



Resultados preliminares del estudio de eficacia de dos esquemas de hiperestimulación ovárica controlada con hormona folículo estimulante recombinante en ciclos de inseminación intrauterina

Juan Carlos Barros Delgadillo,* Rachel Fiszman Amora,** Álvaro Santibañez Morales,* Víctor Sánchez Solís,* Fernando Gaviño Gaviño***

RESUMEN

Antecedentes: la inseminación intrauterina es el tratamiento de primera línea en diversas situaciones de infertilidad.

Objetivo: valorar la eficacia de dos esquemas de hiperestimulación ovárica controlada con hormona folículo estimulante recombinante (FSHr) (75 vs 150 UI/día) más inseminación intrauterina, en cuanto a tasa de embarazo, embarazo múltiple, síndrome de hiperestimulación ovárica y características de la estimulación ovárica.

Pacientes y método: estudio prospectivo, con asignación sucesiva, longitudinal y analítico. Se incluyeron 35 pacientes a quienes se realizaron 44 ciclos de hiperestimulación ovárica controlada-inseminación intrauterina. Se asignaron a dos grupos: grupo 1 que inició la hiperestimulación ovárica controlada con 75 y grupo 2 con 150 UI/día de FSHr.

Resultados: se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en: dosis de FSHr, días de estimulación, número de folículos maduros y valores de estradiol en el día de inicio del antagonista y la aplicación de hCG. La tasa de embarazo entre los grupos 1 y 2 fue 9.1 vs 27.2%, respectivamente. El 75% de los ocho embarazos que se lograron ocurrió en el grupo 2. La tasa de embarazo gemelar fue de 2.2% y no hubo casos de síndrome de hiperestimulación ovárica.

Conclusiones: aunque sin diferencia significativa entre los grupos, se aprecia una clara tendencia a lograr mejor tasa de embarazo con el protocolo de 150 UI/día, sin aumento en la tasa de embarazo múltiple ni de síndrome de hiperestimulación ovárica. El desarrollo multifollicular asociado con el grupo 2 parece relacionarse con las mejores tasas de embarazo logrados.

Palabras clave: inseminación intrauterina, hiperestimulación ovárica controlada, desarrollo mono y multifollicular, embarazo múltiple, síndrome de hiperestimulación ovárica.

ABSTRACT

Background: The intrauterine insemination (IUI) is the first line treatment in different infertility situations.

Objective: To compare the efficacy of two protocols of controlled ovarian hyper stimulation (COHS) with recombinant Follicle Stimulating hormone (rFSH) (75 vs.150 UI/day) plus IUI, in terms of pregnancy rate, multiple pregnancies, Ovarian Hyper Stimulation Syndrome and ovarian stimulation features.

Materials and Methods: Prospective study, sequential assignment, Included 35 patients that had 44 cycles of IUI. They were assigned in to two groups, group 1 that started controlled ovarian hiperestimulation with 75 and 2 with 150 UI/day of recombinant rFSH.

Results: We found statistically significant difference between groups in: dose of rFSH, amount of stimulation days, number of mature follicles and estradiol blood levels on the day of use of the GnRHant and hCG injection day. The pregnancy rate between group 1 and 2 were 9.1 vs. 27.2%, respectively. Of the 8 pregnancies, 75% were achieving in group 2. The twin pregnancy rate was 2.2% and there were no cases of OHSS.

Conclusions: Although without significant difference between groups we found a clear trend to achieve a better pregnancy rate with the 150UI/day protocol without a significant raise in multiple pregnancy rate nor OHSS. The multifollicular development was associated to group 2 seems to be related to the better pregnancy rate achieved by the same group.

Key words: intrauterine insemination, ovarian controlled hyper stimulation mono and multifollicular development, multiple pregnancies, ovarian hyper stimulation syndrome.

RÉSUMÉ

Antécédents: L'insémination intra-utérine est le traitement de première ligne de l'infertilité dans différentes situations.

Objectif: évaluer l'efficacité de deux schémas de l'hyperstimulation ovarienne contrôlée par l'hormone de stimulation folliculaire recombinante (rFSH) (75 vs 150 UI / jour) plus l'insémination intra-utérine, en termes de taux de grossesse, grossesse multiple, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne et les caractéristiques des stimulation ovarienne.

Méthodes: Etude prospective avec répartition séquentielle, longitudinale et analytique. Nous avons inclus 35 patients ayant subi 44 cycles d'hyperstimulation ovarienne contrôlée / insémination intra-utérine. Ont été assignés à deux groupes: groupe 1 hyperstimulation ovarienne contrôlée a commencé avec 75 et 2 150 UI / jour rFSH.

Résultats: Nous avons trouvé de différence statistiquement significative entre les groupes: la dose de jours de stimulation rFSH, le nombre de follicules matures et les valeurs d'estradiol le premier jour de l'antagoniste et l'application de l'hCG. Le taux de grossesse entre les groupes 1 et 2 était de 9,1 vs 27,2%, respectivement. 75% sur les huit grossesses ont été obtenues dans le groupe 2 s'est produite. Le taux de grossesse gémellaire a été de 2,2% et aucun cas de syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

Conclusions: Bien qu'aucune différence significative entre les groupes, il ya une tendance claire pour atteindre le taux de grossesse avec le protocole de 150 UI / jour, aucune augmentation du taux de grossesse multiple et le syndrome d'hyperstimulation ovarienne. Développement multifolliculaire associé avec le groupe 2 semble être associée à des taux de grossesse mieux réalisé.

Mots-clés: insémination intra-utérine, l'hyperstimulation ovarienne contrôlée, mono et le développement multifolliculaire, grossesse multiple, le syndrome d'hyperstimulation ovarienne.

RESUMO

Antecedentes: a inseminação intra-uterina é o tratamento de primeira linha de infertilidade em diferentes situações.

Objetivo: Avaliar a eficácia de dois regimes de hiperestimulação ovariana controlada com hormônio folículo-estimulante recombinante (rFSH) (75 vs 150 UI / dia), além de inseminação intra-uterina, em termos de taxa de gravidez, gravidez múltipla, síndrome de hiperestimulação ovariana e características da estimulação ovariana.

Métodos: Estudo prospectivo com alocação sequencial, longitudinal e analítico. Foram incluídos 35 pacientes que foram submetidos a 44 ciclos de hiperestimulação ovariana controlada-inseminação intra-uterina. Foram divididos em dois grupos: grupo 1 hiperestimulação ovariana controlada começou com 75 e 2 150 UI / rFSH dia.

Resultados: Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos: dose de dias estimulação rFSH, número de folículos maduros e os valores de estradiol no primeiro dia do antagonista ea aplicação de hCG. A taxa de gravidez entre os grupos 1 e 2 foi de 9,1 vs 27,2%, respectivamente. 75% dos oito gestações foram obtidos no grupo 2 ocorreu. A taxa de gravidez de gêmeos foi de 2,2% e nenhum caso de síndrome de hiperestimulação ovárica.

Conclusões: Apesar de não haver diferença significativa entre os grupos, há uma tendência clara para atingir taxa de gravidez com o protocolo de 150 UI / dia, não houve aumento na taxa de gestação múltipla e síndrome de hiperestimulação ovárica. Desenvolvimento multifollicular associado ao grupo 2 parece estar associado com melhores taxas de gravidez alcançado.

Palavras-chave: inseminação intra-uterina, a hiperestimulação ovariana controlada, mono e desenvolvimento multifollicular, gravidez múltipla, a síndrome de hiperestimulação ovárica.

La inseminación intrauterina constituye el tratamiento de primera línea en diversas situaciones de infertilidad.¹ Es una técnica de reproducción asistida de baja complejidad, de bajo costo y menos in-

vasiva en comparación con técnicas de alta complejidad, como la fecundación *in vitro*.^{2,3}

Las tasas de embarazo publicadas para la inseminación intrauterina varían entre series revisadas pero, en general, son de entre 5 y 70% por paciente y entre 10 a 20% por ciclo.²⁻⁶

En México se reportan tasas de embarazo por inseminación intrauterina de hasta 21.7% por paciente y 13% por ciclo.¹

La inseminación intrauterina puede realizarse en un ciclo natural o con la ayuda de una hiperestimulación ovárica controlada; esto último aumenta la cantidad de ovocitos disponibles para la fertilización y coloca al semen capacitado en el interior de la cavidad uterina, con lo que aumenta la probabilidad de interacción y de lograr el embarazo.

Cuando la inseminación intrauterina se combina con uso de gonadotropinas, las tasas de embarazo son significativamente mejores que cuando se compara con la inseminación y la indicación de otros medicamentos,

* Médico adscrito al servicio de Reproducción Asistida.
** Médico residente de segundo año de Biología de la Reproducción Humana.
*** Subdirector de Biología de la Reproducción Humana.
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Barros Delgadillo. Servicio de Reproducción Asistida. Instituto Nacional de Perinatología. Montes Urales 800, México 11000 DF. Correo electrónico: jade57@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como: 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 ovárica controlada con hormona folículo estimulante recombinante en ciclos de inseminación intrauterina. Ginecol Obstet Mex 2012;80(2):61-72.

como el citrato de clomifeno; con una razón de momios de 1.8 (IC 95% 1.2-2.7) a favor de la inseminación intrauterina más hiperestimulación ovárica controlada con gonadotropinas.²

Existen protocolos de hiperestimulación ovárica controlada que buscan el desarrollo monofolicular mediante dosis bajas de FSHr, porque la tendencia en algunos países es a disminuir las probabilidades de embarazos gemelares, síndrome de hiperestimulación ovárica, incidencia del pico de hormona luteinizante y la cantidad de medicamento prescrito para disminuir costos. A pesar estas ventajas, se reportan menores tasas de embarazo con desarrollo monofolicular vs multifolicular (<13 vs 20%), respectivamente.⁷

Existen estudios muy interesantes, como el de Freiesleben y su grupo,⁸ en el que ajustan la dosis de FSHr según el peso y el índice de masa corporal de las pacientes con mejor desarrollo folicular con las dosis individualizadas, sin diferencia significativa entre el grupo de dosis individualizadas y dosis convencionales en cuanto a tasas de embarazo y embarazo múltiple.⁸

Se han investigado esquemas de hiperestimulación ovárica controlada con inicio de dosis bajas de FSH (25, 37.5 ó 50 UI/día) y aumento gradual semanal en pacientes con anovulación y oligoovulación.¹⁰ Existen protocolos con aumento de la dosis semanal tan bajo como 8.3 UI.¹¹ La mayoría de estos autores coincide en que estos esquemas son mejores para conseguir un desarrollo monofolicular, sin las complicaciones de la hiperestimulación ovárica controlada, pero con menores tasas de embarazo.

Con el afán de disminuir las complicaciones y mejorar los resultados se implantaron esquemas de administración en días continuos (75 ó 100 UI/día de FSHr) y alternos (150 ó 225 UI/día de FSHr). Se reporta que la administración diaria es mejor que la alterna, reflejado esto último en tasas de embarazos clínicos de 42 vs 19%, respectivamente, sin diferencia en la tasa de cancelación o embarazos gemelares.^{12,13}

Varios autores reportan que las tasas de embarazo son mejores con protocolos en los que las dosis de FSHr al inicio de la hiperestimulación ovárica controlada son ≥ 75 UI/día, con mínimo incremento de embarazos gemelares y bajo porcentaje de ciclos cancelados por hiperrespuesta,¹⁴ y sin síndrome de hiperestimulación ovárica.¹² Con dosis mayores a 75 UI/día el desarrollo monofolicular se alcanza hasta en 30 a 50% de los ciclos,¹⁵ y 10 a 20% de los ciclos se cancelan por hiperrespuesta.

También existen estudios que reportan que con dosis bajas de FSH (50 a 75 UI/día) disminuye el riesgo de embarazos múltiples y síndrome de hiperestimulación ovárica al conseguir un desarrollo monofolicular, lo que también disminuye la dosis total de FSHr; sin embargo, otros autores reportan mayor riesgo de cancelación por baja respuesta y tasas bajas de embarazo.^{10,16} Por eso la hiperestimulación ovárica controlada de baja dosis ha sido tradicionalmente criticada.

Con protocolos de dosis bajas de FSH (50 UI) se reportan tasas generales de embarazo de 10 a 20% y tasas de embarazo gemelar doble y triple de 10.2 y 0.4%, respectivamente, en comparación con el tratamiento convencional (dosis >75 UI/día) que reportan tasas de embarazos múltiples mayores de 20% y síndrome de hiperestimulación ovárica severo hasta en 4.6%.¹⁶

El esquema de dosis bajas de FSH se basa en el concepto del umbral de FSH de Brown que sugiere que la FSH debe alcanzar un nivel umbral antes que se inicie el desarrollo folicular. Una elevación mínima de la concentración de FSH (10 a 30% arriba del nivel umbral) es suficiente para estimular el desarrollo folicular normal, un aumento adicional puede ocasionar estimulación excesiva.¹¹ El incremento de 50% por arriba del umbral de la FSH induce desarrollo multifolicular, y en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, variación en la concentración de sólo 6.8 a 9.8 UI/L por encima de dicho umbral, puede inducir el crecimiento folicular e, inclusive, multifolicular.^{14,17}

Con dosis 75 UI de FSHr las pacientes con síndrome de ovario poliquístico alcanzan, incluso, 69% de crecimiento monofolicular, tasa de embarazo de 20% por ciclo, y tasas de embarazos gemelares y de alto orden fetal de 5 y 0.7%, respectivamente.¹⁴

Varios autores apoyan las dosis estándar de FSH (100 a 150 UI/día), con las que se alcanzan concentraciones suprafisiológicas de FSH y que provocan el desarrollo inicial de una gran cohorte, estimulando folículos adicionales, incluso los destinados a sufrir atresia; sin embargo, apoyan el uso de estas dosis argumentando que el riesgo de embarazo múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica no es tan elevado si se mantiene un adecuado y estrecho seguimiento folicular por ultrasonido, estradiol sérico y se establecen criterios estrictos de cancelación.¹⁴

En un estudio aleatorizado se compararon dosis de 50, 75 y 100 UI diarias de FSH y se encontró que no hay diferencia entre el porcentaje de desarrollo monofolicular entre las tres dosis (36, 37 y 36%, respectivamente) y que con la dosis de 50 UI hay mayor riesgo de cancelación por baja respuesta. Al comparar los grupos con dosis de 75 y 100 UI/día, no se encontraron diferencias en el grosor endometrial ni en la tasa de desarrollo monofolicular; sin embargo, la dosis de FSH utilizada fue significativamente mayor en el grupo de 100 UI.¹⁵

En nuestro servicio de reproducción asistida utilizamos, en hiperestimulación ovárica controlada, dosis habituales de 75 o 150 UI FSH al día, individualizando cada paciente de acuerdo con su edad y el factor alterado de fertilidad.

De acuerdo con lo que hasta ahora se conoce, no existe unanimidad en cuanto a la mejor dosis de inicio de FSHr en protocolos de hiperestimulación ovárica controlada para inseminación intrauterina con el fin de mejorar las tasas de embarazo, sin aumentar las tasas de complicaciones.

Con la finalidad de obtener experiencia institucional y de beneficiar a las pacientes en términos de costos y disminución de complicaciones, sin sacrificar el número de folículos maduros obtenidos, así como las tasas de embarazos, se propone el estudio que aquí se comunica.

El protocolo de hiperestimulación ovárica controlada con 75 UI/día se relaciona con desarrollo monofolicular y en la bibliografía se reportan mejores tasas de embarazo con el desarrollo de dos o más folículos. Se comparan la efectividad de dos protocolos de hiperestimulación ovárica controlada con dos dosis diferentes de FSHr (75 y 150 UI), y se valora como principal objetivo la tasa de embarazo clínico y secundariamente la diferencia en complicaciones, como el embarazo múltiple y el síndrome de hiperestimulación ovárica, tasas de cancelaciones y las características del ciclo en cada uno de los protocolos empleados.

MATERIAL Y METODO

Estudio prospectivo, con asignación sucesiva, longitudinal y analítico realizado en la Unidad de Reproducción Asistida del Instituto Nacional de Perinatología del 21 de febrero al 30 de junio de 2011.

Los criterios de inclusión de las pacientes fueron: ≤ 38 años de edad susceptibles a la inseminación intrauterina; al menos con una salpinge permeable; factor masculino leve o moderado; paciente en su primer ciclo de inseminación intrauterina o que en el ciclo previo hubiera estado en el protocolo; pacientes que hubieran firmado el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes que no hubieran seguido correctamente la posología del medicamento o que por alguna razón hubieran sido canceladas antes de terminar la hiperestimulación ovárica controlada: hipo o hiperrespuesta, que abandonaran el ciclo de tratamiento o en quienes por alguna circunstancia no se hubiera tomado la muestra de sangre para los perfiles hormonales.

Las pacientes se asignaron de manera sucesiva en uno de los dos grupos de tratamiento:

- Grupo 1: pacientes que inician la hiperestimulación ovárica controlada con 75 UI/día de FSHr.
- Grupo 2: pacientes que inician la hiperestimulación ovárica controlada con 150 UI/día de FSHr.

Definición de variables

Las variables analizadas por grupo de estudio fueron:

- *Edad*: años cumplidos al momento del ingreso al protocolo.
- *Tipo de infertilidad*: primaria o secundaria según si la paciente hubiera tenido o no embarazo previo.
- *Tiempo de infertilidad*: años durante los que la pareja hubiera estado buscando el embarazo.
- *Factor alterado*: causa de infertilidad por la que la paciente no logra el embarazo.
- *Días de estimulación*: días requeridos para lograr los criterios de aplicación de hCG.
- *Dosis total de FSH*: cantidad total de UI que la paciente utilizó en el ciclo de hiperestimulación ovárica controlada.
- *Día de inicio del antagonista*: día del ciclo en el que la paciente inició el antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (antGnRH).
- *Número de folículos totales*: total de folículos que la paciente desarrolló al final de la hiperestimulación ovárica controlada.

- *Número de folículos maduros:* cantidad de folículos ≥ 18 mm al final de la hiperestimulación ovárica controlada.
- *Eco endometrial:* grosor del endometrio medido a un centímetro del fondo de la cavidad, en sentido antero-posterior expresado en milímetros (mm).
- *Tasa de embarazo clínico por ciclo:* calculado como porcentaje; número de pacientes que lograron el embarazo entre el número total de ciclos analizados en el estudio. El embarazo clínico se definió como la presencia de saco gestacional y embrión con latido cardíaco a las seis semanas de la inseminación intrauterina.
- *Tasa de embarazo clínico por paciente:* porcentaje, número de pacientes que lograron el embarazo entre el número total de pacientes que participaron en el estudio.
- *Tasa de cancelación:* porcentaje de pacientes en quienes se canceló el ciclo por grupo de estudio.
- *Tasa de embarazo múltiple:* porcentaje de pacientes en quienes el embarazo se dio con más de un embrión con latido cardíaco por grupo de estudio.
- *Tasa de síndrome de hiperestimulación ovárica:* porcentaje de pacientes en quienes se desarrolló la entidad por grupo de estudio.

La asignación al azar se realizó de la siguiente manera: a la primera paciente que llegó con criterios se le asignó el inicio de 150 UI/día y a la siguiente 75 UI/día y así sucesivamente. Si una paciente fue cancelada antes de terminar la hiperestimulación ovárica controlada, la siguiente paciente se asignaba al mismo grupo de estudio que la cancelada.

Las pacientes se citaron entre el primer y el tercer día del ciclo menstrual para realizarles un ultrasonido transvaginal basal para valorar si eran aptas para iniciar con la hiperestimulación ovárica controlada y ser asignadas a un grupo de estudio. En caso de encontrar en el ultrasonido basal quistes ováricos ≥ 12 mm, miomas submucosos, quistes endometriósicos ≥ 30 mm, o hidrosalpinx, las pacientes se cancelaban. El seguimiento folicular se realizó con ultrasonido Logiq 5 Expert con transductor endovaginal multifrecuencia de 6.0, 8.0 y 10.0 MHz.

El protocolo de hiperestimulación ovárica controlada se inició de acuerdo con el grupo asignado con FSHr (Folitropina alfa, Gonal F, Serono) 75 o 150 UI/día en aplicación subcutánea. Se tomaron estudios de laboratorio basales para determinar FSH, LH y estradiol séricos.

Las pacientes se citaron en el día 6 u 8 del ciclo, dependiendo del criterio del médico que realizó el ultrasonido basal (con base en el número de folículos antrales y en la edad) y, posteriormente, se citaron cada 24 o 48 h dependiendo del desarrollo de los folículos.

La dosis de FSHr se aumentó o disminuyó en 37.5 o 75 UI/día de acuerdo con los siguientes criterios: si el día 6 u 8 del ciclo se encontraban más de seis folículos totales y tres o más tenían ≥ 12 mm, se disminuyó la dosis. El aumento de dosis se indicó cuando en el día ocho del ciclo había ausencia de folículos mayores de 10 mm. Cuando se encontraron 1 o más folículos ≥ 14 mm, se inició la aplicación de antGnRH (Cetrotide, lab. Serono) 0.25 mg/día SC y se tomó una muestra para determinación de LH, estradiol y progesterona séricos.

Cuando se visualizaron al menos dos y siempre menos de 6 folículos ≥ 18 mm, se administró hormona gonadotropina coriónica recombinante (hCGr) (Ovidrel, lab. Serono) en dosis única de 250 mcg SC y se tomó una nueva muestra para determinación de LH, estradiol y progesterona séricos. Cuando la paciente sólo alcanzó a desarrollar un folículo ≥ 18 mm, también se indicó la administración de hCGr y se realizó la inseminación intrauterina.

La inseminación intrauterina se realizó entre las 34 y 36 horas posteriores a la aplicación de hCG. Se efectuó la inseminación con semen capacitado recolectado por masturbación (con abstinencia sexual de 2 a 5 días) en un recipiente de plástico estéril y se colocó a baño María a 37°C. Se realizó una espermatobioscopia precapacitación. La capacitación se efectuó con la técnica de dos gradientes de concentración Isolate upper-lower (Irving Scientific) en gradientes de 40 y 90%, respectivamente. La muestra seminal se mezcló volumen a volumen con fluido tubárico humano (HTF) enriquecido con suero sintético sustituto (SSS) al 10%; se centrifugó durante cinco minutos a 1,500 rpm, se eliminó el sobrenadante y se resuspendió el botón del centrifugado con 2 mL de HTF más SSS 10%. Los gradientes de Isolate se colocaron en tubos de 15 mL (FIAcon, Becton Dickinson, NJ), en la parte cónica: 1) 1 mL del gradiente menor o lower (40%) y 1 mL de gradiente mayor o upper (90%) sin mezclar los gradientes; y 2) la

muestra previamente resuspendida se colocó encima de los dos gradientes de 2 mL de HTF más SSS 10%, y se centrifugó durante 12 minutos a 1,600 rpm. Se eliminó el sobrenadante y se ajustó a 0.5 mL, se mezcló y se realizó la espermatobioscopia postcapitación.

La inseminación se realizó con la paciente en posición de litotomía, con espejo vaginal y limpieza del cuello uterino con gasas secas y estériles. Se conectó una jeringa de insulina de 1.0 mL al catéter con guía de inseminación (Laboratorios C.C.D.). Se introdujo el catéter bajo control ultrasonográfico, se depositó la muestra a 1 cm del fondo uterino, realizándose en 30 segundos y enseguida se extrajo el catéter lentamente. Se retiró el espejo y la paciente permaneció en reposo 15 minutos.

El soporte de la fase lútea se indicó con progesterona natural micronizada (Geslutin de Asofarma), 200 mg cada 12 horas por vía vaginal.

A las dos semanas de la inseminación intrauterina se recomendó realizar fracción beta de hCG (β -hCG) y de ser positiva, se realizó ultrasonido transvaginal a las seis semanas de la inseminación intrauterina. Se diagnosticó embarazo clínico cuando se encontró un saco gestacional con embrión y latido cardíaco.

Análisis estadístico

Para determinar las diferencias estadísticas entre los grupos de hiperestimulación ovárica controlada con FSHr 75 UI/día y 150 UI/día se realizaron pruebas de t de Student para las variables numéricas con una distribución normal, para las variables que no pasaron la prueba de varianza y de normalidad se aplicó la prueba de Mann-Whitney.

Para las variables categóricas se utilizó la prueba de la χ^2 o prueba exacta de Fisher. Se utilizó el programa Sigma Stat versión 3.5. En todos los casos se consideró significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Del 1 de marzo al 30 de junio de 2011 se asignaron al azar 45 pacientes a iniciar 58 ciclos, de los que 35 pacientes que realizaron 44 ciclos, llegaron hasta la inseminación intrauterina y se analizaron en el estudio (22 ciclos en cada grupo de estudio). Veintiséis pacientes (74.2%) realizaron un ciclo, 6 (17.1%) dos ciclos y 3 (8.5%) tres ciclos.

En la Figura 1 se muestra la disposición de los ciclos incluidos en el estudio, incluso los que fueron cancelados

en cada grupo. Las razones de cancelación fueron: baja respuesta e hiperrespuesta a la hiperestimulación ovárica controlada. La tasa de cancelación fue de 27.2 y de 31.8 en los grupos 1 y 2, respectivamente, sin alcanzar diferencia significativa.

En cuanto a las variables de edad, tipo y tiempo de infertilidad no se encontró diferencia significativa entre los grupos (Cuadro I).

Cuadro 1. Características clínicas de las pacientes en estudio

Variables	Grupo 1	Grupo 2	P
Edad en años	32.8 \pm 3.7 (24-37)	33.1 \pm 3.0 (28-37)	0.75 *
Tiempo de infertilidad	5.4 \pm 3.2 (2-14)	6.1 \pm 2.4 (2-11)	0.40 *

*Prueba t de Student sin diferencias estadísticas significativas. Valores expresados en medias (promedios) \pm DE. Los valores entre paréntesis representan los intervalos.

Las pacientes del grupo 1 y 2 tuvieron infertilidad primaria en 72.7% y en 86.3%, respectivamente; sin diferencia significativa entre ellos ($p = 0.26$).

Los principales factores de infertilidad alterados fueron: factor endocrino ovárico 59.9%, de causa no determinada 27.3%, tubo-peritoneal 11.3% y uterino 2.3%. Entre los grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.71$) (Cuadro 2).

Cuadro 2. Factores causantes de infertilidad por grupo

Factor	Grupo 1 75 UI/día FSHr (%)	Grupo 2 150 UI/día FSHr (%)
Causa no determinada	6 (27.2)	6 (27.2)
Endocrino ovárico	14 (63.6)	12 (54.5)
Tuboperitoneal	2 (9.1)	3 (13.6)
Uterino	0	1 (4.5)
Total	22(100)	22 (100)

$\chi^2 p = 0.71$

En todos los ciclos se utilizó FSHr para la hiperestimulación ovárica controlada. No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto al día de inicio del antGnRH, día en que se realizó la inseminación, número

de folículos totales desarrollados y grosor endometrial (Cuadro 3).

Se encontró diferencia significativa entre los dos grupos en las tres siguientes variables: (Cuadro 3)

Dosis total de FSHr, que fue de 714.2 ± 163.0 y 1090.5 ± 210.6 para grupo 1 y 2, respectivamente ($p = 0.001$). (Figura 1)

Los días de estimulación fueron: 12 ± 2.16 vs 10.77 ± 1.19 para grupos 1 vs 2, respectivamente ($p = 0.03$). (Figura 2)

Número de folículos maduros en el grupo 1 y 2: 1.27 ± 0.4 y 1.95 ± 0.8 folículos ($p = 0.005$). (Figura 3)

En el grupo 1 en 72.7% de los ciclos hubo desarrollo monofolicular y en 27.2% desarrollo de dos folículos maduros. Ningún ciclo desarrolló más de dos folículos maduros. En el grupo 2 se alcanzó desarrollo monofolicular en 36.3% de los ciclos, y el desarrollo de 2 y 3 folículos en 31.8%, respectivamente. En ningún ciclo de los grupos se desarrollaron más de tres folículos maduros. (Figura 3)

No hubo diferencia significativa entre las concentraciones de hormona luteinizante (LH) ni de progesterona, en el día de inicio del antagonista ni en el momento de la aplicación de hCG entre los dos grupos. Las concentraciones de estradiol aumentaron progresivamente durante el ciclo de hiperestimulación ovárica controlada. En los ciclos del grupo 2 se observaron mayores concentraciones en el día de inicio del antagonista y en el día de la aplicación de hCG, alcanzando valores de 167 ± 153.6 vs 312 ± 243.4 pg/mL y 559.5 ± 383.3 vs 324 ± 215.5 pg/mL para el grupo 1 vs 2, respectivamente, con significación estadística ($p = 0.016$ y 0.015) (Cuadro 4 y Figura 4)

n = 58

Grupo 1

6

22

Grupo 2

7

22

Cancelados

Completos

Figura 1. Disposición de pacientes en el estudio

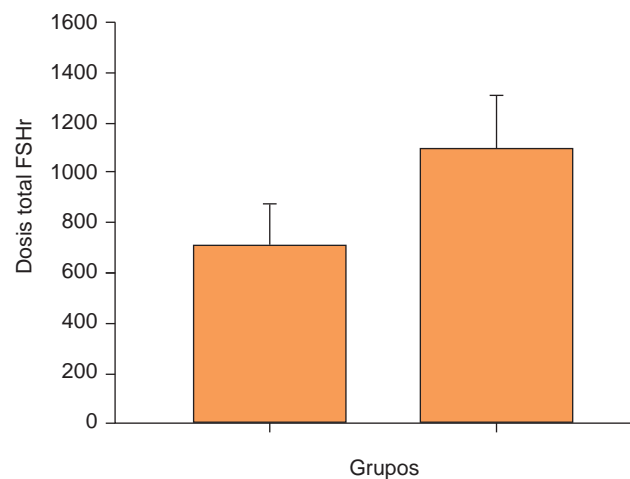


Figura 2. Dosis total de FSH por grupos

Se encontró pico de LH (concentración de LH >10 UI/mL) con valor de 10.8 UI/mL el día de inicio de antagonista en un ciclo del grupo 2, disminuyendo a 2.9 UI/mL para el día de la aplicación de hCG; con progesterona de 0.3

Cuadro 3. Resultados de la hiperestimulación ovárica en los grupos de estudio

	Grupo 1	Grupo 2	p
Dosis total de FSHr (UI)	714.2 ± 163 (450-1125)	1090.5 ± 210.6 (675-1500)	0.001 *
Días de estimulación	12.0 ± 2.1 (9-18)	10.7 ± 1.1 (8-12)	0.03†
Día de inicio de antagonista	9.0 ± 2.0 (5-14)	8.0 ± 1.4 (6-11)	0.08†
Día de inseminación	13.8 ± 2.1 (11-19)	12.7 ± 1.3 (10-15)	0.54†
Número de folículos maduros	1.2 ± 0.4 (1-2)	1.9 ± 0.8 (1-3)	0.005†
Número de folículos totales	11.4 ± 5.4 (3-25)	10.0 ± 5.4 (2-24)	0.38†
Grosor endometrial	9.5 ± 2.0 (6-14)	10.2 ± 2.1 (7-14)	0.28 *

* Prueba t Student

† Prueba de Mann-Whitney

Valores expresados en medias \pm DE.

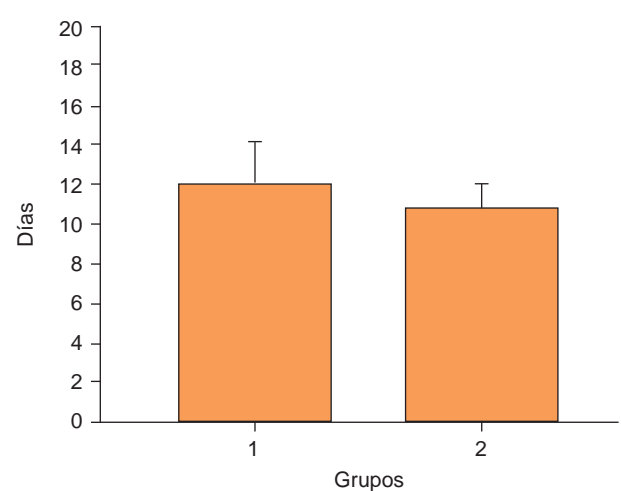


Figura 3. Dias de estimulacion con FSHR

ng/mL sin luteinización prematura (progesterona sérica >1 ng/mL).

No se encontró ningún pico de LH ni luteinización prematura en ningún ciclo el día de aplicación de hCG.

En cuanto a la tasa de embarazo en la población general, ésta fue de 22.8 y 18.8% por paciente y por ciclo, respectivamente. (Cuadros 5 y 6)

Del total de embarazos logrados, 75% se consiguió en el grupo 2 (Cuadro 7). Por grupo de estudio, la tasa de embarazo por ciclo y por paciente fue de 9.1 (2 de 22) y 27.2% (6 de 22) y de 11.7 (2 de 17) y de 33.3% (6 de 18) en el grupo 1 y 2, respectivamente y con $p=0.24$ y $p=1.0$ para tasas por ciclo y por paciente respectivamente, sin alcanzar significación estadística. (Cuadros 5 y 6)

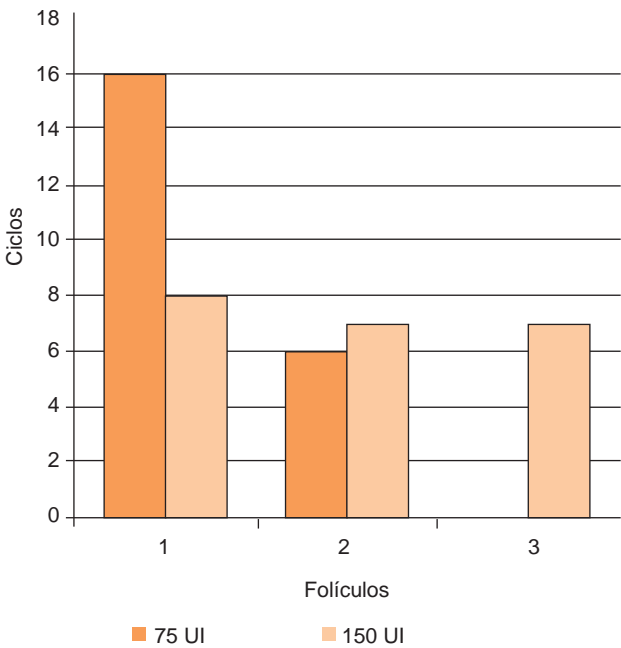


Figura 4. Número de folículos maduros por grupo

De los ocho embarazos que se lograron, cuatro (16.6%) se obtuvieron después del desarrollo monofolicular el día de la aplicación de la hCG, tres embarazos (23.1%) se obtuvieron después del desarrollo de dos folículos maduros y un embarazo con tres folículos. La tasa de embarazo con el desarrollo monofolicular fue de 16.6% y con ≥ 2 folículos de 20%. Los embarazos logrados con el desarrollo de dos y tres folículos maduros fueron en el grupo 2 únicamente (Cuadro 6). La mayor tasa de embarazo por número de folículos maduros se logró en el grupo de dos folículos (42.8%) y fue en el grupo 2. (Cuadro 6)

Cuadro 4. Concentraciones hormonales basales, el día del inicio del antGnRH y el día de la aplicación de hCG

	Grupo 1	Grupo 2	P
FSH sérica basal (UI)	6.8 ± 1.5 (3.1-9.5)	6.4 ± 4.2 (3.4-24.8)	0.37
LH sérica basal (UI)	3.2 ± 0.4 (1.5-8.9)	3.0 ± 1.8 (1.7-8.2)	0.62
Estradiol sérico basal (UI)	36.6 ± 11.7 (24.8-69.7)	38.6 ± 14.4 (3.4-78.3)	0.34
LH inicio antGnRH (UI)	1.98 ± 1.4 (0.35-5.5)	1.94 ± 2.1 (0.59-10.8)	0.24
Estradiol inicio antGnRH (UI)	167 ± 153.6 (88.9-651)	312 ± 243.4 (66.4-1153)	0.01
Progesterona inicio antGnRH (UI)	0.19 ± 0.04 (0.17-0.34)	0.19 ± 0.41 (0.17-1.79)	0.92
LH aplicació hCG (UI)	0.94 ± 1.3 (0.36-6.2)	0.86 ± 1.7 (0.32-8.3)	0.22
Estradiol aplicación hCG (UI)	324 ± 215.5 (30.2-1034)	559.5 ± 383.3 (3.9-1544)	0.01
Progesterona aplicación hCG (UI)	0.19 ± 0.06 (0.15-0.36)	0.19 ± 0.24 (0.16-1.2)	0.52

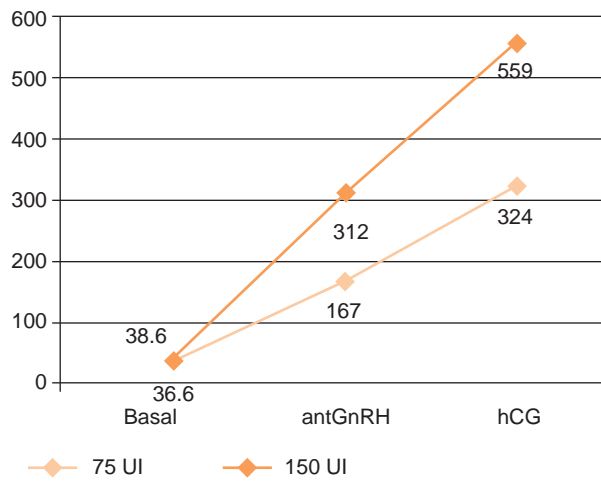
Prueba Mann-Whitney.

Valores expresados en medias (promedios) ± DE. Los valores entre paréntesis representan los intervalos.

Cuadro 5. Porcentaje de embarazo por grupos de estudio por ciclo

	Sin embarazo (%)	Con embarazo (%)	P*
Grupo 1	20 (90.9)	2 (9.1)	0.24
Grupo 2	16 (72.7)	6 (27.2)	
Total	81.8	18.2	

* Prueba exacta de Fisher

**Figura 5.** Concentraciones de estradiol

Hubo un caso de embarazo ectópico (tasa de 2.2 y 2.8%, respectivamente por ciclo y por paciente).

Sólo se registró un embarazo gemelar (1 de 44 ciclos y 1 de 35 pacientes) con tasa de embarazo gemelar de 2.2 y

Cuadro 6. Porcentaje de embarazos por grupos de estudio por paciente

Grupo	Sin embarazo (%)	Con embarazo (%)	P*
Grupo 1	15	2	1.00
Grupo 2	12	6	
Total	77.1	22.8	

Prueba exacta de Fisher

Cuadro 7. Embarazos por grupos y folículos maduros desarrollados.

Grupos	1 folículo		2 folículos		3 folículos	
	Ciclos	Embarazos	Ciclos	Embarazos	Ciclos	Embarazos
1	16	2(12.5%)	6	0	0	0
2	8	2 (25%)	7	3 (42.8%)	7	1 (14.3%)
Total	24	4 (16.6%)	13	3 (23.1%)	7	1 (14.3%)

* $\chi^2 p = 0.13$

2.8% por ciclo y por paciente, respectivamente; fue doble y ocurrió en el grupo 1. No hubo embarazos de alto orden fetal ni síndrome de hiperestimulación ovárica.

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue: comparar dos esquemas de hiperestimulación ovárica controlada más inseminación intrauterina con el propósito de lograr determinar el esquema más efectivo en cuanto a tasa de embarazo y disminución de complicaciones (embarazo gemelar y síndrome de hiperestimulación ovárica). También nos interesó comprobar si el uso de 150 vs 75 UI/día se justifica en términos de lograr mejor desarrollo de folículos maduros y la relación entre este desarrollo y la tasa de embarazo.

Está reportado que las tasas de embarazo son mejores en pacientes ≤ 30 años.¹⁸ En nuestro estudio la edad promedio del grupo 1 y 2 fue de 32.8 y 33.1 años, respectivamente, superando los 30 años; pero sin diferencia entre grupos.

La causa de la infertilidad también se relaciona con el éxito de la inseminación intrauterina. Diversos autores demuestran que las mejores tasas de embarazo en ciclos de inseminación intrauterina se obtienen en parejas con factor masculino levemente alterado y con infertilidad de causa no determinada.^{18,19}

En nuestro estudio se encontró que el factor más frecuentemente alterado es el endocrino ovárico y en segundo lugar la infertilidad de causa no determinada.

Encontramos diferencia significativa entre grupos en cuanto a la cantidad total de FSHr utilizada y los días de estimulación con la misma, fue mayor y menor, respectivamente, en el grupo 2 ($p = 0.001$ y 0.033). Otros autores han encontrado resultados similares.^{7, 20-22}

Existe una tendencia a lograr criterios para realizar la inseminación intrauterina en un tiempo ligeramente mayor en el grupo de 75 UI al día. También hubo una tendencia

a lograr mayor grosor endometrial en el grupo 2, aparentemente relacionado con las dosis usadas.

Nosotros utilizamos el antGnRH con base en los resultados de un estudio previo en nuestra Unidad de Reproducción Asistida.² Se encontró una tendencia al inicio del antGnRH más tempranamente en el grupo 2.

Varios autores describen que en ciclos donde se logra el desarrollo multifolicular, se incrementa la tasa de embarazo en comparación con ciclos con desarrollo monofolicular.^{5, 20-23}

Otros autores han encontrado que el éxito de la hiperestimulación ovárica controlada con el uso de FSHr se debe a que, en comparación con el citrato de clomifeno y los ciclos naturales, estimula el desarrollo de múltiples folículos;⁴ sin embargo, el uso de estos medicamentos implica el riesgo de complicaciones. Existe controversia en cuál dosis de FSHr es más conveniente para desarrollar suficientes folículos con tasas de embarazo óptimas, bajar el porcentaje de ciclos cancelados sin elevación de costos y sin complicaciones. Así mismo, varios autores basados en la fisiología del desarrollo folicular han demostrado que las dosis de 75 UI al día de FSHr favorecen el desarrollo monofolicular en comparación con dosis ≥ 150 UI al día, pero que esta dosis se asocia con menor tasa de embarazo y mayor número de ciclos cancelados por falta de respuesta.^{5,7}

Encontramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto al número de folículos maduros el día de la aplicación de la hCG, a favor del grupo 2 ($p = 0.005$). El 72.7% de los ciclos en el grupo 1 tuvo desarrollo monofolicular mientras que sólo lo hicieron 36.3% de los ciclos del grupo 2. Se apreció una relación directa entre la dosis de inicio de la estimulación y la incidencia de desarrollo monofolicular; otros autores han publicado resultados similares.²⁴

Nuestros resultados no mostraron una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a tasa de embarazo; pero sí se aprecia una tendencia a lograr mayor tasa de embarazo por paciente con dosis de 150 UI/día (grupo 2) en comparación con la dosis de 75 UI/día (grupo 1) (33.6 vs 27.2%, $p = 1.0$).

De acuerdo con lo reportado en la bibliografía,²⁴ las dosis mayores de 75 UI al día se asocian con desarrollo multifolicular y, a su vez, este tipo de desarrollo se asocia con mejores tasas de embarazo. Las tasas de embarazo por desarrollo folicular y grupo de estudio fueron las siguientes:

en el grupo 1, las tasas de embarazo con el desarrollo de uno, dos y tres folículos *versus* el grupo 2 fueron 12.5, 0 y 0% vs 25, 42.8 y 14.4%, respectivamente. Al tratar de encontrar significación entre las tasas de acuerdo con el número de folículos desarrollados entre los grupos se encontró una p de 0.43, 0.13 y <0.05 para uno, dos y tres folículos, respectivamente.

A pesar de que la mitad de los ocho embarazos logrados se obtuvo con el desarrollo monofolicular, al analizar la tasa de embarazo por ciclo y por folículo, ésta fue con este desarrollo de 12.5 vs 25% para el grupo 1 vs 2, respectivamente. La mitad de los embarazos se logró con el desarrollo más o menos mayor de dos folículos, lográndose todos ellos con el esquema del grupo 2. El 75% de los embarazos se logró en el grupo 2.

Creemos que el uso de un antagonista de GnRH en los ciclos de inseminación intrauterina permite mayor libertad en el manejo de la hiperestimulación ovárica controlada porque facilita el desarrollo multifolicular, sin el temor de la ocurrencia de un pico prematuro de LH o de una luteinización prematura; a pesar de que el antagonista se utilizó en ambos grupos creemos que la ventaja de su uso pudiera relacionarse con la mejor tasa de embarazo lograda en nuestro estudio en el grupo con 150 UI/día.

En un metanálisis realizado por van Rumtse y sus colaboradores²⁴ se analizaron 24 estudios que comprenden 11,599 ciclos de inseminación intrauterina; los autores encontraron una diferencia estadísticamente significativa en las tasas de embarazo al examinar el desarrollo monofolicular y el desarrollo de dos o más folículos, independiente del esquema utilizado, con una razón de momios de 1.6 (IC 99% 1.3-1.9) y de 2.0 (IC 99% 1.6-2.5), respectivamente. Los resultados anteriores se traducen en incremento de las tasas de embarazo de hasta 5 y 8%, con el desarrollo de dos y tres folículos, respectivamente, en comparación con el desarrollo monofolicular.²⁴

En nuestro estudio no hubo desarrollo de más de tres folículos maduros en ninguno de los grupos de estudio de acuerdo con lo publicado por otros autores.⁵

Si bien parece quedar claro que el desarrollo multifolicular se asocia con mejores tasas de embarazo, también se ha relacionado con incremento en la tasa de embarazo múltiple. Hay autores que señalan un aumento significativo en la tasa de embarazo múltiple al comparar el desarrollo de tres o más folículos vs el desarrollo monofolicular (OR 2.8 IC 99% 1.2-6.4) lo que representa que las pacientes con el

desarrollo de tres o más folículos maduros tienen 2.8 veces mayor probabilidad de embarazo múltiple en comparación con el desarrollo monofolicular.^{3,16, 22} En nuestro estudio sólo se logró crecimiento de dos y tres folículos maduros en 13 y 7 ciclos, respectivamente. La tasa de embarazo múltiple fue de 2.2% y el embarazo gemelar sucedió en una paciente del grupo 1 que desarrolló un folículo maduro según nuestros criterios (≥ 18 mm.). Esta paciente logró, además, el desarrollo de un folículo de 16 mm.

La tasa de embarazo múltiple lograda en nuestro estudio se encuentra por debajo de lo que reporta comúnmente la bibliografía y fluctúa entre 9 y 13%. Era de esperarse que el embarazo múltiple se registrara en el grupo 2 por la dosis mayor de FSHr utilizada en estas pacientes y por el mayor número de folículos maduros desarrollados.

En este estudio no hubo caso alguno de síndrome de hiperestimulación ovárica; otros autores reportan tasas entre 0.6 y 14% en casos de desarrollo multifolicular.¹⁵

Por último, quisiéramos resaltar que si bien con el desarrollo monofolicular se logró la mitad de los embarazos, de acuerdo con los resultados se pudiera inferir que, derivado del desarrollo de dos o más folículos, se logró aumentar la tasa de embarazo.

CONCLUSIONES

De acuerdo con nuestros resultados, comprobamos la relación de la dosis utilizada en el esquema de hiperestimulación ovárica controlada con el número de folículos maduros desarrollados; a la vez que se conformó la relación entre este número y la tasa de embarazo. Aunque no encontramos diferencia estadísticamente significativa en cuanto a tasa de embarazo entre nuestros grupos, sí se puede observar una tendencia al aumento de ésta con el protocolo de 150 UI al día y con el desarrollo de dos o más folículos, sin elevar la tasa de complicaciones.

Hasta la fecha, de acuerdo con lo reportado en la bibliografía y con nuestros hallazgos, podemos recomendar el uso de 150 UI al día para la hiperestimulación ovárica controlada en ciclos de inseminación intrauterina; sin embargo, debido al tamaño de la muestra de este estudio, se requiere de estudios con muestras más amplias para establecer recomendaciones definitivas. El plan es seguir recolectando ciclos para ampliar la muestra de nuestros grupos de estudio y, en el futuro, publicar resultados más concluyentes.

REFERENCIAS

1. Barros D JC, Rojas R JC, Molina MAC, Villalobos AS, y col. Factores pronóstico de embarazo en Inseminación Intrauterina. *Ginec Obstet Mex* 2008;74:611-625.
2. Barros DJC, Trejo CH, Ormsby CE, Gaviño GF. Diferencia de respuesta a los antagonistas de GnRH en ciclos de hiperestimulación ovárica más inseminación intrauterina. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78:15-28.
3. Ghesquiere SL, Castelain EG, Spiessens C, Mauleman CL, et al. Relationship between follicle number and (multiple) live birth rate after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Am J Obstet Gynecol* 2007;589:e1-589.e5.
4. Cantineua AEP, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (antiestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue. Art. No CD005356 DOI.
5. Gomez-Palomares JL, Acevedo MB, Chavez M, Manzanares MA, et al. Multifollicular recruitment in combination with gonadotropin-releasing hormone antagonist increased pregnancy rates in intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2008;89:620-624.
6. Sánchez I, Amorós D, Lucco F, González S, y col. Inseminación Artificial. En: Bellver J, Domingo J editores. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana*. Madrid: McGraw-Hill, 2008;23-40.
7. Romero I, García-Benites JL, Aragón M, Cohen I, y col. Desarrollo mono-bifolicular en la inducción de la ovulación en condiciones asistenciales habituales con folitropina alfa dosificada en masa. Estudio multicéntrico, observacional, prospectivo. *Rev Iberoamericana de Fertilidad* 2007;24:5-9.
8. Freiesleben NC, Lossl K, Bogstad J, Bredkjaer HE, et al. Individual versus standard dose of rFSH in a mild stimulation protocol for intrauterine insemination: a randomized study. *Hum Reprod* 2009;24: 2523-2530.
9. Leader A. Improved monofollicular ovulation in anovulatory or oligo-ovulatory women after a low-dose step-up protocol with weekly increments of 25 international units of follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 2006;85:1766-1773.
10. Hughes E, Collins JA, Gunby J. A randomized controlled trial of three low-dose gonadotrophin protocols for unexplained infertility. *Hum Reprod* 1998;13:1527-1531.
11. Orvieto R. Chronic ultra-low dose follicle-stimulating hormone regimen for patients with polycystic ovarian syndrome: one click, one follicle, and one pregnancy. *Fertil Steril* 2009;91:1533-1535.
12. Kabli N, Sylvestre C, Tulandi T, Bickett W. Comparison of daily and alternate recombinant follicle-stimulating hormone stimulation protocols for intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2009;91:1141-1144.
13. Scholtes M, Schnittert B, van Hoogstraten D, Verhoeven C, et al. A comparison of 3 day 7 and daily follicle-stimulating hormone injections on stimulation days 1-6 in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation. *Fertil Steril* 2004;81,996-1001.
14. Palmer R. Strategies to reduce multiple pregnancies due to ovulation stimulation. *Fertil Steril* 2009;91:1-17.

15. Streda R. Mono-follicular development- the objective of ovulation induction with follitropin beta combined with intrauterine insemination. *Ceska Gynekol* 2008;73:93-97.
16. Ragni G, Calari I, Nicolos AE, Arnoldi M, et al. Preventing high-order pregnancies during controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination: 3 years experience using low-dose recombinant follicle-stimulating hormone and gonadotropin-releasing hormone antagonists. *Fertil Steril* 2006;85:619-624.
17. Aboulghar M, Mansour RT, Serour GI, Amin YM, et al. Recombinant follicle-stimulating hormone in the treatment of patients with history of severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1998;69:72S-75S.
18. Merviel P, Heraud M, Grenier N, Lourdel E, et al. Prospective factor for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertil Steril* 2010;93:79-88.
19. The ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine Insemination. *Hum Reprod Update* 2009;15: 265-277.
20. Iberico G, Vioque J, Ariza N, Loano J, et al Analysis of factors influencing pregnancy rates in homologous intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004;81:1308-1313.
21. Rohi M, Rasmussen P, Erb K, Broch S, et al. Homologous enterauterine insemination. An evaluation of pronostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:74-81.
22. Goverde AJ, Lambalk CB, McDonnell J, Schats R, et al. Further considerations on natural or mild hyper stimulation cycles for intrauterine insemination treatment: effects on pregnancy and multiple pregnancy rates. *Hum Reprod* 2005;20:3141-3146.
23. Steures P, van der Steeg, J Mol BW, Ejikemans M, et al. CECERM (Collaborative Effort in Clinical Evaluation in Reproductive Medicine) Prediction of an on going pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004;82:45-51.
24. Van Rumste MME, Crs LM, van der Veen F, van Wely, et al. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a metanalysis. *Hum Reprod Update* 2008;14:563-570.