrauterina, también identificó la motilidad espermática como un determinante primordial sobre los resultados; $\leq 20\%$ de motilidad de la muestra representa un importante decremento para la posibilidad de lograr embarazo mediante inseminación con una tasa de 5.5%, mientras que con una motilidad $\geq 20\%$ se alcanza una tasa de embarazo del 14%.²⁷

El número total de espermatozoides móviles en la muestra de inseminación, fue la única variable encontrada por un grupo de investigadores europeos, con efecto significativo sobre la tasa de embarazo. Valores $\leq 2 \times 10^6$ mostraron pobres resultados (tasas de embarazo de 4.6% y 9.2% para REM con conteos por debajo y por arriba de este punto de corte, respectivamente).²⁸

El número de espermatozoides móviles para inseminación fue reportado como una de los 6 variables predictivas sobre los resultados de inseminación intrauterina en un análisis de regresión logística sobre 2,473 ciclos al estudiar una población escandinava (tasas de embarazo de 5.3% y 12.8% con REM para inseminación $\leq 5 \times 10^6$ y $\geq 5 \times 10^6$ respectivamente).²⁹

En términos de estrategia terapéutica, la REM implica que valores por arriba del punto de corte de 1×10^6 , pueden promoverse como terapia de primera línea, por mostrar tasas de embarazo acumulativas del 24% después de tres ciclos de inseminación intrauterina. Sin embargo, en casos con menos de 1×10^6 de espermatozoides móviles, la tasa de embarazo acumulativa es menor, alcanzando sólo el 21.9%.^{30,31}

En otro análisis retrospectivo de 1,100 ciclos de inseminación intrauterina, se encontró que el análisis de los parámetros del semen puede predecir el éxito. Este estudio mostró que con un conteo de espermatozoides móviles de $0.4-1 \times 10^6$ se logró una tasa de embarazo de 12.5%, mientras que para muestras superiores a los 5×10^6 , la tasa de éxito fue de 13.5%.³² Sin embargo, el punto de corte de la REM es tan amplio que se ha reportado en rangos de $0.3-20 \times 10^6$.^{33, 34}

A partir de estos resultados, es difícil sugerir un parámetro de la REM como una herramienta universal para determinar el éxito de la inseminación intrauterina; dada la variabilidad de los criterios de inclusión, métodos de evaluación y tasas de embarazo

por ciclo en los estudios mencionados. Sin embargo, claramente se establece que el conteo de espermatozoides móviles recuperados y/o la motilidad espermática en muestras de semen procesadas, son parámetros que se han sido citados como predictores sobre los resultados de inseminación intrauterina, por lo que se insiste en que cada centro de reproducción evalúe sus resultados y defina un punto de corte para su población y laboratorio.³⁵

JUSTIFICACIÓN.

El factor masculino en infertilidad se encuentra alterado en alrededor del 50% de las parejas. El análisis seminal es el auxiliar de diagnóstico más utilizado en la evaluación de la capacidad fértil en el varón. Sin embargo, a pesar de ser un estudio económico, rápido, no invasivo, reproducible y fácil de realizar, en muchas ocasiones, el análisis seminal es insuficiente para determinar el potencial fértil del varón de manera confiable.

Las parejas que presentan alteraciones no corregibles del factor masculino, requieren de procedimientos terapéuticos de reproducción asistida, en los cuales la determinación de la tasa de recuperación de espermatozoides móviles es una herramienta disponible de gran ayuda en la selección de la técnica de reproducción asistida a realizar. Sin embargo, los puntos de corte de la recuperación de espermatozoides móviles reportados en la literatura son sumamente variables.

En el servicio de Biología de Reproducción de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional La Raza, desconocemos cuáles son las tasas de embarazo en parejas infértiles sometidas a inseminación intrauterina homóloga terapéutica, con diferentes tasas de recuperación de espermatozoides móviles.

Desde este contexto, consideramos de vital importancia correlacionar la tasa de recuperación de espermatozoides móviles con los resultados reproductivos obtenidos en parejas sometidas a inseminación intrauterina homóloga en este hospital ya que esto nos permitirá optimizar auxiliares de diagnóstico y pautas terapéuticas y con ello evaluar la efectividad, costo y beneficio del procedimiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cuál es la utilidad de la tasa de recuperación de espermatozoides móviles en parejas infértiles sometidas a inseminación intrauterina?

OBJETIVO GENERAL.

- Determinar la utilidad de la tasa de recuperación de espermatozoides móviles en parejas infértiles sometidas a inseminación intrauterina.

OBJETIVO ESPECÍFICO.

- Correlacionar la tasa de recuperación de espermatozoides móviles con el logro de embarazo en parejas infértiles sometidas a inseminación intrauterina.

HIPÓTESIS ALTERNA.

La tasa de recuperación de espermatozoides móviles se correlaciona directamente con el éxito de la inseminación intrauterina.

HIPÓTESIS NULA.

No existe asociación entre la tasa de recuperación de espermatozoides móviles y el éxito de la inseminación intrauterina.

TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO.

Estudio observacional, transversal, retrospectivo y comparativo.

UNIVERSO DE TRABAJO.

Parejas infértiles, atendidas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 Centro Médico Nacional La Raza “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez” del Instituto Mexicano del Seguro Social, en las que con fines reproductivos se haya realizado inseminación intrauterina homóloga.

POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Parejas que reunieron los criterios de selección y en quienes se efectuó inseminación intrauterina homóloga durante el periodo de estudio comprendido entre el 1 de enero al 31 de diciembre de 2012.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Criterios de inclusión:

1. Parejas infértiles.
2. Edad (ella) entre 18 y 38 años.
3. Edad (él) entre 21 y 55 años.
4. Atendidas en el servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 “Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez”.
5. Con factor masculino o cervical alterado, endometriosis mínima o leve, infertilidad de causa inexplicable o disfunción coital.
6. En quienes se haya efectuado inseminación intrauterina homóloga durante el período de estudio.

Criterios de exclusión:

1. Parejas con infertilidad multifactorial, donde otros factores asociados a la infertilidad no se hayan corregido.

Criterios de eliminación:

1. Información clínica incompleta.

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.

Variable dependiente:

- Embarazo.

Variable independiente:

- Recuperación de espermatozoides móviles.

Caracterización de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
Edad.	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento.	Cantidad de años cumplidos a la fecha.	Cuantitativa discreta.	Años.
Factores alterados.	Situación orgánica o funcional de origen masculino o femenino, que disminuya la capacidad de fecundación de manera natural.	Condición cervical, uterina, tuboperitoneal, neuroendócrina o masculina que sea causa de infertilidad.	Cualitativa nominal.	No= 0. Si= 1.
Factores corregidos.	Condiciones de la pareja previamente alteradas, con adecuado resultado terapéutico.	Patología cervical, uterina, tuboperitoneal, neuroendócrina o masculina descartada, tratada o controlada al momento de realizar la inseminación intrauterina.	Cualitativa nominal.	No= 0. Si= 1.
Indicación de la inseminación intrauterina.	Situaciones clínicas o paraclínicas (análisis seminal) que interfieran con la capacidad reproductiva y que cumplen con criterios para inseminación intrauterina.	Estenosis cervical, antecedente de conización cervical, oligoastenoteratozoospermia, incapacidad para depositar el semen en la vagina, endometriosis mínima y leve.	Cualitativa nominal.	No= 0. Si= 1.

<p>Esquema de estimulación ovárica.</p>	<p>Tratamiento farmacológico empleado con la finalidad de lograr el desarrollo folicular y la ruptura de un folículo ovárico.</p>	<p>Uso de medicamentos (antiestrógenos, inhibidores de la aromatasas, gonadotropinas o la combinación de ellos) para inducir ovulación.</p>	<p>Cualitativa nominal.</p>	<p>Ninguno=0 Citrato de clomifeno= 1 Letrozol= 2 FSH-r= 3 FSH+LH=4 Combinación =5</p>
<p>Parámetros seminales.</p>	<p>Descripción del análisis macro y microscópico del semen.</p>	<p>Evaluación y categorización como normal o anormal de los aspectos físicos del semen que incluye volumen, pH, aspecto, licuefacción, consistencia, concentración, motilidad, vitalidad y morfología espermática, presencia de otras células en el eyaculado.</p>	<p>Cualitativa nominal.</p>	<p>Normal=0 Anormal=1</p>
<p>Recuperación de espermatozoides móviles.</p>	<p>Tasa de espermatozoides con movilidad progresiva recuperados tras una capacitación espermática.</p>	<p>Resultado que se obtiene tras analizar y capacitar los espermatozoides, expresado en porcentaje y obtenido mediante la siguiente fórmula: REM: (% motilidad progresiva) (# esp/ml) / 100</p>	<p>Cuantitativa continua.</p>	<p>Millones.</p>
<p>Apoyo a fase lútea.</p>	<p>Terapia de soporte de fase secretora con progesterona, comenzando la noche de la inseminación hasta la prueba de</p>	<p>Uso de progesterona natural micronizada 200 mg/día vía vaginal para dar soporte en la fase lútea.</p>	<p>Cualitativa nominal.</p>	<p>No=0 Si=1</p>

	embarazo y prolongando hasta la semana 10 si éste se consigue.			
Embarazo clínico.	Retraso menstrual en el que se documenta embriocardio por ecografía.	Visualización de un botón embrionario con latido cardíaco a partir de la semana 6 de gestación, mediante ultrasonido endovaginal.	Cualitativa nominal.	No=0 Si=1

MÉTODOS.

Se analizaron todos los registros clínicos y de laboratorio de las parejas infértiles atendidas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 3 del Centro Médico Nacional La Raza, "Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez" que requirieron inseminación intrauterina durante el período de estudio comprendido entre el 1 de enero al 31 de diciembre del 2012. Se acudió al archivo clínico para obtener los expedientes médicos de las pacientes que fueron seleccionadas y que llenaron los criterios de inclusión. En cada uno de los casos se corroboró permeabilidad tubárica y se identificó la indicación de la inseminación intrauterina. Posterior a ello, se analizaron las notas médicas correspondientes a la inseminación intrauterina así como los reportes de capacitación espermática y la bitácora de laboratorio de semen, con el objetivo de evaluar los seminogramas pre y postcapitación espermática y se determinó la tasa de recuperación de espermatozoides móviles mediante la siguiente fórmula: porcentaje de espermatozoides con motilidad progresiva postcapitación multiplicado por la concentración por mililitro de espermatozoides postcapitación y el resultado dividido entre la constante 100. Como parte del protocolo también se analizaron variables sociodemográficas y variables asociadas al logro de embarazo como edad de ambos miembros de la pareja, factores alterados a su ingreso al servicio y su corrección previa a la inseminación intrauterina. Se documentó el esquema de estimulación ovárica utilizado considerando el tipo de inductor, dosis y duración. Además se obtuvieron los datos del seguimiento folicular hasta el día de la aplicación de hormona gonadotropina coriónica humana. Se investigó si se utilizó apoyo de fase lútea y finalmente se corroboró el resultado de la técnica de reproducción mediante la presencia o no de embarazo clínico. Todos los datos recolectados se registraron en la hoja correspondiente (Anexo 4). Con los datos obtenidos se procedió a realizar la codificación de las variables asignándole a cada una de ellas un valor numérico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

La descripción simple de los datos se realizó mediante medidas de tendencia central y dispersión (media, valor mínimo, valor máximo y desviación estándar) para describir la distribución de las variables, así como porcentaje para definir la prevalencia. El análisis inferencial se realizó mediante el análisis de correlación bivariado no paramétrico (Spearman), tras la eliminación de variables de confusión se estableció la relación entre la tasa de recuperación de espermatozoides móviles y el embarazo clínico. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20.

CONSIDERACIONES ÉTICAS APLICABLES AL ESTUDIO.

La inclusión de las pacientes estuvo acorde a lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en base al Título segundo, capítulo I; y dentro de la clasificación III del artículo 17.

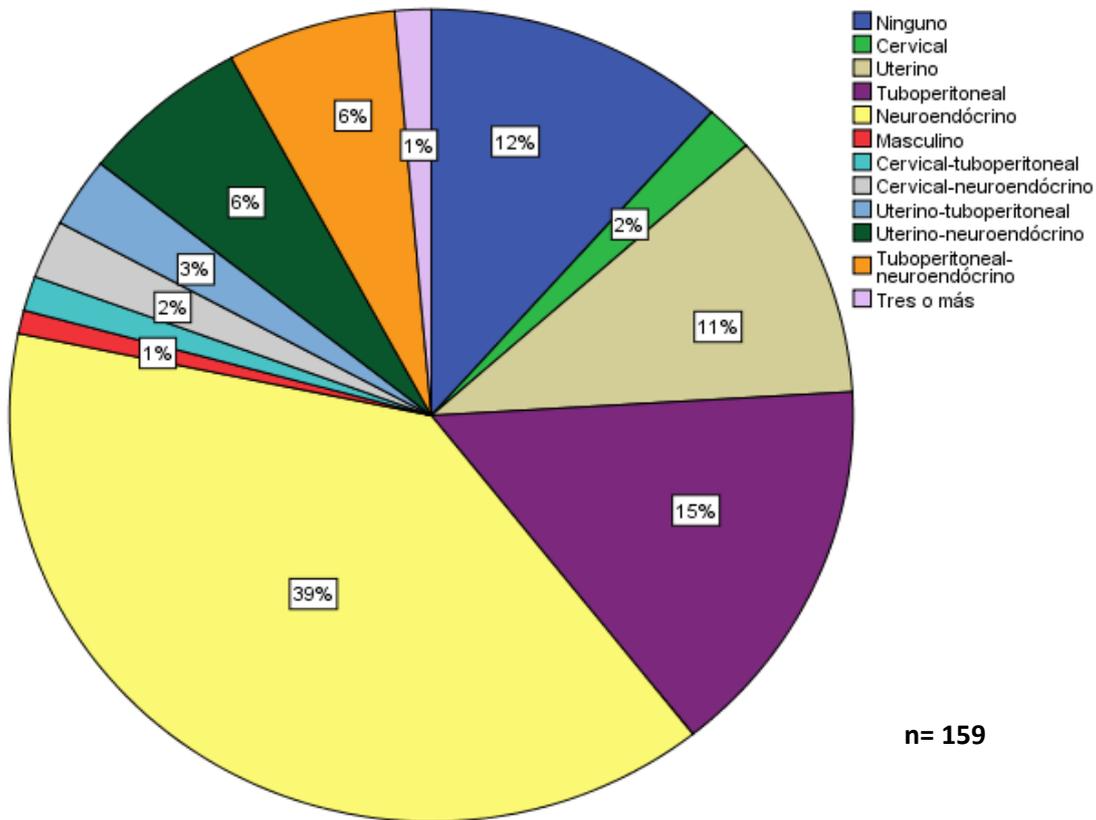
El estudio no atentó contra la integridad, física, mental o moral de las participantes y está de acuerdo a las normas nacionales e internacionales en materia de investigación biomédica ética en seres humanos.

No se modificaron las normas institucionales establecidas en el protocolo de estudio de la pareja infértil, ni en el manejo profertilidad del factor masculino, ni en el carácter asistencial de estos tratamientos.

RESULTADOS.

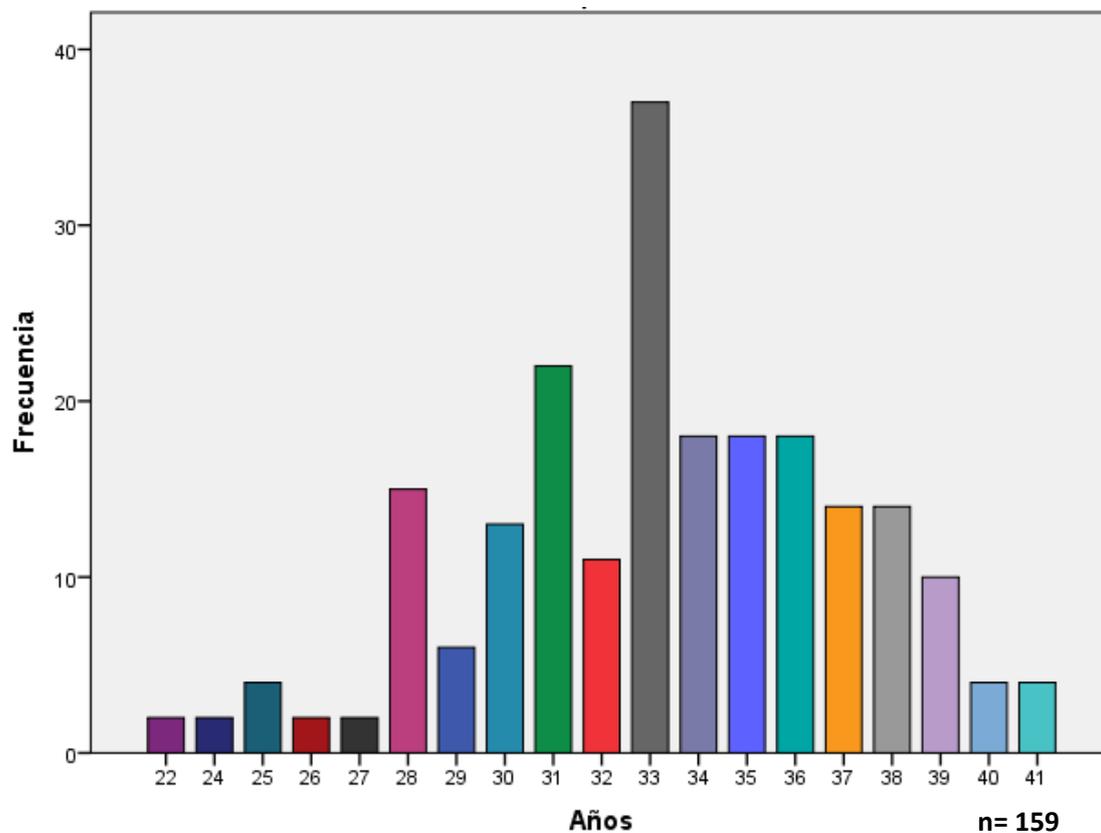
Durante el período de estudio comprendido entre el 1 de enero al 31 de diciembre de 2012, se realizaron un total 310 ciclos de inseminación intrauterina, de los cuales se incluyeron 216 ciclos (n=159 pacientes) donde se llenaron los criterios de selección. Los 94 ciclos excluidos fueron por: no tener seguimiento folicular completo (n=4), falta de datos de monitorización de ovulación (n=14), y en el resto por falta de información completa en los expedientes clínicos (n=74).

El principal factor alterado en las parejas infértiles fue el neuroendocrino con un 38.9% (n=84) seguido del tuboperitoneal 15.3% (n=33). Gráfica 1.



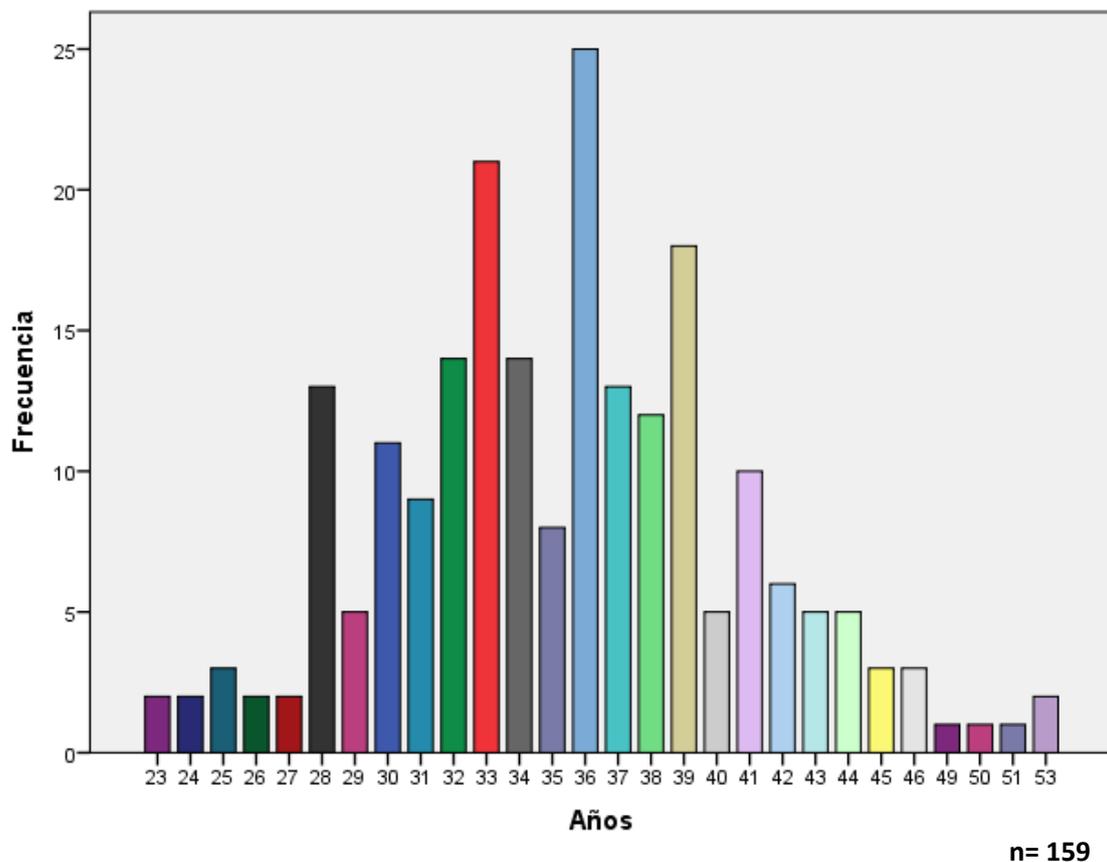
Gráfica 1. Factores alterados causales de infertilidad.

El rango de edad de las pacientes estudiadas osciló entre 22 y 41 años con una media de 33.2 ± 3.8 años (17.1%). Gráfica 2.



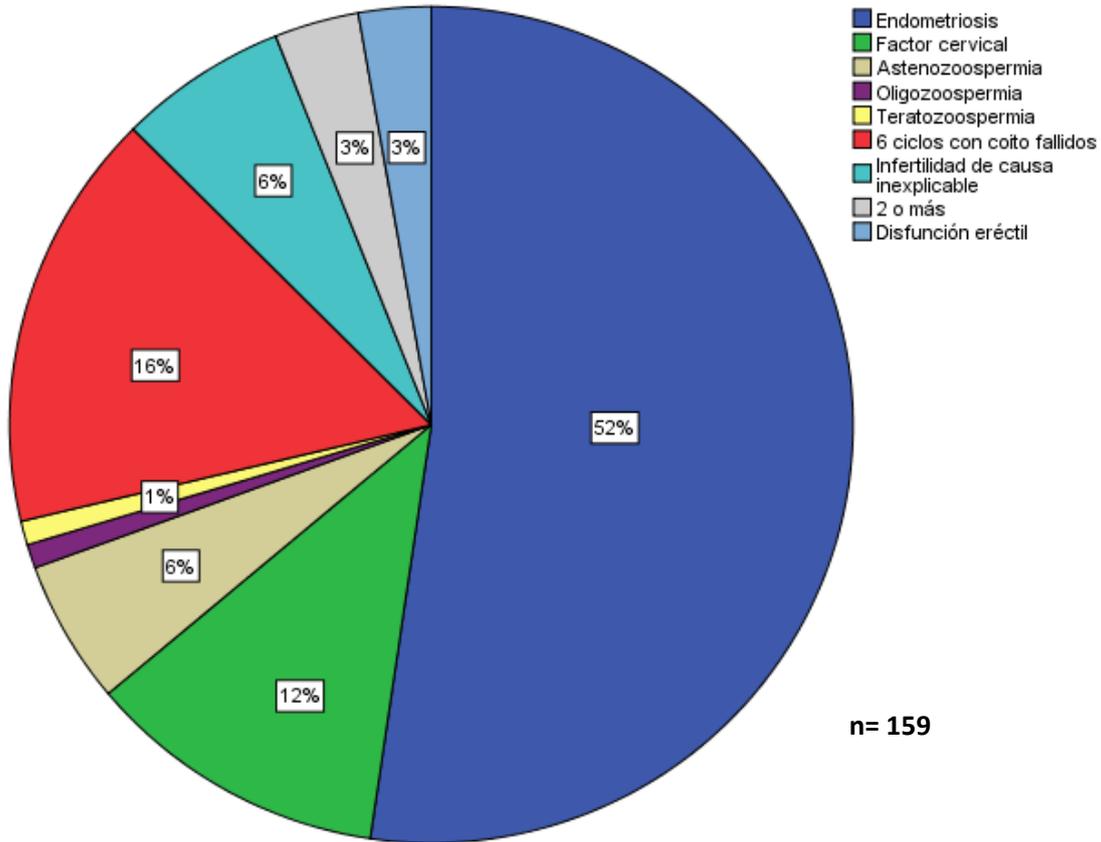
Gráfica 2. Distribución por edad de la población estudiada.

Mientras que para el varón, la edad promedio fue de 35.4 ± 5.4 años, con un rango de 23 a 53 años. (Gráfica 3).



Gráfica 3. Distribución por edad de los varones estudiados.

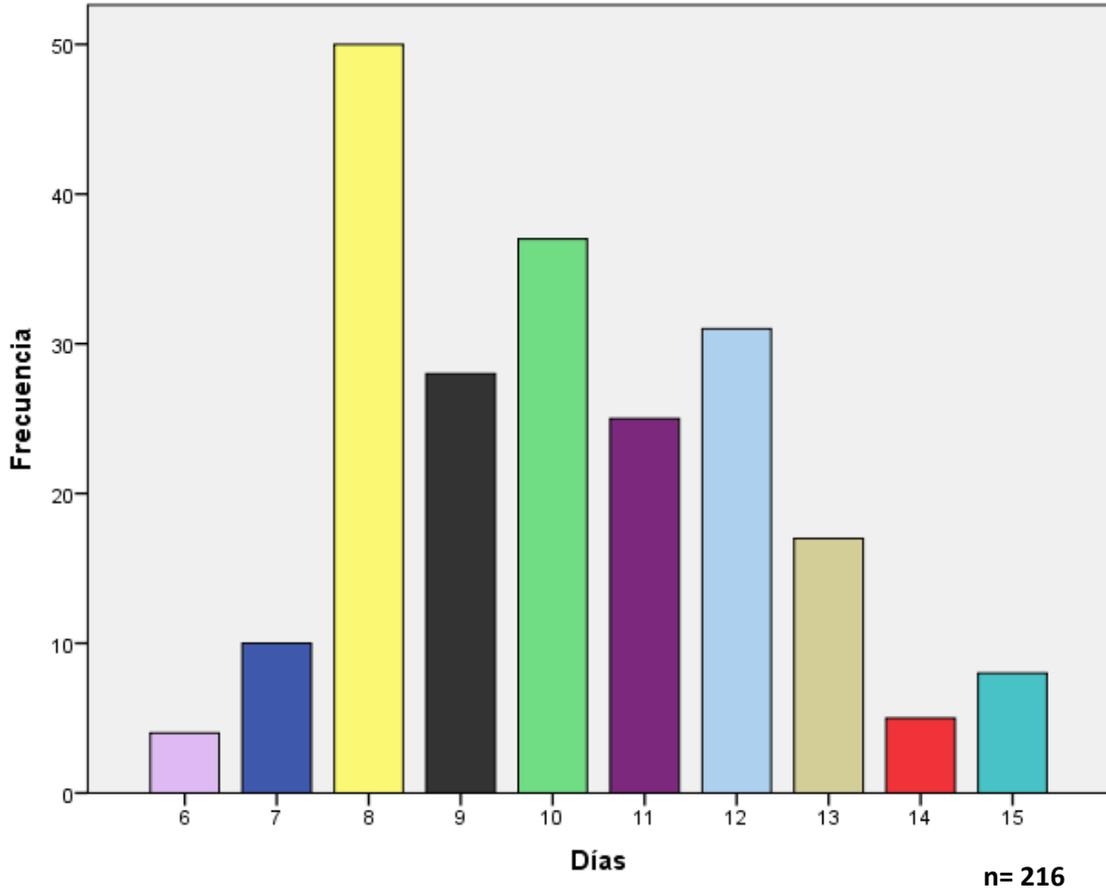
En la mayoría de los casos (113/52.3%) la indicación de la inseminación intrauterina homologa (ITHo) fue endometriosis y en segundo lugar la indicación de ITHo fue la falla a embarazo después de 6 ciclos de estimulación farmacológica de la ovulación y coito programado. (35/16.2%). El resto de indicaciones se muestran en la Gráfica 4.



Gráfica 4. Indicaciones de la ITHo.

El principal fármaco de inducción de la ovulación utilizado fue Folitropina alfa de origen recombinante (FSHr) en 132 ciclos (61.1%), seguido de citrato de clomifeno (CC) en 74 casos (34.3%), 7 pacientes (3.2%) recibieron FSHr + LHr (Hormona luteinizante de origen recombinante), en un caso se utilizó letrozol (LTZ) (0.4%), en otro se indicó un esquema combinado (CC+FHSr) (0.4%) y en otro caso el ciclo de inseminación intrauterina se realizó sin estimulación ovárica (0.4%).

El promedio de días de estimulación fue de 10 ± 2.1 días, con un rango de 6 a 15 días. (Gráfica 5).



Gráfica 5. Duración de la estimulación ovárica.

El grosor endometrial y el diámetro folicular promedio al día de la aplicación de 5,000-10,000 UI de hormona gonadotropina coriónica humana (HGC) fue de 9 ± 2.3 mm (5-19mm) y 19 ± 1.8 mm (17-26mm) respectivamente.

En el 76.4% (176) de las pacientes sometidas a ITHO se corroboró respuesta ovulatoria positiva a través de la determinación de los niveles séricos de progesterona o de seguimiento folicular.

La tasa de gestación por ciclo fue del 6% (13 embarazos). De los embarazos obtenidos, 3 culminaron en aborto del primer trimestre y el resto de los casos (n=10) embarazo a término, incluido un embarazo gemelar.

Parámetros seminales.

Se analizaron un total de 216 reportes de espermatobioscopías y capacitaciones espermáticas. La dispersión simple del volumen, pH, concentración espermática (pre/post capacitación), movilidad (pre/post capacitación), morfología normal, vitalidad y REM se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Parámetros seminales.			
Parámetro		Mínimo-Máximo	Media ± DS
Concentración (millones/ml)	Pre*	2-322	71± 50.4
	Post*	1-231	43±32.6
Volumen (ml)		0.5-8	2.4±1.2
pH		7-8	7.5±0.2
Morfología Normales (%)		4-62	25±9.2
Vitalidad (%)		28-95	69±13.3
Motilidad espermática	Progresiva (%)	Pre*	5-173
		Post*	42-100
	No progresiva (%)	Pre*	0-45
		Post*	0-18
	Inmóviles (%)	Pre*	4-102
		Post*	0-42
REM (millones)	Total	0.4-205.5	40.2±30.7
	Embarazos**	14.2-95.0	59.5±24.3
% de recuperación***		0.2-61.2	10.3±9.7

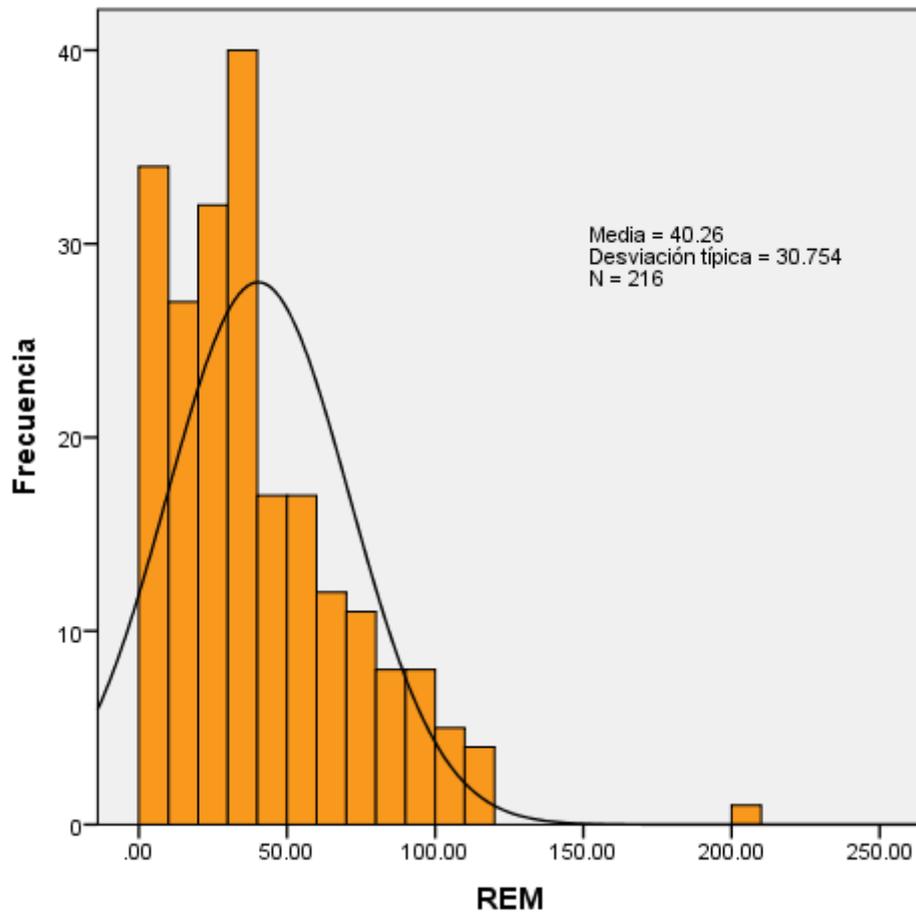
* Capacitación espermática.

** Corresponde a 13 pacientes que lograron embarazo.

*** De acuerdo a la fórmula referida en la sección de material y métodos.

REM.

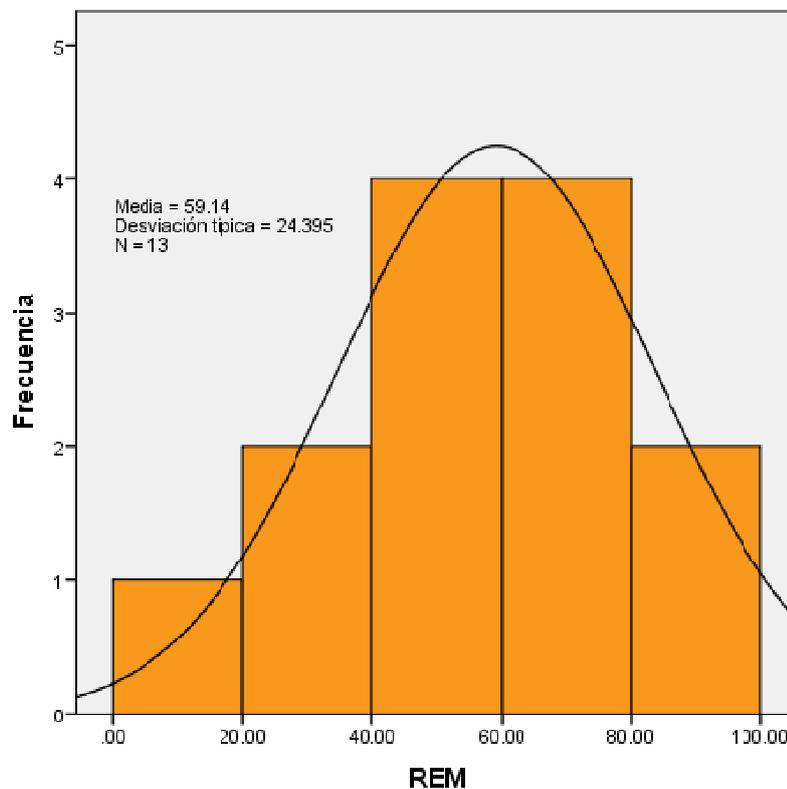
La curva de los valores de la REM del total de los varones incluidos en el estudio denota un franco sesgo a la izquierda y una tendencia leptocúrtica; característica de una curva de distribución anormal de los datos. (Gráfica 6).



Gráfica 6. Distribución de la REM total.

REM y Embarazo.

En las pacientes que lograron embarazo, la curva de distribución de la REM se asemejó a la distribución típica de la campana de Gauss (Gráfica 7).



Gráfica 7. Distribución de la REM y embarazo.

El análisis inferencial efectuado entre la REM del total de pacientes incluidos en el estudio y logro de embarazo, realizado a través de análisis de correlación bivariado no paramétrico (Spearman), reveló una r de -0.037 y un nivel de significancia de 0.585.

DISCUSIÓN.

En nuestro estudio, que incluyó el análisis de 216 ciclos de inseminación intrauterina encontramos que la indicación más frecuente de ITHO fue la endometriosis mínima y leve, en contraparte a lo reportado en la literatura donde el primer lugar lo ocupan las alteraciones del factor masculino.³⁶ De acuerdo a estos resultados nosotros consideramos que la elevada tasa de casos con indicación de inseminación intrauterina por endometriosis mínima y leve pudo deberse a que en el servicio de Biología de la Reproducción Humana se cuenta con el recurso de cirugía reproductiva (laparoscopia-histeroscopia) que al realizarse por alguna otra indicación permite establecer el diagnóstico, estadificar la endometriosis y ofrecer como alternativa terapéutica acorde a las guías de practica clínica vigentes, la ITHO.

La edad promedio de nuestras parejas estudiadas corresponde a lo establecido en los requisitos de admisión al servicio de Biología de la Reproducción Humana, y corresponde a pacientes en edad reproductiva en donde el pronostico asociado a este parámetro es adecuado.

En relación al factor masculino alterado, encontramos que la astenozoospermia fue la causa más asociada a infertilidad. Observamos una correlación directa de este hallazgo con lo publicado en otras revisiones.³⁷ Corroborando así que la astenozoospermia es el parámetro más comúnmente alterado en el análisis de semen en el varón y que frecuentemente es secundario a procesos infecciosos o inflamatorios.

De acuerdo a los parámetros del Manual del laboratorio de semen de la Organización Mundial de la Salud del 2010 (Anexo 4), la mayoría de los varones incluidos en nuestro estudio tuvo características seminales dentro de los valores establecidos como normales.

En el análisis total de la tasa de recuperación de espermatozoides móviles la curva de distribución mostro una dispersión anormal, sin embargo la media de la REM que estuvo dentro de los valores de normalidad y por arriba de los valores sugeridos por la literatura de ITHo.²³

El análisis inferencial de la tasa de recuperación de espermatozoides móviles no mostro asociación estadísticamente significativa entre la REM y la tasa de embarazo

clínico. A pesar de que diversos autores señalan que la REM puede ser un factor predictivo para mejorar las tasas de embarazo en parejas sometidas a inseminación intrauterina.^{31,33}

La tasa de embarazo por ciclo en nuestra población estudiada, es acorde con la reportada por otros autores.^{26, 28}

No obstante que las tasas de recuperación de espermatozoides móviles son adecuadas en los varones estudiados, se encontró que el porcentaje de recuperación de manera general en el laboratorio de semen tuvo un promedio de $10.3 \pm 9.7\%$ sobre el valor inicial, cifra por debajo de lo recomendado en diversos artículos que establecen un porcentaje de recuperación mínimo del 25%.²⁴

Los hallazgos obtenidos en este estudio de investigación apoyan la utilidad clínica de la REM como estándar en la evaluación del pronóstico en el protocolo de estudio del varón infértil, y en la toma de decisiones de la terapéutica profertilidad a base de técnicas de reproducción asistida, específicamente Inseminación Intrauterina.

CONCLUSIONES.

- 1.- La indicación más frecuente de inseminación intrauterina fue la endometriosis mínima y leve.
- 2.- En los varones estudiados, el factor masculino se encuentra alterado en menor proporción a lo referido por la literatura.
- 3.- La causa más frecuente de alteración en el análisis seminal fue la astenozoospermia.
- 4.- La tasa de recuperación de espermatozoides móviles en nuestro trabajo se encontró dentro de rangos normales.
- 5.- No encontramos correlación significativa entre la tasa de recuperación de espermatozoides móviles y el embarazo.
- 6.- Los hallazgos obtenidos en este estudio de investigación apoyan la utilidad clínica de la REM como estándar en la evaluación del pronóstico en el protocolo de estudio del varón infértil, y en la toma de decisiones de la terapéutica de fertilidad a base de técnicas de reproducción asistida, específicamente Inseminación Intrauterina.

ANEXOS.

Anexo 1: Criterios de inclusión al servicio de Biología de la Reproducción Humana.

Las parejas que acuden al servicio para continuar su estudio y tratamiento de infertilidad o pérdida repetida de la gestación deberán cubrir los siguientes REQUISITOS DE ADMISIÓN:

- 1.- Ella deberá tener una edad mínima de 18 años y máxima de 38 años.
- 2.- Estar unida en matrimonio a un varón con edad mínima de 21 y máxima de 55 años, si viven en unión libre demostrar de manera legal, una relación estable de dos o más años de evolución.
- 3.- Tener un año mínimo de actividad sexual regular sin el uso de anticonceptivos y sin lograr embarazo o aquellas parejas que lo han logrado pero llevan 2 o más pérdidas gestacionales no provocadas.
- 4.- La paciente debe contar con índice de masa corporal menor de 30 kg/m² (IMC: peso/talla al cuadrado).
- 5.- No serán aceptadas mujeres con alto riesgo reproductivo (Hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus, cardiopatías, trasplante renal y otras enfermedades crónicas y/o sistémicas graves, antecedentes de preeclampsia/eclampsia, isoimmunización a grupo sanguíneo o Rh y mujeres con antecedente de dos o más cesáreas). Así como parejas con alteraciones psicoemocionales que interfieran con el protocolo de estudio, tratamiento y el logro de embarazo.
- 6.- Acudir con los resultados de los siguientes estudios, realizados en su unidad de adscripción, los cuales deberán de tener una vigencia mínima de 6 meses.

En ambos cónyuges:	En la mujer:	En el varón:
1.- Biometría hemática completa, TP, TPT y plaquetas. 2.- Examen general de orina y urocultivo. 3.- Glucosa, urea y creatinina. 4.- Grupo sanguíneo y Rh. 5.- Colesterol y triglicéridos. 6.- VDRL.	1.- Citología vaginal (detección de cáncer). 2.- Exudado cervico-vaginal. 3.- Histerosalpingografía completa (placa simple, proyecciones AP, lateral y placas oblicuas y de control) con material hidrosoluble. 4.- Ultrasonido pélvico.	1.- Espermatobioscopia directa. 2.- Espermocultivo.

Anexo 2: Indicaciones de inseminación intrauterina homóloga.

- 1.- Factor masculino leve o moderadamente alterado:
 - Oligozoospermia, astenozoospermia, teratozoospermia.
 - Disfunción eréctil.
 - Eyaculación retrógrada.
- 2.- Factor cervical alterado:
 - Alteraciones del moco.
 - Estenosis.
 - Anticuerpos antiespermatozoides.
- 3.- Endometriosis mínima y leve.
- 5.- Infertilidad de origen inexplicable.

* Inseminación artificial homóloga FEMEGO, Nieto editores, Ginecol Obstet Mex 2011;79(11):754-760



Anexo 3: Hoja de recolección de datos.

Instituto Mexicano del Seguro Social
 Unidad Médica de Alta Especialidad HGO No. 3
 Dr. Víctor Manuel Espinosa de los Reyes y Sánchez.
 Centro Médico Nacional La Raza

Departamento de Biología de la Reproducción Humana y Ginecoendocrinología
 Estimulación de la Ovulación Hoja de recolección de datos



Nombre: _____ Afiliación: _____ Consultorio _____
 Factores alterados _____
 Factores corregidos: _____
 Edad (ella): _____ Edad (él): _____ Indicación de la IIU: _____ Fecha de IIU: _____

FECHA													
DÍA DEL CICLO													
OD	Diámetros												
	Volumen												
	Folículos												
OI	Diámetros												
	Volumen												
	Folículos												
E	Grosor												
MEDICAMENTOS	C Clomifeno												
	Letrozol												
	FSH-r												
	FSH + LH												
	HGC												
PARÁMETROS SEMINALES	Macroscópicos	Vol	pH	Viscosidad	Aspecto	Licuefacción	Consistencia						
	Microscópicos	Progresivos	No progresivos	Inmóviles	Vitalidad	Normales	Defectos cabeza	Defectos cuello	Defectos cola	Concentración/ml	Concentración/total		
CAPACITACIÓN ESPERMÁTICA	Tipo		Progresivos		No progresivos		Inmóviles		Concentración	Pre	Post		
REM													
APOYO FLM	Si		No										
RESULTADO REPRODUCTIVO													

Anexo 4: Parámetros seminales de acuerdo a la 5ª edición del manual de laboratorio de semen de la Organización Mundial de la Salud, 2010.

	1999, 4ª edición³	2010, 5ª edición⁴
	Valor de referencia	Límite inferior de referencia, LRL
Licuefacción	Total a los 60 min	Total a los 60 min
pH	7,2-7,8	≥7,2
volumen	2,0 mL	1,5 mL (1,4-1,7)
Concentración espermática	20 x 10 ⁶ /mL	15 x 10 ⁶ /mL (12-15)
Concentración total	40 x 10 ⁶	39 x 10 ⁶ (33-46)
Motilidad total (progresivos + no progresivos)	No detallada	40% (38-42)
Motilidad progresiva	50%	32% (31-34)
Viabilidad	75%	58% (55-63)
Formas normales	15%	4% (3-4)
Leucocitos	< 1 x 10 ⁶ /mL	< 1 x 10 ⁶ /mL
Mar test	< 50 % esp. unidos a partículas	< 50 % esp. unidos a partículas
"Immunobeads"	< 50 % esp. unidos a partículas	< 50 % esp. unidos a partículas

Cronograma de actividades.

2013-2014

	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABRIL	MAYO	JUN	JUL	AGOS	SEP
Elaboración del protocolo	X	X											
Registro del protocolo			X										
Recolección de datos				X	X	X	X	X					
Análisis estadístico									X	X			
Elaboración de tesis											X		
Difusión												X	
Publicación													X

REFERENCIAS.

- 1.- Zegers-Hochschild F, Adamson GD, De Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproduction Technology and the World Health Organization. Revised glossary on ART terminology. Hum Reprod 2009;24(11):2683-2687.
- 2.- Calderón-Mendoza L, Vivas-Ramírez C, De los Reyes L. Evaluación de las técnicas de capacitación espermática y su efecto en la fragmentación del ADN. Rev Colomb Obstet Ginecol 2012;63(2):102-113.
- 3.- Zamip P, Niederberger CS. Male factor assessment in infertility. Med Clin N Am 2011;95:223-234.
- 4.- Gaona A, Salazar L, Hernández V, et al. Endocrinología reproductiva e infertilidad. Editorial Prado. Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción, A.C. Capítulo 12. Factor masculino. p. 147.
- 5.- Menkveld R. The basic semen analysis en: Oehninger SC y Kruger TF, editors. Male infertility. Diagnosis and Treatment UK 2007:141-170.
- 6.- World Organization of Health. Department of Reproductive Health and Research. Laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5a edition. 2010. p. 197- 271.
- 7.- Kruger TF, Franken DR. Atlas of human sperm morphology evaluation. Taylor and Francis Group UK 2004; 86.
- 8.-Evenson DP, Jose IK, Marshall D. Utility of sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinical. Hum Reprod 1999;14:1039-1049.
- 9.- Naz R, Rajesh P. Role of tyrosine phosphorylation in sperm capacitation/ acrosome reaction. Reproductive Biology Endocrinology 2004;2:75.
- 10.- De-Lamirande E, O'Flaherty C. Sperm activation: Role of reactive oxygen species and kinases. Biochem. Biophys Acta 2008;1784:106-115.

- 11.- Cross N. Decrease in order of human sperm lipids during capacitation. *Biol Reprod* 2003;69:529-534.
- 12.- De-Jonge C. Biological basis for human capacitation. *Hum Reprod Update* 2005;11(3):205-214.
- 13.- Douglas T, Carrell, Paul H, Kuneck, Matthew Peterson. A randomized, prospective analysis of five sperm preparation techniques before intrauterine insemination of husband sperm. *Fertil Steril* 1998;69(1):122-125.
- 14.- Sánchez I, Mar C, Castilla JA, Marcos M, Martín I, Galán A, et al. Técnicas para la preparación de semen en reproducción asistida. Documentos de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; Documento C. Fase 3. Versión 4. 2009. p. 23-26.
- 15.- Ombelet W, Deblaere K, Bosmans E, et al. Semen quality and intrauterine insemination. *Reproductive Bio Medicine Online* 2003;7(4):485-492.
- 16.- Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Técnicas de preparación de semen para la inseminación intrauterina. Revisión Cochrane traducida. La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
- 17.-Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 2001;345(19):388-393.
- 18.- Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Human Reprod Update* 2002; 8(4):373-384.
- 19.- Arslan M, Morshedi M, Arslan EO, et al. Predictive value of the hemizona assay for pregnancy outcome in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2006; 85:1697-1707.
- 20.- Mortimer D. Sperm preparation methods. *J Androl* 2000; 21(3):357-366.

- 21.- Howles C, Weissman A, Gardner D, et al. Textbook of Assisted Reproductive Techniques Fourth Edition Volume 2: Clinical Perspectives. Editorial Informa Health care, Capítulo 49. 2012 p. 241-300.
- 22.- Pellicer A, Simón C. Evaluación y preparación del semen. *CMR*-1995;1(1): 44-54.
- 23.- Remohí JA, Bellver J, Matorras R, Ballesteros A, Pellicer A. Manual práctico de esterilidad y reproducción humana, aspectos clínicos. Valoración andrológica. Cap. 5. Editorial Médica Panamericana; 4ª edición, 2012 p.47-56.
- 24.- Kvist U, Björndahl L. ESHRE Monographs Manual on Basic Semen Analysis. Oxford University Press, Oxford UK, 2002;14-33.
- 25.- Bendsdorp AJ, Cohlen BJ, Heineman MJ, Vanderkerchove P. Inseminación intrauterina para la subfertilidad masculina. Revisión Cochrane traducida. La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>
- 26.- Campana A, Sakkas D, Stalberg A. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 1996;11:732-736.
- 27.- Stone BA, Vargyas J, Ringler GE. Determinants of the outcomes of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9,963 consecutive cycles. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:1522-1534.
- 28.- Van der-Westernlaken LA, Naaktgeboren N. Evaluation of pregnancy rates after intrauterine insemination according to indication, age and sperm parameters. *J Assist Reprod Genet* 1998;15:359-364.
- 29.- Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG, Homologus intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2,473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:74-81.

- 30.- Lee VMS, Wong JSY. Sperm motility in the semen analysis effects the outcome of superovulation intrauterine insemination in the treatment of infertile Asian couples with male factor infertility. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2002;109:115-120.
- 31.- Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergere M, Lombroso R, et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Human. Reprod.* 2004;19(9):2060-2065.
- 32.-Ombelet W, Cox A. Artificial insemination (AIH) Artificial insemination 2: using the husband's sperm in diagnostic and therapy of male factor in assisted reproduction. Parthenon Publishing 1996;10(1):397-410.
- 33.- Brasch JG, Rawlins L. The relationship between total motile sperm count and the success of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1994;62:150-154.
- 34.- Morshedi M, Hakan E, Steven T, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Techniques and Instrumentation. Fertil Steril*, 2003;79(3):1625-1632.
- 35.- Duran H, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Human Reproduction Update* 2002;8(4):373-384.
- 36.- The ESHRE Capri Workshop Group Intrauterine insemination *Human Reproduction Update*, Vol.15, No.3 pp. 265–277, 2009.
- 37.- Macizo S, Gálvez P, Jorquera G, et al. Pregnancy Predictors after Intrauterine Insemination: Analysis of 3012 Cycles in 1201 Couples *J Reprod Infertil.* 2012;13(3):158-166.