



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

Instituto Nacional de Perinatología

“Isidro Espinosa de los Reyes”

“Tasas de embarazo clínico y de Recién nacido vivo de acuerdo con el número de folículos maduros e intermedios desarrollados en ciclos de Inseminación Intrauterina (IIU)”

T E S I S

Que para obtener el Título de
Especialista en Biología de la Reproducción Humana

Presenta

Dr. José Mauricio Freyre Santiago

Profesora Titular del Curso de Especialización

en Biología de la Reproducción Humana

Dra. Patricia Aguayo González

Asesor de Tesis

Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo

Asesor Metodológico

Dr. Rafael Galván Contreras



Ciudad de México

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

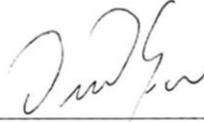
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

"TASAS DE EMBARAZO CLÍNICO Y DE RECIÉN NACIDO VIVO DE ACUERDO
CON EL NÚMERO DE FOLÍCULOS MADUROS E INTERMEDIOS
DESARROLLADOS EN CICLOS DE INSEMINACIÓN INTRAUTERINA (IIU)"



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. PATRICIA AGUAYO GONZÁLEZ
Profesora Titular del Curso de Especialización en Biología de la Reproducción
Humana
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. JUAN CARLOS BARROS DELGADILLO
Asesor de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. RAFAEL GALVÁN CONTRERAS
Asesor (a) Metodológico (a)
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

Contenido

Resumen	4
Introducción.....	6
Material y método.....	9
Resultados.....	11
Discusión	15
Conclusiones.....	18

Resumen

Introducción: La inseminación intrauterina (IIU) es una TRA que consiste en el depósito de espermatozoides (previamente capacitados) en la cavidad uterina sin contacto sexual, con la finalidad de lograr embarazo. La IIU es un procedimiento de primera línea en el tratamiento de parejas infértiles afectadas por alteraciones leves en el factor masculino, anovulación, endometriosis mínima y leve, así como infertilidad de causa no determinada. La tasa de embarazo con esta técnica va de 5-19%. Al analizar la tasa de embarazo clínico, según el número específico de folículos maduros desarrollados, se aprecia una tendencia al aumento de la tasa hasta el desarrollo de cuatro folículos maduros, alcanzando esta diferencia significativa al comparar los resultados con el desarrollo monofolicular versus el desarrollo multifolicular.

Objetivo: Conocer los resultados obtenidos en los ciclos de inseminación intrauterina con relación a las tasas de embarazo clínico y de recién nacido vivo con relación al desarrollo de 1 sólo folículo maduro en comparación con el desarrollo de 2 o más folículos. Así mismo la relación de estas tasas con el número de folículos intermedios desarrollados.

Material y métodos: Se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo, longitudinal y comparativo de todos los ciclos de inseminación intrauterina realizadas en el servicio de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología de Enero de 2018 a Marzo 2021. La muestra se dividió en 3 grupos de acuerdo con el número de folículos maduros desarrollados mediante estimulación ovárica.

Resultados: Se analizaron los resultados de 315 ciclos de inseminación intrauterina. En cuanto a las tasas de embarazo, la de embarazo clínico y la TNV (tasa de nacido vivo) fue de 16.6 vs. 21.9 vs. 20.0%, $p=0.53$ y 13.1, 15.6 y 15.0%, $p=0.83$ para los ciclos con uno, dos y tres folículos maduros desarrollados respectivamente.

El número de folículos intermedios no fue significativo entre los grupos analizados. La Tasa de aborto fue de 21.1 vs. 22.2 vs. 5% $p=0.56$ con el desarrollo de uno, dos y tres folículos maduros respectivamente. La tasa de embarazo clínico tiene una tendencia a ser más alta con el desarrollo ≥ 2 folículos maduros al final de la estimulación ovárica.

Conclusiones: En nuestro trabajo, aunque se consiguen TNV ligeramente mejores con el desarrollo de más de un folículo, no encontramos diferencia significativa, quizás por el tamaño del número de ciclos analizados. Se sugiere en una próxima investigación incrementar la muestra para seguir observando el comportamiento de estas.

Palabras clave: folículos maduros, folículos intermedios, diámetro folicular, inseminación intrauterina, embarazo clínico, recién nacido vivo.

Abstract.

Background: Intrauterine insemination (IUI) is an ART that consists of the deposit of sperm (previously trained) in the uterine cavity without sexual contact, in order to achieve pregnancy. IUI is a first-line procedure in the treatment of infertile couples affected by mild alterations in the male factor, anovulation, minimal and mild endometriosis, as well as infertility of undetermined cause. The pregnancy rate with this technique ranges from 5-19%. When analyzing the clinical pregnancy rate, according to the specific number of mature follicles developed, a tendency to increase the rate is observed until the development of four mature follicles, reaching this significant difference when comparing the results with monofollicular development versus multifollicular development.

Objective: To know the results obtained in the intrauterine insemination cycles in relation to the rates of clinical pregnancy and live newborn in relation to the development of only 1 mature follicle compared to the development of 2 or more follicles. Likewise, the relationship of these rates with the number of intermediate follicles developed.

Material and methods: An analytical, observational, retrospective, longitudinal and comparative study was carried out of all the cycles of intrauterine insemination carried out in the Assisted Reproduction service of the National Institute of Perinatology from January 2018 to March 2021. The sample was divided into 3 groups according to the number of mature follicles developed by ovarian stimulation.

Results: The results of 315 cycles of intrauterine insemination were analyzed. Regarding pregnancy rates, clinical pregnancy rates and TNV (live birth rate) were 16.6 vs. 21.9 vs. 20.0%, $p = 0.53$ and 13.1, 15.6 and 15.0%, $p = 0.83$ for cycles with one, two and three mature follicles developed respectively. The number of intermediate follicles was not significant between the groups analyzed. The abortion rate was 21.1 vs. 22.2 vs. 5% $p = 0.56$ with the development of one, two and three mature follicles respectively. The clinical pregnancy rate tends to be higher with ≥ 2 mature follicles developing at the end of ovarian stimulation.

Conclusions: In our work, although slightly better TNVs are achieved with the development of more than one follicle, we did not find a significant difference, perhaps due to the size of the number of cycles analyzed. It is suggested in a future investigation to increase the sample to continue observing their behavior.

Keywords: Mature follicles, intermediate follicles, follicular diameter, intrauterine insemination, clinical pregnancy, live newborn.

Introducción

Las Técnicas de Reproducción Asistida (TRA) se aplican como parte del tratamiento de parejas con diagnóstico de infertilidad ya sea primaria o secundaria. Estas técnicas aumentan las tasas de embarazo debido, entre otras cosas, al incremento del número de ovocitos disponibles gracias a la acción de medicamentos que producen hiperestimulación ovárica y a la realización de técnicas de capacitación espermática que aumentan la cantidad de espermatozoides funcionalmente competentes en el sitio de fertilización. (1)

La estimulación ovárica en combinación con Inseminación Intrauterina (IIU) se ha empleado para el tratamiento de la infertilidad, entre otras indicaciones, en parejas con factor endocrino-ovárico alterado, infertilidad de causa desconocida y factor masculino alterados.(1)

La inseminación intrauterina (IIU) es una TRA que consiste en el depósito de espermatozoides (previamente capacitados) en la cavidad uterina sin contacto sexual, con la finalidad de lograr embarazo. La inseminación intrauterina ha mejorado su tasa de éxito gracias a los avances tecnológicos principalmente en el laboratorio de Andrología y al mejor conocimiento de la fisiología reproductiva. (2)

Actualmente la IIU es un procedimiento de primera línea en el tratamiento de parejas infértiles afectadas por alteraciones leves en el factor masculino, anovulación, endometriosis mínima y leve, así como infertilidad de causa no determinada. La tasa de embarazo con esta técnica va de 5-19%. La Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología la reporta en 12.4%(3).

De manera histórica se han realizado trabajos para identificar los factores pronósticos de embarazo con la técnica de inseminación intrauterina.

Autores como Khalil M. et al (4) y Merviel P. et al (5), en revisiones extensas de 1313 y 1038 casos encontraron tasas de embarazo entre el 14.7 y el 22.3 % y encontraron al número de folículos maduros y a la edad de la mujer respectivamente como los dos factores de éxito asociados a las tasas de embarazo por IIU. Éstos últimos autores (5) señalan en relación con el número de folículos maduros, que la tasa de embarazo clínico por ciclo incrementó del 11.2% con 1 folículo a 23.2% con 3 o más folículos ($p < .01$).

Otros autores (6), en un análisis retrospectivo de 2,019 ciclos de inseminación intrauterina que la tasa de embarazo clínico aumentó conforme al número de folículos maduros, 13.7% con sólo 1 folículo a 18.2% con la presencia de ≥ 2 folículos maduros ($p = 0.02$).

De manera reciente Starosta A. et al (7), realizaron una revisión de la literatura con la finalidad de determinar factores paternos, maternos y propios del ciclo de estimulación con relación a los resultados en inseminación intrauterina.

Dentro de los factores paternos encontró el conteo total de espermatozoides móviles de 5-10 millones/mL en la espermatobioscopia y un conteo total post-capacitación mayor a 1 millón/mL.

Dentro de los factores maternos la edad es un factor que impacta directamente en la tasa de embarazo de forma progresiva conforme mayor edad.

Con relación a los factores asociados a infertilidad la disfunción ovulatoria es la causa de infertilidad que se asocia a mayores tasas de embarazo clínico, así como factor cervical e infertilidad inexplicada.

Con relación a los factores relacionados con la estimulación ovárica, las gonadotropinas exógenas son los fármacos que se asocian a tasas más altas de embarazo y de recién nacido vivo en comparación con citrato de clomifeno y letrozol.

Ainsworth AJ et al (8), realizaron un análisis retrospectivo de una cohorte de 1117 mujeres sometidas a IIU. Al hacer un análisis univariado de los datos de los ciclos encontraron que una edad más joven, la estimulación ovárica sólo con gonadotropinas, un mayor porcentaje de espermatozoides móviles en la eyaculación (OR 1.12 IC 1.03-1.22) y en la muestra inseminada (OR 1.21 IC 1.09-1.34) se asociaron significativamente con un aumento de las probabilidades de un parto viable.

Con relación a las tasas de embarazo clínico y desarrollo folicular, Kaplan P. et al (9), encontraron un aumento estadísticamente significativo en la fecundidad por ciclo cuando se estimuló el crecimiento de tres a cuatro folículos maduros.

En el 2008, Gómez Palomares JL et al., realizaron un estudio prospectivo aleatorizado con el objetivo de determinar si la asociación de reclutamiento multifolicular y antagonista de GnRH en ciclos de IIU podría incrementar significativamente las tasas de embarazo (10). En este estudio se documentó una tasa de embarazo clínico de 16.8% con el desarrollo de 1 sólo folículo vs. 33.3% en ciclos con desarrollo de ≥ 2 folículos ($p < .05$).

Van Rumste M. et al, realizaron un metaanálisis de 11599 ciclos de IIU para determinar la influencia del número de folículos en las tasas de embarazo. La tasa promedio de embarazo fue de 13.3% (11). La probabilidad de embarazo aumentó 5%, 8% y 8% con 2,3,4 folículos aumentando así mismo el riesgo de embarazo múltiple en un 6, con el desarrollo de 14 y 10% con el desarrollo de 2, 3 y 4 folículos, respectivamente.

En el trabajo realizado por Evans M. et al (12), se evaluó la tasa de embarazo clínico y embarazo múltiple con relación al número de folículos mayores de 14 mm (maduros) en un análisis de 24,649 mujeres que realizaron 50, 473 ciclos; la tasa de embarazo clínico fue de 13 y 19.6% con 1 y 5 folículos maduros respectivamente; considerándose modesto el aumento por cada folículo adicional des.(12)

En mujeres de todas las edades, las probabilidades de embarazo aumentaron modesta pero significativamente con la presencia de cada folículo maduro adicional desarrollado pero con un : 2 folículos frente a 1 (ORa 1.3; IC del 95%: 1.2–1.4. $p < 0.001$), 3 folículos frente a uno (ORa 1.4, IC 95% 1.3-1.5. $p < 0.001$), 4 folículos frente a 1 (ORa 1.5, IC 95%

1.4-1.7. $p < 0.001$) y 5 folículos frente a 1 (ORa 1.6, IC 95% 1.4-1.9. $p < 0.001$) pero con un riesgo significativamente mayor de embarazo múltiple con la presencia de cada folículo maduro adicional. Esta tendencia persistió al analizar a las pacientes por grupos de edad, a excepción de las pacientes mayores de 40 años en quienes persistió el aumento de la tasa de embarazo con cada folículo maduro adicional, pero no el de embarazo múltiple. (12)

En el año 2019, Michau A et al.(13), estudiaron los resultados de 4,146 ciclos de inseminación intrauterina en 1,312 parejas y encontraron entre otros factores pronósticos que 2 ó 3 folículos maduros el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana se asocia de manera significativa a mejores tasas de embarazo (OR 1.4, 95% CI 1.1-1.8).

De manera reciente, en el año 2020, Immediata V et al. (14), publicaron los resultados de un análisis de 6,323 ciclos de IIU en 2,901 parejas, la tasa de embarazo clínico y la Tasa de recién Nacido Vivo (TNV) por ciclo y por pareja fueron de 9.38 21.89% y de 7.19 y de 17.58% respectivamente.

Cabe mencionar que en el trabajo anterior no se analizó el impacto del número de folículos totales ni maduros el día de aplicación de gonadotropina coriónica humana.

En el Instituto Nacional de Perinatología, Barros J et al. (2), realizaron un análisis retrospectivo con el objetivo de determinar factores pronósticos de embarazo en ciclos de inseminación intrauterina. Se analizaron los resultados de 391 parejas y 668 ciclos de inseminación intrauterina no encontrando al número de folículos maduros significativamente asociado a las tasas de embarazo.

En el 2012, nuevamente Barros J et al. (15), realizaron un estudio prospectivo para evaluar dos dosis diferentes de gonadotropinas (75 y 150 IU/día) en estimulación ovárica para inseminación intrauterina; encontrando diferencia significativa en el números de folículos maduros (1.2 v.s 1.9 $p < 0.005$) asociados a las dosis en ambos grupos; sin embargo, no hubo diferencias en las tasas de embarazo.

En el 2018, Amezquita Vizcarra LE et al. (16), publicaron los resultados con relación a tasa de embarazo clínico y en curso después de tres ciclos de inseminación intrauterina en pacientes estimuladas con gonadotropinas, divididas en dos grupos por edad y con uso de antagonistas de GnRH. Se evaluaron 299 ciclos de inseminación intrauterina en 172 pacientes con estimulación ovárica con gonadotropinas.

Al analizar la tasa de embarazo clínico, según el número específico de folículos maduros desarrollados, se aprecia una tendencia al aumento de la tasa hasta el desarrollo de cuatro folículos maduros, alcanzando esta diferencia significativa al comparar los resultados con el desarrollo monofolicular versus el desarrollo multifolicular ($p = 0.03$).

A pesar de que la mayor parte de la literatura está a favor de que el desarrollo multifolicular es un factor pronóstico de éxito para embarazo en ciclos de IIU, también la

mayoría relaciona este desarrollo con el aumento en la incidencia de embarazo múltiple con las complicaciones perinatales ya sabidas.

En muchos centros de Reproducción Asistida, la IIU ha quedado un tanto relegada por sus “bajas” tasas de embarazo con relación a las obtenidas con FIV/ICSI; sin embargo, indicándola en parejas infértiles con indicaciones precisas; el tratamiento de IIU sigue teniendo un lugar importante dentro de las alternativas de tratamiento de algunas parejas infértiles con un menor costo que los tratamientos alta complejidad.

Con el fin de optimizar los resultados de la IIU, debemos tener muy en cuenta los factores que contribuyen a su éxito. Creemos que uno de esos factores es el tratar de lograr el desarrollo de más de un folículo maduro, o sea, lograr la ovulación de más de un ovocito maduro.

Por todo lo anterior y debido a que la bibliografía reporta información diferente con relación al impacto del desarrollo mono o multifolicular en las tasas de embarazo clínico y de recién nacido vivo; nos dimos a la tarea de conocer los resultados obtenidos en los ciclos de inseminación intrauterina con relación a las tasas de embarazo clínico y de recién nacido vivo con relación al desarrollo de 1 sólo folículo maduro en comparación con el desarrollo de 2 o más folículos. Así mismo la relación de estas tasas con el número de folículos intermedios desarrollados.

Material y método

Se realizó un estudio analítico, observacional, retrospectivo, longitudinal y comparativo con los datos obtenidos de los expedientes de parejas infértiles que consultaron a la clínica de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología de Enero de 2018 a Marzo 2021.

Los datos se obtuvieron de los registros de los ciclos de IIU con estimulación ovárica y se vaciaron en una base de datos para su posterior análisis.

Se analizaron en total 315 ciclos realizados en el período de tiempo anteriormente señalado y que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

Los criterios de inclusión fueron todas las parejas candidatas a IIU que iniciaron al menos un ciclo de estimulación ovárica y que terminó con la Inseminación Intrauterina.

Los criterios de exclusión fueron las pacientes estimuladas sólo con Inductores de Ovulación (Citrato de Clomifeno o Letrozole) o que habiendo iniciado la estimulación ovárica no fueron sometidas finalmente a la IIU.

Dentro de las variables analizadas incluimos: Edad, Índice de Masa Corporal (IMC), tipo de infertilidad (primaria o secundaria), tiempo de infertilidad (≤ 3 y > 3 años), Factor alterado causante de la infertilidad, protocolo de estimulación ovárica (FSHr, hMG), número de folículos intermedios (entre 14 y 16 mm.), número de foliculos maduros (> 16

mm), dosis total de FSH empleada, grosor endometrial el día de aplicación de hCG y las tasas de embarazo que se definieron de la siguiente manera:

Tasa de embarazo clínico/ciclo: total de embarazos en los que se visualizó saco gestacional más embrión con latido/ total de ciclos inseminados.

Tasa de Nacido Vivo /paciente: total de embarazos que se resolvieron después de las 28 semanas/total de ciclos inseminados.

Tasa de Aborto: Número de pérdidas antes de las 20 semanas de gestación/total de ciclos inseminados en los que se vio saco gestacional con embrión.

Procedimientos

Todas las pacientes cumplieron con el protocolo completo de estudio de las parejas infértiles en el Instituto. Las pacientes candidatas a IIU a criterio del médico tratante recibieron estimulación ovárica con gonadotropinas y la dosis inicial se decidió según la edad de la paciente, índice de masa corporal (IMC), conteo de folículos antrales (CFA), niveles séricos de hormona Antimuleriana (AMH), y antecedente de un ciclo tratado con gonadotropinas sin el desarrollo de, al menos, un folículo maduro. Los protocolos aplicados para la estimulación ovárica fueron determinados por el médico tratante de la paciente con base a su edad, factor alterado de infertilidad y marcadores de reserva ovárica, estos fueron: FSH recombinante (FSHr) (Gonal- F; Merck-Serono, Bari, Italia), menotropinas (hMG) (Merapur, Ferring SAS Kiel, Alemania), la combinación de FSHr + Citrato de Clomifeno o de FSHr + Letrozole acompañados de un antagonista de GnRH (antGnRH) (Acetato de Cetrotide, Cetorelix, lab. Merck-Serono, Bari, Italia) en protocolo flexible; en la mayor parte de los ciclos analizados.

Las pacientes acudieron entre el primer y el tercer día del ciclo menstrual para iniciar la estimulación ovárica. Se realizó ultrasonido basal con transductor endovaginal (Siemens Acuson X300) y de acuerdo con los criterios de reserva ovárica antes enumerados, se decidió iniciar a dosis de 75 ó 150 UI/día. En general si la paciente era <35 años, tenía >15 folículos menores de 10 mm., en su CFA y/o una AMH \geq 3.3 ng/mL se indicó 75 UI/día, en caso de que la paciente fuera mayor de 35 años y tuviera <15 folículos menores de 10 mm., en su CFA en general se inició con 150 UI/día.

Se realizó seguimiento folicular a partir del día 6 de estimulación ovárica y cada dos días y se hizo ajuste de la dosis dependiendo del desarrollo folicular. El objetivo fue lograr dentro de lo posible el desarrollo de más de un folículo, pero <4 folículos maduros y <4 folículos intermedios.

La inducción de la ovulación se hizo con Gonadotropina Coriónica humana recombinante hCGr (gonadotropina coriónica humana recombinante, Ovidrel, Merck- Serono, Bari, Italia) y se indicó al observar, al menos, un folículo maduro (>16mm.)

En todas las pacientes a excepción de aquellas con un desarrollo <4 folículos, se indicó como análogo de GnRH, un antGnRH (Acetato de Cetrotide) en protocolo flexible y hasta el día de la aplicación de hCG (gonadotropina coriónica humana).

La inseminación se realizó 34 a 36 horas después de la administración de la hCG, se utilizó un catéter de Cook, que se introdujo en la cavidad uterina bajo guía ultrasonográfica, depositándose el semen capacitado, aproximadamente, a 10 mm del fondo uterino.

Al semen se le realizó, previo a la inseminación, la capacitación espermática con técnica de gradiente de densidad 90-50% (Isolate), que consiste en diluir el eyaculado en HTF/hepes (Human Tubal Factor), se centrifuga a 1800 rpm durante 10 minutos, se extrae el sobrenadante y se suspende en medio HTF/hepes al 10%. Se centrifuga nuevamente a 1800 rpm durante tres minutos, se extrae el sobrenadante, se resuspende en 0.5 mL de HTF/hepes, se revalora la muestra según los parámetros de OMS 2010 y se constituye el volumen.

A todas las pacientes se les indicó soporte de fase lútea con 200 mg/día de progesterona natural micronizada, por vía vaginal (Geslutin, Asofarma, Saint Petersburg, Florida, EUA). Dos semanas después de la inseminación se indicó realizar determinación cuantitativa de unidad beta de hCG, si resultaba positiva la paciente continuaba con progesterona a la misma dosis y se citaba dos semanas después para valoración por ultrasonido endovaginal de la existencia de saco gestacional y otras dos semanas más adelante para corroborar si había embrión con frecuencia cardíaca, en cuyo caso se diagnosticaba embarazo clínico y la paciente se remitía al servicio de Obstetricia.

Resultados

Se realizó el estudio evaluando 315 ciclos de Inseminación Intrauterina homóloga con estimulación ovárica con el fin de establecer la relación del número de folículos maduros al final de la estimulación con la tasa de embarazo clínico y la TNV, así como establecer si había relación entre el número de folículos intermedios de acuerdo con el número de folículos maduros en las tasas de embarazo.

Dividimos los ciclos analizados de acuerdo con el número de folículos maduros alcanzados al final de la estimulación. El número máximo de folículos fue de tres; de manera que dividimos los ciclos en estudio de acuerdo con si el desarrollo había sido de uno, dos o tres folículos.

La media de edad promedio de las pacientes fue de 31.7 años, el IMC de 25.6, el tiempo de infertilidad de 5.1 años y el tipo de infertilidad predominante fue la secundaria, sin alcanzar diferencia significativa entre los grupos, así mismo ocurrió con el factor alterado de infertilidad (Cuadro 1 y Cuadro 2).

Cuadro 1. Datos demográficos de la población: edad, índice de masa corporal, tiempo de infertilidad.

	Promedio de la muestra (\pm DE) n=315	1 folículo M [†] n=199	2 folículos M [†] n=96	\geq 3 folículos M [†] n=20	p \leq 0.05
Edad años promedio \pm DE,	31.7 \pm 3.4	31.6 \pm 3.1	31.9 \pm 3.9	32.8 \pm 3.5	0.256*
IMC promedio \pm DE	25.7 \pm 2.8	25.6 \pm 2.8	25.8 \pm 2.7	25.6 \pm 2.8	0.875*
Tiempo de infertilidad años promedio \pm DE	5.1 \pm 3.4	5.2 \pm 3.4	4.9 \pm 5.5	5.5 \pm 3.3	0.846*

M[†]: folículos maduros, \geq 17mm de diámetro.

*Análisis de varianza (ANOVA): En cuanto a variables demográficas presentadas no existió diferencia estadísticamente significativa en los 3 grupos analizados, grupos homogéneos y comparables respecto a edad, IMC y tiempo de infertilidad (p>0.05)

CUADRO 2. Datos demográficos de la población: tiempo de infertilidad en categorías, tipo de infertilidad.

	Proporción de la muestra n=315	1 folículo M [†] n=199	2 folículos M [†] n=96	\geq 3 folículos M [†] n=20	p \leq 0.05
Tiempo de infertilidad, \leq 3 años (n)	40% (126)	38.1% (76)	41.6% (40)	50.0% (10)	1.000*
Tiempo de infertilidad, >3 años (n)	60% (189)	61.8% (123)	58.4% (56)	10 (50.0% (10)	1.000*
TIPO DE INFERTILIDAD					
Infertilidad primaria (n)	69.8% (220)	68.8% (137)	68.7% (66)	85.0% (17)	0.6238*
Infertilidad secundaria (n)	30.2% (95)	31.2% (62)	31.3% (30)	15.0% (3)	0.6238*
FACTOR ALTERADO					
Factos Endocrino-ovárico (n)	30.8% (97)	31.1% (62)	35.4% (34)	5.0% (1)	0.1626*
Factor Tubo peritoneal (n)	0.1% (3)	1.0% (2)	1.0% (1)	0	1.000*
Factor uterino (n)	0.6% (2)	0.5% (1)	0	5.0 (1%)	0.2094*
Factor masculino (n)	6.7% (21)	5.5% (11)	6.3% (6)	20.0% (4)	0.2766*
Mixto (n)	59.7% (188)	60.8% (121)	56.3% (54)	65.0% (13)	1.000*
No determinado (n)	1.4% (4)	1.0% (2)	1.0% (1)	5.0% (1)	1.000*

M[†]: folículos maduros, \geq 17mm de diámetro.

*Prueba de equidad de proporciones con corrección de Bonferroni: En cuanto a variables categóricas presentadas no existió diferencia estadísticamente significativa en los 3 grupos analizados, p>0.05.

En cuanto a los resultados de la estimulación ovárica, el protocolo de estimulación ovárica mayormente usado por las pacientes fue la FSHr, seguida por las menotropinas (hMG), la dosis total promedio de FSH usada por las pacientes fue de 809.9 UI sin alcanzar significancia entre los grupos (Cuadro 3).

El promedio del número de folículos intermedios fue de 1.6, 1.5 y 1.9 para los grupos con uno, dos o tres folículos maduros desarrollados respectivamente y al momento de categorizarlos en <4 o ≥4 folículos de 14-16 mm., tampoco existió diferencia entre los grupos (Cuadro 3). Al no alcanzar diferencia significativa entre los grupos de folículos maduros, se resolvió no cruzar esta variable con las tasas de embarazo. Tampoco se obtuvieron diferencias entre grupos con relación a tipo dosis total de FSH ni grosor endometrial.

CUADRO 3. Resultados de la Estimulación Ovárica

Protocolo de estimulación ovárica	Promedio de la muestra (±DE) n=315	1 folículo M [†] n=199	2 folículos M [†] n=96	≥3 folículos M [†] n=20	p≤0.05
FSHr (n)	77.8% (245)	77.8% (155)	79.2% (76)	70% (14)	1.000*
HMG (n)	17.8% (56)	17.6% (35)	16.7% (16)	25% (5)	1.000*
CC/FSH (n)	2.2% (7)	2.5% (5)	1.0% (1)	5.0% (1)	1.000*
Letrozol/FSH (n)	2.2% (7)	4 (2.0)	3.1% (3)	0	1.000*
Dosis total FSHUI, promedio ± DE	809.9 ± 342.5	804.1 ± 373.7	821.62 ± 283.6	811.9± 284.1	0.919**
Número de folículos intermedios promedio ± DE	1.6 ± 0.7	1.6 ± 1.0	1.5 ± 0.8	1.9 ± 1.1	0.152**
≤ 4 folículos intermedios n (n)	98.7% (311)	97.9% (195)	93.7% (90)	90.0% (18)	0.1336*
> 4 folículos intermedios (n)	1.3% (4)	2.1% (4)	6.3% (6)	10.0% (2)	0.1336*
Grosor endometrial mm, promedio ± DE	8.82 ± 2.2	8.82 ± 2.3	8.85 ± 2.1	8.65 ± 2.0	0.934**
Grosor endometrial <8 mm (n)	25.3% (80)	28.1% (56)	22.9% (22)	30.0% (6)	1.000*
Grosor endometrial ≥8 mm (n)	74.6% (235)	71.8% (143)	77.1% (74)	70.0% (14)	1.000*

M[†]: folículos maduros, ≥17mm de diámetro.

*Prueba de equidad de proporciones con corrección de Bonferroni: En cuanto a variables categóricas presentadas no existió diferencia estadísticamente significativa en los 3 grupos analizados, p>0.05

**Análisis de varianza (ANOVA): En cuanto a variables demográficas presentadas no existió diferencia estadísticamente significativa en los 3 grupos analizados, grupos homogéneos y comparables respecto a edad, IMC y tiempo de infertilidad (p>0.05)

En cuanto a las tasas de embarazo, la de embarazo clínico y la TNV fue de 16.6 vs. 21.9 vs. 20.0%, p=0.53 y 13.1, 15.6 y 15.0%, p=0.83 para los ciclos con uno, dos y tres folículos maduros desarrollados respectivamente.

La Tasa de aborto fue de 21.1 vs. 22.2 vs. 5% p=0.56 con el desarrollo de uno, dos y tres folículos maduros respectivamente (Cuadro 4).

CUADRO 4. Tasas de embarazo, de aborto y de recién nacido vivo de acuerdo con el número de folículos maduros.

	1 folículo M [†] n=199	2 folículos M [†] n=96	≥3 folículos M [†] n=20	p≤0.05
# de ciclos (%)	199 (63.2)	96 (30.5)	20 (6.3)	
Tasa embarazo clínico (n)	16.6% (33)	21.9% (21)	20.00% (4)	0.5367*
Tasa de aborto (n)	21.2% (7)	22.2% (6)	5.0% (1)	0.5616*
Tasa de recién nacido vivo (n)	13.1% (26)	15.6% (15)	15.0% (3)	0.8303*

M[†]: folículos maduros, ≥17mm de diámetro.

* Prueba de equidad de proporciones de 3 muestras

En vista de los resultados anteriores, con el fin de observar el comportamiento de las tasas de embarazo en cuanto al desarrollo monofolicular o de más de un folículo en ciclos de IIU, lo cual es un tema de gran controversia; resolvimos unir los ciclos con más 2 o más folículos maduros desarrollados, encontrando:

La tasa de embarazo clínico y la TNV fueron de 16.6 vs. 21.6%, p=0.89 y 13.6 vs. 15.5%, p=0.09 para los ciclos con 1 y ≥2 folículos maduros desarrollados al final de la estimulación ovárica.

Así mismo, la tasa de aborto fue de 3.5 vs. 6.0% p=0.44 para los grupos con 1 y ≥2 folículos maduros desarrollados (Cuadro 5).

CUADRO 5. Tasa de embarazo clínico, tasa de aborto y tasa de recién nacido vivo en ciclos de inseminación intrauterina de acuerdo con el número de folículos maduros.

	1 folículo M [†] n=199	2 o más folículos M [†] n=166	Total	p≤0.05
Tasa Embarazo clínico (n)	16.6% (33)	21.6% (2)	18.4% (58)	0.3438*
Tasa de Aborto (n)	3.5% (7)	6.0% (7)	4.4% (14)	0.446*
Tasa Recién nacido vivo (n)	13.6% (27)	15.5% (18)	13.3% (42)	0.7566*

* M[†]: folículos maduros, ≥17mm de diámetro.

* Prueba chi cuadrada

La tasa de embarazo clínico tiene una tendencia a ser mejor con el desarrollo ≥ 2 folículos maduros al final de la estimulación ovárica.

En nuestro trabajo, aunque se consiguen TNV ligeramente mejores con el desarrollo de más de un folículo, no encontramos diferencia significativa, quizás por el tamaño del número de ciclos analizados. Se sugiere en una próxima investigación incrementar la muestra para seguir observando el comportamiento de estas.

Discusión

Con los análisis estadísticos realizados no se demostraron diferencias significativas entre las variables demográficas y las implicadas en los resultados en la estimulación ovárica entre los grupos con desarrollo de 1, 2 y 3 o más folículos maduros. Lo anterior traduce en una homogeneidad entre grupos.

En la presente investigación, la mayor parte de la población de estudio tenía un tiempo de infertilidad mayor a 3 años y el tipo de infertilidad predominante fue la primaria lo cual es similar a lo reportado previamente en estudios realizados en nuestra población.(1),(2),(3),(15),(16)

La inseminación intrauterina es de los tratamientos de primera línea en reproducción asistida y debe ser ofrecido de manera oportuna a las parejas candidatas; sin embargo, en la población de la presente investigación, la mayor proporción contaba con una infertilidad mayor a 3 años por lo que consideramos que esta variable pudiera influir de forma negativa para lograr el embarazo de manera similar a como lo reportan Hansen KR et al. (17), que observaron diferencias en las tasas de embarazo en parejas con infertilidad inexplicada sometidas a IIU con diferencias en el tiempo de infertilidad de 30.4 vs. 36.5 ($p < 0.001$) y de 30.2 vs. 36.2 meses ($p < 0.003$) para embarazo y recién nacido vivo respectivamente; sin embargo, en estudios donde se analizaron mayor número de ciclos y con presencia de otros factores para infertilidad no se reporta al tiempo de infertilidad como un factor que modifique la tasa de embarazo clínico ni de recién nacido vivo. (6),(14)

La presencia de dos o más factores de infertilidad (Mixto) fue lo más frecuente en los ciclos de inseminación intrauterina analizados, seguido del factor endocrino-ovárico y factor masculino. Otros autores contrario a nuestros resultados, reportan a la anovulación (factor endocrino-ovárico) como el factor más frecuente en ciclos de inseminación intrauterina seguido de factor masculino, mixto e inexplicable.(6),(7)

La mayor frecuencia de factor mixto en nuestra población podría ser secundaria a los trastornos de la ovulación resultado de la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en conjunto con teratozoospermia en la pareja.

Todos los ciclos de IIU en nuestro trabajo fueron ciclos con estimulación ovárica mediante uso de gonadotropinas con o sin inductores orales de la ovulación con el objetivo de lograr mayor número de embarazos de acuerdo a lo reportado en la literatura (17),(18). La gonadotropina usada con mayor frecuencia fue la FSHr recombinante sin diferencias en los tres grupos seguido de hMG y en último lugar con muy pocos casos,

el uso de inductores orales de ovulación con gonadotropinas sin demostrar cada uno de ellos alguna diferencia significativa ente los grupos de desarrollo folicular. Estos datos son similares a los reportados por otros trabajos(19),(20). En nuestro estudio se realizaron 64 ciclos en pacientes mayores de 35 años lográndose 10 embarazos, en 6 de ellas la estimulación fue únicamente con FSH recombinante y en 4 con HMG, sin presentar síndrome de hiperestimulación ovárica.

El promedio de dosis total de FSHr fue de 809.9 ± 342.5 UI sin diferencias significativas entre los tres grupos. Esto es un promedio menor al reportado en trabajos previos en nuestra población (1),(2),(15), pero es mayor a la dosis usada en otros estudios donde con el uso de menos de 400 UI fue suficiente para lograr dos folículos mayores de 16 mm., y aumentar las tasas de embarazo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. (21)

El grosor endometrial promedio en la muestra analizada fue de 8.82 ± 2.2 mm., sin diferencia entre los tres grupos. Este promedio es menor al reportado en la literatura por algunos autores que han observado que el embarazo clínico aumenta en un 40-56% cuando el grosor endometrial es de 10.5-13.9 mm (22), otros han encontrado buenas tasas con grosor de 7-14 mm. (18) mientras que otros han encontrado g a mayor probabilidad de éxito de la inseminación intrauterina en términos de nacidos vivos en ciclos con grosor endometrial de 7.7-13.0 mm. (23)

El número de folículos desarrollados al final de la estimulación y su efecto en las tasas de embarazo se ha evaluado en diversos trabajos. En nuestro trabajo el promedio de folículos intermedios (diámetro promedio de 14-16 mm.) por ciclo fue de 1.6 ± 0.7 sin diferencias entre los tres grupos.

No se contabilizaron el número total de folículos ni el número de folículos ≥ 12 mm., como en otros trabajos que demuestran una relación directa entre el número de folículos de este diámetro y la tasa de embarazo. (24)

Al igual de que en diversos reportes de la literatura consideramos un diámetro óptimo de folículos preovulatorios de ≥ 17 mm, ya que son los que contienen en la mayor parte de los casos un ovocito maduro y por ello se asocian a mayor tasa de embarazo. (25)

Hay estudios que al comparar diámetros óptimos del folículo preovulatorio, reportan que con un diámetro de 19-20 mm., obtienen tasas de embarazo clínico y recién nacido vivo de 30.2 y 24% respectivamente, significativamente superiores a las obtenidas con diámetros < 19 ó > 20 mm (26). En el presente estudio la tasa de embarazo clínico y de recién nacido vivo fue de 18.4% y 13.3%, respectivamente; tomando como preovulatorio un diámetro folicular > 16 mm.

En este trabajo no se alcanzó diferencia significativa en la tasa de embarazo clínico y TNV en ciclos de IIU con 1 sólo folículo maduro en comparación con ciclos de 2 o más folículos maduros, siendo estas de 16.6 vs. 21.6%, $p=0.34$ y de 13.6 vs. 15.5%, $p=0.75$ respectivamente; dichos resultados son similares a los reportados por Farhi J et al. (25), hay otros autores que reportan diferencias significativas en la TNV (10 vs. 18%

respectivamente) cuando la IIU se realiza con la presencia de uno vs. dos o más folículos >15 mm en ciclos con antagonistas de GnRH (27), por otra parte, en una serie de 24,649 pacientes que realizaron 50,473 ciclos de IIU encontraron que las tasa de embarazo clínico variaba desde 13 al 19.6% con el desarrollo de uno a 5 folículos maduros (≥ 14 mm.) (12)

Li S et al (28), reportan diferencias significativas en la tasa de embarazo clínico y nacido vivo en mujeres de ≤ 35 años en ciclos de IIU estimulados con hMG vs. naturales con el desarrollo de 1 y 2 folículos, encontrando un OR de 1.48 (1.11-1.96, $p < 0.007$) y 2.01 (1.29-3.14, $p < 0.002$), respectivamente para la tasa de embarazo clínico y para la tasa de recién nacido vivo; folículos. Este resultado no se logró en mujeres mayores de 35 años. (28)

Las tasas de embarazo del presente estudio son similares a las reportadas por diversos autores en función de 1 folículo y 2 o más folículos.(4)

Las tasas de embarazo y recién nacido vivo promedio son mayores en nuestro estudio en comparación con las obtenidas por Merviel et al; sin embargo, son similares cuando se estratifican de acuerdo con el número de folículos mayores de 16 mm el día de inducción de la ovulación. (5)

Así mismo, la tasa de embarazo clínico y nacido vivo lograda en los ciclos de IIU analizados es superior a la reportada por otros autores como Dinelli L et al; que reportan 14.8% y 10.8%(6), Michau A et al; que reportan 11.5% y 8.1% (13), Immediata et al; que reportan 9.38% y 7.19% (14), (27) y Dickie et al; que reportan 12.8% y 10.5% (24).

De acuerdo con lo reportado por otros autores en estudios realizados en nuestra población anteriormente, la tasa de embarazo clínico en ciclos de IIU es de 13% aproximadamente (1),(2),(16). No se reportan las tasas de nacido vivo en estos estudios. En el estudio realizado por Amezcua-Vizcarra LE et al., (16) se encontraron diferencias significativas en la tasa de embarazo clínico cuando se categorizaron los ciclos de acuerdo con el número de folículos maduros y llama la atención que se analizaron ciclos donde hubo hasta 6 folículos maduros, en la muestra de nuestro estudio sólo hubo un ciclo que llegó a la IIU con 4 folículos y 19 ciclos con 3 folículos.

Para concluir, en nuestro trabajo la tasa de embarazo clínico fue de 16.6, 21.9 y 20% con el desarrollo de uno, dos y tres o más folículos, con lo cual se muestra una tendencia a ser mejor con el desarrollo ≥ 2 folículos maduros al final de la estimulación ovárica. La misma tendencia siguió la TNV.

Aunque se consiguen TNV ligeramente mejores con el desarrollo de más de un folículo, no encontramos diferencia significativa, quizás por el tamaño del número de ciclos analizados ya que el grupo con ≥ 3 folículos quedó formado por un número pequeño de casos en comparación con los otros dos grupos, lo cual obedece al uso de protocolos de estimulación personalizados y más moderados en cuanto a dosis administrada con el fin de disminuir la probabilidad de cancelación por el riesgo de embarazo múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica; en los estudios donde hay diferencias

estadísticamente significativas se analizaron un mayor número de ciclos(4),(5),(6),(12),(13),(27), (28).

Entre las fortalezas del presente estudio, está analizar un procedimiento que es una buena opción para un porcentaje de pacientes infértiles y que se ha “olvidado” ante la posibilidad de hacer procedimientos asociados a mejores tasas de embarazo como el FIV/ICSI; así mismo otra fortaleza es un relativo buen número de ciclos analizados.

Entre las debilidades está que es un estudio retrospectivo, quizás con un reducido número de casos sobre todo al momento de estratificar por número de folículos maduros, como en el grupo de tres o más folículos; lo cual si bien fue una medida de seguridad para la paciente no permitió quizás obtener diferencias entre los grupos en cuanto a las tasas de embarazo.

Se sugiere en una próxima investigación incrementar la muestra para seguir observando el comportamiento de la TNV en relación con el número de folículos maduros el día de la aplicación de la hCG.

Conclusiones

En nuestro trabajo, la tasa de embarazo clínico tiene una tendencia a ser mejor con el desarrollo ≥ 2 folículos maduros al final de la estimulación ovárico. Aunque se consiguen TNV ligeramente mejores con el desarrollo de más de un folículo, no encontramos diferencia significativa, quizás por el tamaño del número de ciclos analizados. Se sugiere en una próxima investigación incrementar la muestra para seguir observando el comportamiento de las tasas de embarazo en asociación con otras variables pronósticas.

Referencias

1. Barros Delgadillo JC, Martínez Barrios E, Moreno Aburto C, Godines Enríquez MS, Manzur Navarrete F, Sánchez Solís V, Barroso Villa G. . Inseminación intrauterina versus coito programado en ciclos de hiperestimulación ovárica controlada. *Ginecol Obstet Mex.* 2008 Jan;76(1):18-31. PMID: 18798392.
2. Barros Delgadillo JC, Rojas Ruiz JC, Molina Munguía AC, Villalobos Acosta S, Sánchez Solís V, Barroso Villa G, Gaviño Gaviño F. Factores pronóstico de embarazo en inseminación intrauterina. *Ginecol Obstet Mex.* 2006;74:611–25. PMID: 17539317.
3. Amézquita Vizcarra LE, Barros Delgadillo JC, Muñoz Manrique CG. Tasas de embarazo en el primer ciclo de inseminación intrauterina en pacientes estimuladas con gonadotropinas según el desarrollo folicular y edad. *Ginecol Obstet Mex.* 2017;85(10):659–67. DOI: 10.24245/gom.v85i10.1482.
4. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(1):74. DOI: 10.1034/j.1600-0412.2001.800115.x
5. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive

factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril*. 2010;93(1):79–88. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.058.

6. Dinelli L, Courbière B, Achard V, Jouve E, Deveze C, Gnisci A, Grillo JM, Paulmyer-Lacroix O. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: Conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *Fertil Steril*. 2014;101(4):994–1000. DOI:10.1016/j.fertnstert.2014.01.009.
7. Starosta A, Gordon CE, Hornstein MD. Predictive factors for intrauterine insemination outcomes: a review. *Fertil Res Pract*. 2020;6(1):1–11. DOI: 10.1186/s40738-020-00092-1.
8. Ainsworth AJ, Barnard EP, Baumgarten SC, Weaver AL, Khan Z. Intrauterine insemination cycles: prediction of success and thresholds for poor prognosis and futile care. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(10):2435–42. DOI: 10.1007/s10815-020-01918-z
9. Kaplan PF, Katz SL, Thompson AK, Freund RD. Cycle fecundity in controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. Influence of the number of mature follicles at hCG administration. *J Reprod Med [Internet]*. 2002;47(7):535–9. Disponible en:<http://europepmc.org/abstract/MED/12170528>
10. Gómez-Palomares JL, Acevedo-Martín B, Chávez M, Manzanares MA, Ricciarelli E, Hernández ER. Multifollicular recruitment in combination with gonadotropin-releasing hormone antagonist increased pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*. 2008;89(3):620–4. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.035
11. Van Rumste MME, Custers IM, Van Der Veen F, Van Wely M, Evers JLH, Mol BWJ. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: A meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2008;14(6):563–70. DOI: 10.1093/humupd/dmn034
12. Evans MB, Stentz NC, Richter KS, Schexnayder B, Connell M, Healy MW, et al. Mature Follicle Count and Multiple Gestation Risk Based on Patient Age in Intrauterine Insemination Cycles With Ovarian Stimulation. *Obstet Gynecol*. 2020;135(5):1005–14. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003795
13. Michau A., El Hachem H., Galey J., Le Parco S., Perdigao S., Guthauser B., Rousseau A., Dahoun M., Guillaume C., Tabchouri N., Hammoud I. Predictive factors for pregnancy after controlled ovarian stimulation and intrauterine insemination: A retrospective analysis of 4146 cycles. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2019 Dec;48(10):811-815. doi: 10.1016/j.jogoh.2019.05.006 .
14. Immediata V, Patrizio P, Parisen Toldin MR, Morengi E, Ronchetti C, Cirillo F, Baggiani A, Albani E, Levi-Setti PE. Twenty-one year experience with intrauterine inseminations after controlled ovarian stimulation with gonadotropins: maternal age is the only prognostic factor for success. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(5):1195–201. DOI: 10.1007/s10815-020-01752-3.

15. Barros Delgadillo JC, Fiszman Amora R, Santibañez Morales A, Sánchez Solís V, Gaviño Gaviño F. Resultados preliminares del estudio de eficacia de dos esquemas de hiperestimulación ovarica controlada con hormona folículo estimulante recombinante en ciclos de inseminación intrauterina. *Ginecol Obstet Mex* 2012 Feb;80(2):61-72. PMID: 22519213.
16. Amezquita Vizcarra LE, Barros Delgadillo JC, Martínez Cruz N, Pérez Álvarez RM, Rowe-Mollah VM. Tasa acumulada de embarazo clínico y en curso en ciclos de inseminación intrauterina y análisis de los ciclos según la edad, conteo de folículos maduros y estimulación con antagonista de GnRH. *Ginecol Obstet Mex*. 2018;86(4):247– 256. ISSN: 0300-9041.
17. Hansen KR, He AL, Styer AK, Wild RA, Butts S, Engmann L, Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, Alvero R, Robinson RD, Casson P, Christman GM, Huang H, Santoro N, Eisenberg E, Zhang H; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Reproductive Medicine Network. Predictors of pregnancy and live-birth in couples with unexplained infertility after ovarian stimulation–intrauterine insemination. *Fertil Steril*. 2016 Jun;105(6):1575-1583. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.02.020
18. Li Q, Zhu M, Deng Z, Wang L, Huang Y, Ruan L, Hu S, Wang L. Effect of gonadotropins and endometrial thickness on pregnancy outcome in patients with unexplained infertility or polycystic ovarian syndrome undergoing intrauterine insemination. *J Int Med Res*. 2020 Oct;48(10):300060520966538. DOI: 10.1177/0300060520966538.
19. Cabry-Goubet R, Scheffler F, Belhadri-Mansouri N, Belloc S, Lourdel E, Devaux A, Chahine H, De Mouzon J, Copin H, Benkhalifa M. Effect of Gonadotropin Types and Indications on Homologous Intrauterine Insemination Success: A Study from 1251 Cycles and a Review of the Literature. *Biomed Res Int*. 2017;2017:3512784. DOI: 10.1155/2017/3512784.
20. Moro F, Scarinci E, Palla C, Romani F, Familiari A, Tropea A, Leoncini E, Lanzone A, Apa R. Highly purified hMG versus recombinant FSH plus recombinant LH in intrauterine insemination cycles in women ≥ 35 years: A RCT. *Hum Reprod*. 2015 Jan;30(1):179-85. DOI: 10.1093/humrep/deu302.
21. Rashidi M, Najmi Z, Mobasser A. Advantages of Recombinant Follicle-Stimulating Hormone over Human Menopausal Gonadotropin in Intrauterine Insemination: A Randomized Clinical Trial in Polycystic Ovary Syndrome-Associated Infertility. *Gynecol Obstet Invest*. 2015 Jul 23. DOI:10.1159/000435773
22. Liu Y, Ye XY, Chan C. The association between endometrial thickness and pregnancy outcome in gonadotropin-stimulated intrauterine insemination cycles. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019 Jan 23;17(1):14. DOI: 10.1186/s12958-019-0455-1
23. Huang J, Lin J, Lu X, Gao H, Song N, Cai R, Kuang Y. Association between endometrial thickness and neonatal outcomes in intrauterine insemination cycles: A retrospective analysis of 1,016 live-born singletons. *Reprod Biol Endocrinol*. 2020 May 14;18(1):48. doi: 10.1186/s12958-020-00597-w

24. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Matulich EM. Relationship of follicle number, serum estradiol, and other factors to birth rate and multiparity in human menopausal gonadotropin-induced intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*. 1991 Jul;56(1):89-92. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)54423-9
25. Farhi J, Orvieto R, Gavish O, Homburg R. The association between follicular size on human chorionic gonadotropin day and pregnancy rate in clomiphene citrate treated polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Jul;26(7):546-8. DOI: 10.3109/09513591003686312
26. Maher MA, Abdelaziz A, Shehata YA. Effect of follicular diameter at the time of ovulation triggering on pregnancy outcomes during intrauterine insemination. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Nov;139(2):174-179. DOI: 10.1002/ijgo.12291.
27. Monraisin O, Chansel-Debordeaux L, Chiron A, Floret S, Cens S, Bourrinet S, Paulhac S, Jimenez C, Parinaud J, Leandri R. Evaluation of intrauterine insemination practices: a 1-year prospective study in seven French assisted reproduction technology centers. *Fertil Steril*. 2016 Jun;105(6):1589-93. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.039.
28. Li S, He Y, Cao M, Liu H, Liu J. Low-dose human menopausal gonadotrophin versus natural cycles in intrauterine insemination for subfertile couples with regular menstruation. *J Ovarian Res*. 2020 Apr 4;13(1):36. DOI: 10.1186/s13048-020-00638-3.