

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Obstetricia y Ginecología



**FACTORES PREDICTORES DE EMBARAZO EN  
INSEMINACIÓN INTRAUTERINA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

Jorge Arturo Valverde Martínez

Bajo la dirección de los Doctores:

José Manuel Bajo Arenas  
Vicente Martínez Vizcaíno

**Madrid, 2002**

**ISBN: 84-669-2112-5**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO**

**DE**

**OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

**“FACTORES PREDICTORES DE EMBARAZO  
EN INSEMINACIÓN INTRAUTERINA”**

**Jorge Arturo Valverde Martínez**

**Madrid, 2002**

**TESIS DOCTORAL**

**“FACTORES PREDICTORES DE EMBARAZO  
EN INSEMINACIÓN INTRAUTERINA”**

**Jorge Arturo Valverde Martínez**

**Abril, 2002**

**DIRECTORES:**

**Profesor Don José Manuel Bajo Arenas**

**Profesor Don Vicente Martínez Vizcaíno**

A Encarni

A mis padres, Arturo y Conchi

A mis hermanos, Raul y Mario

# **AGRADECIMIENTOS**

- Al Profesor José Manuel Bajo Arenas, por aceptar la dirección de esta tesis, facilitarme la recogida de datos, enriquecerla con sus valiosos conocimientos y experiencia, y por animarme en los momentos de mayor desesperación.
  
- Al Profesor Vicente Martínez Vizcaíno, por su inestimable orientación y ayuda en el manejo metodológico y estadístico, por su incansable asesoramiento, por la cantidad de horas que ha dedicado a esta tesis, por su constante estímulo y paciencia, así como por toda la ilusión que en ella ha depositado a lo largo de su desarrollo.
  
- Al Profesor José Antonio Vidart Aragón, por aceptar la tutoría de esta tesis, así como por su dedicación e interés mostrados durante los cursos de doctorado.
  
- A todos los integrantes de la clínica GINEFIV en Madrid, que me han prestado tan amable y desinteresadamente toda su colaboración, durante los años que ha durado este estudio.
  
- A Consuelo Valencia, bibliotecaria del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca, por su resolutiva y afectuosa aportación de bibliografía.

# ÍNDICE

---

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.	IMPORTANCIA DE LOS PROBLEMAS DE ESTERILIDAD.....	2
2.	LA REPRODUCCIÓN: PRINCIPIOS EMBRIOLÓGICOS, ANATÓMICOS Y ENDOCRINOLÓGICOS.....	5
3.	ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN.....	23
4.	MARCO TEÓRICO ACTUAL DE LA MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN.....	27
<b>II.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>31</b>
<b>III.</b>	<b>OBJETIVO.....</b>	<b>34</b>
<b>IV.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>36</b>
1.	DISEÑO.....	37
2.	SUJETOS.....	37
3.	INTERVENCIONES.....	41
3.1.	Desarrollo folicular.....	41
3.2.	Ovulación.....	42
3.3.	Preparación de la muestra de semen.....	43
3.4.	Inseminación.....	45
3.5.	Apoyo en fase lútea.....	45
3.6.	Diagnóstico de embarazo.....	46
4.	VARIABLES.....	47
4.1.	Variables predictoras.....	47
4.2.	Variables resultado.....	51
5.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	52

---

<b>V.</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>54</b>
1.	DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	55
1.1.	Sujetos.....	55
1.2.	Ciclos.....	57
2.	RESULTADOS DE LAS INTERVENCIONES.....	59
3.	VALORES DE LAS VARIABLES INTERMEDIAS.....	61
4.	VALORES DE LAS VARIABLES RESULTADO.....	65
5.	INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO INDUCTOR DE LA OVULACIÓN.....	67
6.	RELACIÓN ENTRE VARIABLES PREDICTORAS Y VARIABLES RESULTADO.....	71
6.1.	Embarazo.....	71
6.2.	Embarazo a término.....	77
6.3.	Número de embriones.....	84
6.4.	Número de recién nacidos.....	90
7.	REGRESIÓN LOGÍSTICA.....	98
<b>VI.</b>	<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>101</b>
1.	DISCUSIÓN DEL MATERIAL Y MÉTODOS.....	102
1.1.	Diseño.....	102
1.2.	Sujetos.....	102
1.3.	Intervenciones.....	103
1.4.	Variables predictoras.....	104
1.5.	Variables resultado.....	112
1.6.	Análisis estadístico.....	113
2.	DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	114
2.1.	Muestra.....	114
2.2.	Variables predictoras.....	116
<b>VII.</b>	<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>124</b>
<b>VIII.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>126</b>

# **I. INTRODUCCIÓN**

## **1. IMPORTANCIA DE LOS PROBLEMAS DE ESTERILIDAD.**

Cada día tienen lugar alrededor de 100 millones de coitos en todo el mundo, los cuales generan 910.000 embarazos; el 50% de estos embarazos no son planeados y tan sólo el 25% son deseados. Alrededor de 150.000 embarazos no deseados acaban en abortos inducidos cada día <sup>(1)</sup>. Sin embargo entre 50-80 millones de individuos en edad reproductiva no consiguen la descendencia deseada a través de sus relaciones sexuales <sup>(2)</sup>. Aunque el número de parejas que consultan por esterilidad es muy inferior a esta cifra (se calcula que entre el 25 y el 50% de las parejas estériles no lo hacen nunca), sigue siendo un motivo de consulta importante. Es más, el número de consultas en los países desarrollados motivadas por estos desórdenes se ha incrementado notablemente en las últimas décadas. Un claro ejemplo es lo sucedido en Estados Unidos, donde las consultas ascendieron desde 600.000 en 1968 a cerca de 1 millón a principios de los 70; diez años después esta cifra se duplicó, y en 1995, 9,3 millones de mujeres (el 15% de las mujeres en edad fértil) realizaron alguna consulta por esterilidad <sup>(3)</sup>.

No todas las parejas que consultan tienen un problema grave de fertilidad, sino que muchas de ellas las podríamos considerar subfértiles, es decir, con una probabilidad de embarazo disminuida, pero que podrían concebir sin tratamiento <sup>(4)</sup>. Los estudios epidemiológicos muestran unas cifras variables de parejas estériles en los países desarrollados, pero que oscilan entre el 8 y el 32% de las parejas en edad reproductiva <sup>(3, 5-10)</sup>. Esta variabilidad tan grande en la prevalencia de la esterilidad se debe en parte a

la ya mencionada ausencia de consulta por parte de muchas parejas, pero también a otras circunstancias; las diferentes culturas y costumbres de las poblaciones estudiadas pueden arrojar cifras de esterilidad distintas unas de otras; igual ocurre con la edad de la población estudiada.

En este sentido, existe un estudio clásico realizado por Christopher Tietze en la década de los 50, encaminado a conocer el impacto de la edad sobre la fertilidad: analizó las tasas de fertilidad de los hutteritas, una secta que nació en Suiza en 1500 y que se trasladaron a Dakota en la década de 1870; de las 4 colonias iniciales con 443 hutteritas pasaron a 93 colonias y 8.542 hutteritas en 1950. Esta secta condena cualquier método anticonceptivo y no ponen límite a la cantidad de hijos. Tietze calculó una tasa global de esterilidad de tan sólo el 2,4%, pero el porcentaje de mujeres estériles era diferente según los grupos de edad: 11% a los 35 años, 33% a los 40 años y 87% a los 45 años. Esta población es el paradigma de lo alta que puede ser la tasa de fertilidad en una población sana, estable y que no usa anticonceptivos <sup>(11)</sup>.

Pero quizás el motivo más importante de la variabilidad en las tasas de esterilidad publicadas se deba a la falta de uniformidad a la hora de definir a una pareja como estéril. Un estudio publicado por el propio Tietze en 1950 puso de manifiesto que el 90% de las gestaciones deseadas se conseguían habitualmente en el transcurso del primer año de relaciones sexuales sin protección anticonceptiva <sup>(12)</sup>; en este hecho se basa la Sociedad Americana de Medicina de la Reproducción para poder definir una pareja como estéril, es decir, aquella pareja que no consigue un embarazo tras un año de coitos frecuentes sin protección anticonceptiva.

Por otra parte, el profesor Botella manifiesta que hasta el 60% de las gestaciones se producen durante el primer año y que ese 90% se consigue después de dos años de coitos sin protección <sup>(13)</sup>; sobre la base de estos hallazgos la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), define a una pareja como estéril cuando tras dos años de coitos regulares, con finalidad procreadora y sin protección anticonceptiva, no ha conseguido un embarazo. Mientras que para la Organización Mundial de la Salud (OMS) también es preciso que transcurran dos años sin descendencia, independientemente de otros factores influyentes en la fertilidad, como pueda ser la edad de la mujer <sup>(14)</sup>, la tendencia actual es la de acortar a un año el tiempo de espera a la hora de definir una pareja como estéril.

En cualquier caso, se calcula que la tasa de concepción en una pareja joven, libre de enfermedad y que mantengan coitos sin protección anticonceptiva de forma frecuente es de aproximadamente el 45 % por cada ciclo menstrual que se intenta. No obstante, la tasa de embarazos a término se reduce al 25 % por ciclo, ya que el resto acaba en abortos, tanto clínicos (10-14 %) como subclínicos <sup>(15)</sup>.

## **2. LA REPRODUCCIÓN: PRINCIPIOS EMBRIOLÓGICOS, ANATÓMICOS Y ENDOCRINOLÓGICOS.**

El término reproducción etimológicamente significa “transmisión de vida”. La reproducción humana es básicamente el resultado de la interacción de dos células: una procedente de las gónadas femeninas, el ovocito o gameto femenino, y otra procedente de las gónadas masculinas, el espermatozoide o gameto masculino. Estas dos células destinadas a la reproducción surgen como consecuencia de dos procesos totalmente distintos e independientes que son el desarrollo folicular y la espermatogénesis.

La interacción natural entre los dos gametos se lleva a cabo en un contexto anatómico muy concreto y hasta hace pocos años imprescindible, el aparato genital femenino. Tanto el desarrollo de los gametos como su interacción precisan de un ambiente hormonal específico. Por este motivo conviene recordar brevemente todos estos aspectos que intervienen de forma ineludible en la reproducción humana:

- El desarrollo folicular.
- La espermatogénesis.
- El aparato genital femenino.
- La endocrinología de la reproducción.

- **El desarrollo folicular.**

Pitágoras (570 – 497 a. de C.) fue el primero en oponerse a la idea de la aviogénesis (creación original), afirmando que “todos los seres se desarrollan a partir de semillas”. Un poco más tarde Erasístrato (304 – 250 a. de C.) fundó una escuela de pensamiento que, entre otras cosas, defendía que el embrión se originaba en el huevo a través de un proceso de neoformación <sup>(16-18)</sup>.

En 1633 William Harvey, famoso por su descubrimiento de la circulación sanguínea, no se equivocaba mucho al afirmar que “omne vivum ex ovo”, el huevo es el origen de toda la vida <sup>(16-18)</sup>. Pero el mayor avance en este aspecto lo realizó en 1672 un médico danés llamado Regnier de Graaf, cuando publicó su gran trabajo sobre el aparato reproductor femenino: *De Mulierum Organism Generation Inservientibus Tractatus Novus*. En su obra, de Graaf describía la transformación del folículo en cuerpo lúteo <sup>(19)</sup>; desde entonces numerosos autores a lo largo de la historia han investigado sobre el desarrollo folicular <sup>(20-29)</sup>. Aunque fue Marcelo Malpighi el primero que usó el término “cuerpo lúteo”, pocos años después <sup>(30)</sup>.

En 1827, Carl Erns von Baer descubrió el ovocito en el interior del folículo y que existía una relación entre el ovario y la menstruación. Poco más tarde, en el Berlín de 1855, Rudolf Virchow expuso su teoría de que “omnis cellula e cellula”, todas las células se originan de una célula <sup>(16-18)</sup>.

Durante el siglo pasado también se estudió ampliamente el desarrollo folicular <sup>(20-22)</sup>; un autor que, en este aspecto, destacó en la década

de los 80 y principios de los 90 con sus múltiples aportaciones sobre el crecimiento folicular fue Gougeon <sup>(23-26)</sup>.

Pero ¿qué conocemos actualmente sobre el desarrollo folicular?. De sobra es sabido que el sexo del embrión es determinado genéticamente en el momento de la fecundación. No obstante, las primeras evidencias que se obtienen de desarrollo sexual aparecen hacia el final de la tercera semana de desarrollo embrionario en la pared del saco vitelino, cerca de la alantoides y entre las células endodérmicas de la propia pared del saco; son las células germinativas primordiales. Estas células emigran por movimientos ameboides desde el saco vitelino hacia las glándulas sexuales primitivas, siguiendo el mesenterio dorsal del intestino posterior. Alcanzan su destino hacia el final de la cuarta o el comienzo de la quinta semana; en la sexta semana ya invaden los pliegues genitales. Las células germinativas primordiales son fundamentales para el desarrollo de las gónadas debido a su función inductora sobre la formación de éstas; si no llegan a los pliegues genitales las gónadas no se desarrollan <sup>(31-34)</sup>.

Cuando las células germinativas primordiales llegan a las gónadas de un embrión genéticamente femenino se diferencian en ovogonios, los cuales sufren varias divisiones mitóticas. Hacia el final del tercer mes de desarrollo forman acúmulos rodeados por una capa de células epiteliales planas, en la porción cortical del ovario. Cada grupo de ovogonios deriva probablemente de una única célula germinativa primordial y las células epiteliales planas se originan en el epitelio superficial del ovario. La mayoría de los ovogonios se encuentran en mitosis pero algunos de ellos se han diferenciado ya en ovocitos primarios que destacan entre los ovogonios por

su mayor tamaño y porque inmediatamente después de formarse duplican su ADN y entran en la profase de la primera división meiótica <sup>(35-37)</sup>. A partir de este momento el número de ovogonios aumenta rápidamente y hacia el quinto mes de desarrollo embrionario el número total de células germinativas en el ovario es de unos 7 millones. Es entonces cuando comienza la degeneración de muchos ovogonios y ovocitos primarios hasta llegar a la atresia. En el séptimo mes de desarrollo se han atresiado la mayor parte de los ovogonios y los ovocitos primarios que sobreviven se encuentran en la primera división meiótica y rodeados individualmente por una capa de células epiteliales planas. Este conjunto, ovocito primario y células epiteliales que le rodean, constituyen el **folículo primordial**.

En el momento del nacimiento quedan entre 700.000 y 2 millones de ovocitos primarios. Los ovocitos primarios que han completado la profase de la primera división meiótica entran en periodo de dictioteno, o etapa de reposo, que se caracteriza por una disposición especial de la cromatina en forma de red de encaje <sup>(35-37)</sup>. Permanecerán así hasta llegar a la pubertad debido a una sustancia inhibidora de la maduración del ovocito que secretan las células foliculares <sup>(38)</sup>. No obstante, durante la niñez la mayor parte de los ovocitos degenera y se atresian, quedando sólo 40.000 al comienzo de la pubertad <sup>(33)</sup>.

Cuando comienza la pubertad algunos folículos primordiales comienzan a madurar en cada ciclo. En primer lugar el ovocito primario aumenta todavía más su tamaño y las células epiteliales que lo rodean, o células foliculares, pasan de su morfología plana a cúbica; además, tanto el ovocito como las células foliculares depositan, en el espacio que hay entre

ambos, un material compuesto por mucopolisacáridos que van separando al ovocito de las células epiteliales. Cuando esta transformación ha tenido lugar el folículo recibe el nombre de **folículo primario** <sup>(39, 40)</sup>. Este compuesto rico en mucopolisacáridos va incrementando poco a poco su grosor y formará la zona pelúcida. Se han descubierto microscópicas prolongaciones digitiformes de las células foliculares que, atravesando la zona pelúcida, se entrecruzan con las microvellosidades de la membrana plasmática del ovocito y que podrían tener un papel importante en el intercambio de sustancias <sup>(41)</sup>.

Pero las células foliculares no se detienen ahí, sino que comienzan a proliferar y pasan de formar un simple cinturón de células cúbicas a una gruesa capa celular, siempre envolviendo al ovocito y apoyadas sobre la zona pelúcida. La influencia de las gonadotrofinas de origen hipofisario crea espacios ocupados por líquido entre las células foliculares que van confluyendo hasta formar un único espacio, que recibe el nombre de antro folicular, y que paulatinamente va incrementando su volumen. Las células foliculares inmediatamente adyacentes al ovocito no sufren grandes cambios y constituirán el cúmulo prolífero o cumulus oophorus.

El tejido conectivo del ovario que rodea a cada folículo también sufre una transformación durante el desarrollo folicular. Se diferencian dos capas celulares: una interna o teca interna, muy vascularizada y activa desde el punto de vista hormonal, comportándose como una verdadera glándula productora de estrógeno <sup>(42)</sup>; y otra externa o teca externa, más fibrosa y que se fusiona con el estroma ovárico. Es entonces cuando el folículo ha alcanzado su madurez, pasándose a llamar **folículo terciario** o **folículo de de**

**Graaf.** Sus dimensiones de entre 6 y 12 mm lo hacen ya visible mediante la ecografía con sonda vaginal.

En cuanto el folículo ha madurado el ovocito primario, que había permanecido inactivo en el periodo de dictioteno, reanuda la primera división meiótica al final de la cual se obtienen dos células. Cada una de estas células contiene 23 cromosomas de estructura doble pero con desigual reparto en citoplasma; una de ellas recibe prácticamente todo el citoplasma y constituirá el ovocito secundario y la otra casi no recibe citoplasma y formará el primer corpúsculo polar, quedándose marginado entre la zona pelúcida y la membrana celular del ovocito secundario. Terminada la primera división meiótica, y sin que el núcleo haya vuelto al periodo de reposo, el ovocito secundario entra en la segunda división meiótica y, justo cuando se forma el huso, el ovocito es expulsado del ovario <sup>(43)</sup>. Ha tenido lugar la ovulación.

El ovocito secundario culminará la segunda división meiótica o de maduración sólo si es fecundado. Si esto no ocurre en un plazo de aproximadamente 24 a 48 horas, degenerará.

- **La espermatogénesis.**

Cuando en 1677 un tapicero de la localidad holandesa de Delft, llamado Antony van Leeuwenhoek, descubrió los espermatozoides de los mamíferos usando para ello un instrumento inventado en 1609 por Galileo Galilei, el microscopio, y una gota de semen de cordero, se pasó a especular que la fertilización era el resultado de la interacción de los espermatozoides y el folículo de de Graaf. Pocos meses después, John Hamm observaba los

primeros espermatozoides humanos en un paciente afecto de gonococia. Ya sabemos que en 1827 Carl Erns von Baer descubrió el ovocito en el interior del folículo, pero no fue hasta 1875 cuando Wilhem August Oscar Herwig, en Alemania, demostró la unión del espermatozoide y el óvulo en el erizo de mar <sup>(16-18)</sup>.

Hemos visto que la diferenciación de las células germinativas primordiales en la mujer comienza en el tercer mes del desarrollo embrionario, sin embargo, en el varón se inicia mucho más tarde, en la pubertad.

En el recién nacido pueden identificarse, en los cordones sexuales de los testículos, unas células de gran tamaño rodeadas de células de sostén, las cuales probablemente derivan del epitelio superficial de la glándula sexual, al igual que lo hacían las células foliculares, y que se convertirán en células sustentaculares o de Sertoli. Poco antes de la pubertad, los cordones sexuales se canalizan y pasan a denominarse conductillos o túbulos seminíferos, mientras que las células germinativas primordiales dan origen a los espermatogonios, los cuales se diferenciarán en espermatocitos primarios <sup>(44)</sup>. Tras duplicar su ADN estas células comienzan con la profase de su primera división meiótica de maduración, la cual dura aproximadamente 16 días, para convertirse posterior y rápidamente en espermatocitos secundarios. Los espermatocitos secundarios empiezan inmediatamente su segunda división de maduración o meiótica, que da por resultado espermatídes, con 23 cromosomas cada una. Estas espermatídes se transformaran en espermatozoides mediante la formación del acrosoma, la condensación del núcleo, y la formación de cuello, pieza intermedia y cola, tras haber

eliminado la mayor parte del citoplasma. Ya hace mucho tiempo que se calculó que el tiempo medio necesario para que el espermatogonio se convierta en espermatozoide maduro es de 61 días <sup>(45)</sup>.

Los espermatozoides maduros llegan a la luz de los túbulos seminíferos, desde donde son empujados hacia el epidídimo por los elementos contráctiles que existen en la pared de aquellos. Es en el epidídimo donde los espermatozoides alcanzan su movilidad completa. El transporte ulterior de los espermatozoides se produce fundamentalmente mediante la contracción de células musculares lisas dispuestas en círculos. Una serie de ondas contráctiles periódicas transportan los espermatozoides hacia los segmentos siguientes del conducto, desde donde son impulsados a chorro hacia el conducto deferente y finalmente al exterior durante la eyaculación <sup>(45)</sup>.

- **El aparato genital femenino.**

Los escritos hallados en papiros egipcios del año 2500 a. de C. parecen indicar que tenían algunos conocimientos sobre la anatomía femenina pues diferenciaban entre vagina y útero. En la antigua Grecia, Anaxágoras (500 – 428 a. de C.) intuía la existencia de glándulas sexuales pares, pues afirmaba que los niños se originaban en la glándula sexual derecha y las niñas en la glándula sexual izquierda <sup>(16-18)</sup>. Aristóteles (384 – 322 a. de C.) fue uno de los primeros en hacer referencia al papel de las gónadas en la reproducción <sup>(46)</sup>.

Ya durante la era Cristiana, Sorano de Efeso (98 – 138) fue quién realizó la primera descripción anatómica de los ovarios y el útero basándose en disecciones de cadáveres; este griego, que nació en la actual Turquía, estudió en Alejandría y realizó su práctica en Roma, fue para muchos el ginecólogo más importante de la antigüedad <sup>(46)</sup>. Galeno de Pérgamo (130 – 200), con una trayectoria geográfica idéntica a la de Sorano, se dedicó también a la enseñanza y fue autor de alrededor de 400 tratados, conservando en sus trabajos las descripciones anatómicas y de la reproducción realizadas por Aristóteles <sup>(47)</sup>.

Después de Galeno hubo que esperar más de 1.000 años para poder hablar de avances, no sólo en los conocimientos anatómicos, sino en la ciencia en general, debido al oscurantismo medieval que asoló a toda la civilización occidental. Cualquiera que se atreviera a cuestionar los tratados de Galeno podía pagarlo con su propia vida. No fue hasta mucho más tarde cuando comenzó a florecer de nuevo el estudio de la anatomía de la mano de Leonardo da Vinci (1452 – 1519), que plasmó sobre el papel con asombrosa precisión para su época la anatomía del útero y los ovarios. Comienza en esta época un interés creciente por la anatomía humana que obtiene sus mayores avances en la Universidad de Padua, gracias a las enormes contribuciones del joven Andreas Vesalio (1514 – 1564). Fue Vesalio quien descubrió que todos los tratados de Galeno se habían realizado en base a la disección de animales; en 1543, basándose en disecciones humanas, publicó su famoso libro *De Humani Corporis Fabrica*, una innovación tan impresionante para su época que, aunque por aquel entonces ya no puso en peligro su vida, si le supuso abandonar la Universidad para venir a nuestro país como médico de

la corte. Fue el primero en describir la cavidad endometrial, los folículos ováricos y probablemente el cuerpo lúteo. Su puesto en la Universidad de Padua lo ocupó su alumno Gabriele Falopio (1534 – 1562), famoso por su descripción de las trompas, a las que en su tratado *Observationes Anatomicae* llamó las “trompetas del útero”. A este lo sucedió de igual manera en el puesto Girolamo Fabrici d’Acuapendente (1533 – 1619), que con sus investigaciones sobre el órgano que contenía los huevos en las aves, al que llamó “ovario”, realizó importantes contribuciones en el campo de la embriología. Fue por esta época cuando los ovarios fueron reconocidos como estructura anatómica, aunque su función exacta se desconocía <sup>(16-18)</sup>. En 1672, de Graaf describía en su famoso tratado al ovario como el órgano productor de óvulos <sup>(19)</sup>.

En 1759 Caspar Wolff describió en su tesis doctoral los conductos mesonéfricos, de donde derivan parte de los genitales internos <sup>(48)</sup>, y en 1830 Johannes Müller, un prodigioso fisiólogo alemán, describió los conductos paramesonéfricos, de donde derivan el resto de componentes de los genitales internos <sup>(16-18)</sup>.

Etimológicamente el término genital significa “concerniente a la generación o reproducción”; el cometido fundamental de las estructuras que forman el aparato genital femenino es la reproducción. A medida que se avanza en la evolución de los seres vivos el fenómeno reproductor se hace más complejo. Fruto de esta complejidad surgen una serie de órganos cuyo fin último es atender las necesidades reproductivas de la especie, y que constituyen el aparato genital. La morfología del aparato genital femenino es variable en función de un gran número de factores de sobra conocidos: ciclo

vital, ciclo sexual, ciclo gestacional, etc. Pero básicamente podríamos decir que el aparato genital femenino está constituido por dos gónadas y una serie de conductos que la relacionan con el exterior.

La gónada o glándula genital femenina se denomina ovario y se trata de un órgano par situado en el interior de la pelvis. Actúa como “nido” o reservorio de las células germinales que, como ya hemos visto, durante el estado embrionario emigraron desde la pared del saco vitelino y que constituirán los futuros gamentos femeninos. Pero también cumple una no menos importante y necesaria función endocrina, relacionada con la maduración de las propias células germinales, mediante la producción de hormonas sexuales que ejercerán su función sobre todo el organismo, especialmente sobre los conductos genitales.

Los conductos genitales que comunican el ovario con el exterior son: el oviducto o trompa de Falopio, órgano par en forma de conducto tubular que se ensancha a modo de embudo en su porción más proximal al ovario y que desemboca en el siguiente conducto, el útero o matriz, órgano hueco impar constituido fundamentalmente por músculo y tapizado por una mucosa especial denominada endometrio; el útero se relaciona con el exterior a través de la vagina, también órgano impar y que constituye una cavidad virtual, que desemboca en la vulva u orificio externo del tracto genital femenino <sup>(49)</sup>.

- **Endocrinología de la reproducción.**

El propio Harvey, que había estudiado en la Universidad de Padua, publicó en 1651 el primer libro escrito en lengua anglosajona que versaba sobre la anatomía y fisiología de la reproducción. No obstante Harvey no tenía claro algunos de los conceptos más importantes de la reproducción, ya que, al igual que Aristóteles, mantenía la creencia de que el “huevo humano” procedía de la interacción del semen y la sangre menstrual. Curiosamente, este concepto fue corregido por un obispo danés llamado Niels Stensen tan sólo 16 años después <sup>(16-18)</sup>.

La descripción exacta del proceso de fertilización la realizó John Newport en 1853; a partir de él comenzó a cobrar importancia la investigación orientada a la fisiología y la endocrinología, también apoyada por el clásico experimento que Arnold Adolf Berthold llevó a cabo en Göttingen cinco años antes, en 1848, mediante el que consiguió que le creciese de nuevo la cresta atrofiada a gallos capones tras un trasplante de testículos; no sólo demostró que el sistema humoral intervenía en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, sino que también significó el inicio de la endocrinología experimental moderna <sup>(16-18)</sup>.

Durante el siglo pasado, a finales de los 80 y principios de los 90, destacó Hillier con sus avances en la función endocrinológica ovárica <sup>(27-29)</sup>.

El ciclo femenino, la función ovárica y, por ende, la fertilidad están regulados por la compleja interacción funcional del SNC, el hipotálamo, la hipófisis anterior, el ovario y el útero. La actividad periódica del sistema hipotálamo-hipófisis-ovario se traduce en el ciclo menstrual <sup>(49)</sup>.

La liberación de la hormona estimulante del folículo (FSH), la hormona luteinizante (LH) y la prolactina (PRL), que en el hombre es relativamente constante, se produce de forma cíclica en la mujer. Esta forma de secreción hormonal genera un ciclo de periodicidad mensual en el que básicamente se distinguen dos fases: la fase folicular y la fase lútea, separadas por el fenómeno de la ovulación. Este ciclo comienza a activarse al inicio de la pubertad; al principio sólo durante las fases del sueño y posteriormente durante las 24 horas del día. Todo comienza con la liberación pulsátil por parte del hipotálamo del decapeptido conocido como hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

Durante la etapa reproductiva la liberación pulsátil de GnRH se hace a un ritmo de 90 minutos en la fase folicular temprana y de 60 minutos en la fase folicular media y tardía. La frecuencia de estos pulsos disminuye en la fase lútea, al tiempo que su amplitud aumenta. Este efecto a su vez está controlado por los esteroides sexuales producidos en los ovarios, que actúan sobre el hipotálamo por medio de opiáceos endógenos y catecolaminas.

El efecto que la GnRH provoca sobre la hipófisis anterior es la producción y liberación de FSH y LH, con acciones específicas sobre el desarrollo folicular. Al final de cada ciclo se puede detectar ya una elevación de los niveles de FSH, no sólo en su forma inmunoactiva (hormona detectable inmunológicamente), sino también en su forma bioactiva; este ascenso tiene como objetivo estimular el desarrollo folicular <sup>(50)</sup>, de tal manera que bajo el control de la FSH hipofisaria al final de cada fase luteínica, en los días 1° a 4° del nuevo ciclo, se reclutan varios folículos primordiales que experimentarán un desarrollo posterior desde folículo

primario a secundario y luego terciario. En el momento de la elevación de la FSH el folículo tiene un diámetro de alrededor de 5 mm.

También existen una serie de reguladores intraováricos que son las hormonas peptídicas, los factores de crecimiento (insuline-like growth factor-1) e inhibidores (inhibina, OMI), los activadores del plasminógeno y los eicosanoides que se secretan gracias a una acción dosis-dependiente de esta FSH secretada al comienzo de la primera fase del ciclo <sup>(51-55)</sup>. La compleja interacción de estos mediadores, sin embargo, sólo ha sido aclarada experimentalmente en parte. En esta fase sólo existen receptores para la FSH en la capa granulosa de los folículos, no existiendo todavía receptores para la LH <sup>(56, 57)</sup>. El número de receptores de FSH de los folículos en crecimiento es importante para la selección del folículo dominante. También lo es la acción de otros factores intraováricos, como los factores de crecimiento, las concentraciones locales de estrógenos, andrógenos y progesterona. Sólo el folículo dominante es seleccionado para la ovulación y el resto de los folículos se atresian. La selección del folículo dominante se alcanza en los días 5° a 7° de un ciclo ovulatorio normal, en este momento el folículo destinado a la ovulación mide ya 10 mm.

La FSH incrementa la producción de estrógenos mediante la activación de la aromatasa en las células de la granulosa, las cuales sintetizan estradiol a partir de la testosterona y estrona a partir de la androstendiona. Parece ser que el estradiol a su vez induce la síntesis de sus propios receptores en las células de la granulosa y estimula la actividad mitótica del epitelio de la granulosa, pero los conocimientos que apoyan este efecto local de los estrógenos proceden de estudios llevados a cabo en modelos animales,

fundamentalmente ratas <sup>(58-60)</sup>, mientras que esto no ocurre así en primates <sup>(61, 62)</sup>, ni en mujeres con déficit enzimático congénito tipo 17- $\alpha$ -hidroxilasa ó 17-20-desmolasa <sup>(63-65)</sup>. Por tanto, parece ser que es la FSH la que induce un rápido crecimiento folicular gracias a la proliferación y diferenciación funcional de la capa granulosa, tal y como lo demuestran estudios in vitro de células de la granulosa humana en medios de cultivo; tanto el crecimiento como la maduración folicular son dosis-dependiente de FSH <sup>(66)</sup>.

Existe una producción aumentada de estradiol que se mantiene en el folículo dominante incluso cuando descienden los niveles de FSH. El efecto sinérgico del estradiol y la FSH induce la síntesis de LH y receptores de PRL en las células de la granulosa. El número de receptores de PRL desciende de nuevo durante el desarrollo hasta folículo terciario, mientras que la densidad de receptores de LH aumenta de forma continua. La ulterior activación de las enzimas para la síntesis de andrógenos en las células de la teca depende de la LH. Los C-19 esteroides se difunden a las células de la granulosa, donde son aromatizados a estradiol. Los niveles crecientes de estrógenos a través del torrente sanguíneo alcanzan sus órganos diana específicos. Sólo el folículo dominante sigue creciendo a pesar del descenso de los niveles de FSH, mientras que los otros folículos de la cohorte se atresian.

El folículo terciario dominante es el responsable de casi toda la producción de estradiol en la fase folicular tardía (días 12° a 14° del ciclo). Regula la secreción pulsátil de LH a través de los mecanismos de retroalimentación hipotálamo-hipofisaria e inicia las etapas finales de maduración y ovulación. La LH induce un aumento de la actividad adenil-

ciclasa, lo que conduce a un incremento de AMPc para la continuación de la división mitótica del ovocito y a un incremento de progesterona y prostaglandinas, así como a la activación de enzimas proteolíticas, colagenasas e hidrolasas que permiten la expulsión del ovocito. Así mismo, la LH controla la transformación y el desarrollo del folículo como glándula endocrina de gran actividad: el cuerpo lúteo. La biosíntesis de estradiol y progesterona depende de la concentración de LH. Como la inducción de los receptores de LH depende de la FSH, sólo se dispondrá de suficientes receptores de LH si se han producido suficientes FSH y estrógenos en la fase folicular precedente.

Otro factor crucial en la biosíntesis de hormonas durante la fase luteínica es la disponibilidad de colesterol como precursor. La vascularización que se desarrolla permite una captación suficiente de colesterol LDL de la sangre por las células de la granulosa que, como todas las células productoras de hormonas esteroideas, están bien provistas de receptores de LDL específicos, así como de los sistemas enzimáticos necesarios para la biosíntesis de esteroides.

La progesterona induce la transformación del endometrio proliferativo en endometrio secretor, y lo prepara para la implantación del blastocisto. Si no ocurre la fecundación, el cuerpo lúteo se reduce en dos semanas, los niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona disminuyen y el cuerpo lúteo sufre una organización del tejido conjuntivo hacia cuerpo albicans.

La estimulación por la LH hipofisaria es necesaria para el desarrollo y mantenimiento de la función del cuerpo lúteo. En una gestación

normal la gonadotropina coriónica humana (hCG), que se origina en el trofoblasto, estimula la función luteínica y convierte el cuerpo lúteo del ciclo menstrual en un cuerpo lúteo de la gestación, permitiendo de este modo una producción de progesterona cada vez mayor, necesaria para el desarrollo y la función deciduales. En ausencia de esta señal embrionaria, el nuevo cuerpo lúteo se atrofia y deja de producir progesterona.

Por último, conozcamos un poco más las principales hormonas implicadas en el ciclo femenino <sup>(67-69)</sup>:

- **GnRH:** se trata de un decapeptido, sintetizado en el hipotálamo en una región que se extiende desde el área preóptica, a través de la supraquiasmática, hasta la eminencia media y el núcleo arcuado, aunque también se encuentra en otros núcleos encefálicos extrahipotalámicos. Su secreción pulsátil está influenciada por el sistema  $\alpha$ -adrenérgico que la estimula y por el sistema opioide que la inhibe.
- **FSH:** pertenece al grupo de las hormonas glucoprotéicas. Consta de dos subunidades: la subunidad alfa es idéntica en todo el grupo y contiene 89 aminoácidos, mientras que la subunidad beta varía y contiene la actividad biológica específica con 115 aminoácidos. Contiene un 15% de hidratos de carbono y un 5% de ácido siálico. Su PM es de 32.000 dalton y existen un total de 9 isohormonas. Es sintetizada por las células cromófilas basófilas (PAS +) de la hipófisis anterior, concretamente por las células delta, con un diámetro granular de 200 nm.

- **LH:** posee las mismas características que la FSH con la salvedad de que contiene un 18% de hidratos de carbono y un 1% de ácido siálico, su PM es de 30.000 dalton y existen 7 isohormonas. Algunos autores la denominan hormona estimulante de las células intersticiales (ICSH).
- **PRL:** pertenece al grupo de las proteohormonas. La componen 198 aminoácidos y 3 puentes disulfuro. Su PM es de 22.500 dalton y existen 3 isohormonas. Es sintetizada por las células cromófilas acidófilas (PAS -) de la hipófisis anterior, conocidas como células épsilon, de aproximadamente 600 nm de tamaño granular.

### **3. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN.**

La Medicina de la Reproducción se ocupa de la fertilidad y la esterilidad humanas.

Desde la antigüedad al hombre siempre la ha fascinado el milagro del desarrollo de la vida. La dificultad o imposibilidad de obtener descendencia ha sido muy a menudo atribuida a castigo o deseo divino, sin embargo, ya desde el siglo XIX numerosos científicos se han preocupado por investigar no sólo las posibles causas de la esterilidad, sino también por aportar las soluciones necesarias para vencer esas causas y conseguir que una pareja pueda obtener su descendencia deseada. Una de las aportaciones más importantes la realizó Schenk, en 1878, en la Universidad de Viena consiguiendo la fertilización in vitro de un ovocito de conejo y cobayo <sup>(70)</sup>.

Ya en el siglo XX, concretamente en 1909, Hard consiguió el primer embarazo humano con semen de donante <sup>(71)</sup>. En 1940 Fevold publica su trabajo sobre la regulación gonadotrófica del desarrollo folicular <sup>(72)</sup> y un año más tarde, Greep y sus colaboradores publican los efectos conseguidos con FSH y LH, obtenidas de la hipófisis de ovejas y terneras y administradas a ratas hipofisectomizadas <sup>(73)</sup>; con estos experimentos consiguen demostrar que estas dos hormonas son necesarias para el desarrollo folicular, la regulación del ciclo y la producción de estrógenos. En base a estos hallazgos, en 1959 Falck esgrime la teoría de que cada gonadotrofina proviene de un tipo de célula distinto y, experimentando con ovarios de ratas, establece que la LH estimula la producción de andrógenos en la teca, los cuales son

aromatizados a estrógenos en la granulosa bajo el influjo de la FSH; este ambiente estrogénico sería fundamental para la proliferación de la granulosa y el desarrollo del folículo y el ovocito <sup>(74)</sup>. Un año más tarde Jensen y Jacobson identificaron el receptor estrogénico <sup>(75)</sup>.

A partir de aquí fueron numerosas las aportaciones de distintos científicos en el campo de la terapéutica en la esterilidad. Un descubrimiento importante fue el clomifeno, derivado estructuralmente del trifenil-etileno; es considerado uno de los primeros moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM), y se emplea desde entonces para inducir la ovulación en forma de citrato de clomifeno (CC), por sus efectos antiestrogénicos hipotálamo-hipofisarios que producen un incremento en la liberación de gonadotropinas en la fase folicular del ciclo <sup>(76)</sup>, e incluso ante la presencia de embarazo, como ha sido publicado hace poco <sup>(77)</sup>. En 1967 Cox propone por primera vez el uso de hormonas gonadotrópicas en forma de gonadotropina humana menopáusica (hMG), asociándola al CC <sup>(78)</sup>. Pero la mayoría de las investigaciones se desarrollaron fundamentalmente en el terreno de las gonadotropinas sobretudo a la búsqueda de la dosis y relación FSH/LH óptimas que se deberían utilizar. Curiosamente, en 1978, el mismo año en que Steptoe y Edwards publican, en la revista Lancet, el nacimiento de Louise Brown (el primero de un embrión humano tras FIV), otro Brown, esta vez el Dr. J.B. Brown expone su teoría del “umbral”, según la cual el ovario necesita unos requerimientos mínimos de FSH para comenzar el desarrollo folicular, y por debajo de los cuales este desarrollo no se produce <sup>(79)</sup>. En 1984, basándose en esta teoría del “umbral”, Seibel y su equipo deciden buscar una normalización de los niveles de FSH durante la fase

folicular en mujeres portadoras de micropoliquistosis ovárica, encontrando un protocolo con una tasa muy baja de hiperestimulaciones ováricas y embarazos múltiples; este protocolo consistía en la administración crónica de FSH a baja dosis comenzando con 40 UI por día y sin administrar hCG<sup>(80)</sup>; posteriormente, tanto Polson y sus colaboradores como Shoham y su equipo, demostraron que la utilización de protocolos de administración de gonadotropinas a baja dosis permite encontrar la dosis umbral de FSH con la que obtener el desarrollo de un único folículo dominante<sup>(81, 82)</sup>, es así como surge el concepto de pauta lenta a baja dosis en la estimulación ovárica.

Durante ese mismo año, Kerin y sus colaboradores publican en la prestigiosa revista *Lancet* una nueva técnica de lavado y selección de espermatozoides en varones con semen de baja calidad para mejorar la tasa de embarazos en la inseminación intrauterina (IIU)<sup>(83)</sup>. Dos años más tarde, en 1986, Kruger y su equipo establecen los primeros criterios morfológicos que debe reunir el espermatozoide para ser considerado normal<sup>(84)</sup>.

Otro avance fundamental para la utilización de las gonadotropinas como terapéutica contra la esterilidad se produjo en 1989, con el descubrimiento del papel paracrino y autocrino positivo que el estradiol ejerce sobre las células de la granulosa, de tal manera que la monitorización de los niveles de estradiol plasmático se convirtió en un elemento básico en muchos programas de inducción de la ovulación (IO), e incluso en programas de fecundación in vitro (FIV)<sup>(85)</sup>.

Hasta no hace mucho tiempo sólo podíamos obtener estas hormonas gonadotróficas mediante la destilación de orina de mujeres postmenopáusicas (hMG) que contiene en proporciones similares FSH y LH.

Ultimamente se había conseguido perfeccionar tanto esta destilación que se han obtenido preparados de FSH con tan sólo un 1% de LH, pasándose a denominar FSH ultrapurificada (FSHhp). Desde principios de los 90 contamos en nuestro arsenal terapéutico con FSH recombinante (FSHr) gracias a las técnicas de ingeniería genética, es decir, tenemos la posibilidad de emplear una hormona en su estado más puro; en teoría esto implica la posibilidad de disminuir los efectos colaterales, una mayor disponibilidad y homogeneidad en cada lote y una bioactividad altamente específica y, gracias a su forma de administración vía subcutánea, nos permite la posibilidad de la autoadministración por parte de la paciente <sup>(86)</sup>.

#### **4. MARCO TEÓRICO ACTUAL DE LA MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN.**

Podríamos pensar que la solución a los problemas de esterilidad, que afectan a tantas parejas en edad reproductiva, está a punto de llegar, pues ya hemos visto que la ciencia y la industria farmacéutica han contribuido con sus avances a un desarrollo espectacular de las técnicas encaminadas a la obtención de un embarazo, optimizando los resultados hasta límites cercanos a la propia naturaleza. Sin embargo, los conocimientos actuales sobre los factores implicados en la consecución del embarazo humano, si bien son cada vez más amplios, todavía no son completos, y además, no disponemos de la tecnología necesaria para averiguar la etiología de la esterilidad en todas las parejas, ni para garantizar el éxito absoluto a la hora de aplicar los tratamientos que están a nuestro alcance en la actualidad.

Actualmente los mayores avances en el campo de la Medicina de la Reproducción se han producido fundamentalmente con la introducción de la FIV y otras técnicas de reproducción asistida (TRA), es decir, todas aquellas técnicas que implican la extracción directa de los ovocitos del ovario y su manipulación <sup>(87)</sup>. Estas técnicas no sólo han aumentado la efectividad terapéutica y han ampliado las indicaciones de tratamiento en situaciones complejas, sino que también han abierto la posibilidad de estudiar los procesos básicos de la reproducción <sup>(30)</sup>. No obstante, la utilización conjunta de la IO y la IIU (IO/IIU) sigue siendo una importante arma terapéutica al alcance de la mayoría de las parejas y de los ginecólogos para luchar contra los problemas de esterilidad, con una buena relación

coste-efectividad frente a FIV <sup>(88, 89)</sup>. De hecho, son dos de las técnicas más comúnmente utilizadas para resolver los problemas de esterilidad <sup>(90)</sup>. Además, un reciente estudio apunta que el uso conjunto de la IIU y la transferencia embrionaria mejora las tasas de embarazo <sup>(91)</sup>.

Mediante la IIU seleccionamos espermatozoides con buena motilidad y suspendidos en un medio de cultivo los introducimos en la cavidad uterina a través del cérvix <sup>(92-94)</sup>. La IO, consiste en estimular los ovarios exógenamente para desarrollar uno o varios folículos dominantes. Estas dos técnicas pueden ser usadas de forma independiente o en combinación para conseguir un mayor éxito reproductivo <sup>(95)</sup>. Están indicadas en la mayoría de los casos de esterilidad, pero fundamentalmente cuando existe un factor masculino y, ante todo, en aquellos casos en los que no se ha documentado un factor tubárico importante.

CC, hMG , FSHhp y FSHr son los principales fármacos utilizados en ciclos de IO con o sin IIU coadyuvante <sup>(96)</sup>. Parece ser que las tasas de embarazo se incrementan cuando se utilizan fundamentalmente las gonadotropinas <sup>(97, 98)</sup>. No obstante, el CC es un agente usado muy comúnmente como terapia de inicio debido a su bajo coste, fácil administración y escasos efectos adversos, por lo que para algunos autores supone una alternativa útil para muchas pacientes <sup>(99)</sup>. Además, en la actualidad está en revisión no sólo el papel de los estrógenos en el desarrollo folicular humano, que parece ser escaso o incluso nulo, sino también la regulación gonadotrófica por parte de la FSH y LH y su papel en el crecimiento y diferenciación de las células foliculares <sup>(75)</sup>. Incluso existen recientes estudios realizados en ciclos de FIV en los que se obtiene una tasa

de embarazo más alta utilizando la “vieja” hMG frente a las “modernas” FSHhp y FSHr <sup>(100)</sup>.

Otro hecho a tener en cuenta es que los avances técnicos y farmacológicos han derivado en un incremento de la yatrogenicidad. Aunque muchos de ellos pretenden todo lo contrario, son tan novedosos que a la vez existe poca experiencia en cuanto al tiempo de aplicación clínica se refiere. Sin ir más lejos, el primer caso que relacionaba una temible enfermedad, como es el cáncer, con el uso de tratamiento para la IO, concretamente CC y hMG, fue publicado en 1982 en el *British Journal of Obstetric and Gynaecology* <sup>(101)</sup>. Diez años más tarde un meta-análisis de 12 estudios estadounidenses tipo caso-control llevado a cabo por The Collaborative Ovarian Cancer Group ponía de manifiesto el incremento del riesgo de padecer un carcinoma epitelial de ovario en las mujeres sometidas a tratamientos inductores de la ovulación <sup>(102)</sup>, si bien posteriores estudios no han confirmado esta hipótesis <sup>(103-106)</sup>. No obstante los efectos secundarios a corto plazo, aunque no tan temibles como el cáncer, son un escollo importante a la hora de garantizar la seguridad absoluta de los tratamientos que se aplican a las parejas estériles. Estos efectos secundarios son el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO) y la gestación múltiple <sup>(107, 108)</sup>. Desde el inicio de los tratamientos inductores de la ovulación asociados a las técnicas de reproducción asistida la frecuencia de embarazos múltiples ha aumentado significativamente, con el consiguiente incremento de las complicaciones materno-fetales que se derivan.

Por último, el espectacular desarrollo científico y tecnológico ha introducido en la práctica médica nuevas situaciones éticas y legales que en

muchas ocasiones dificultan, o al menos cuestionan, nuevos avances en la investigación de la Medicina de la Reproducción.

Así las cosas, nos encontramos que en la actualidad disponemos de una serie de procedimientos encaminados a la obtención de un embarazo (IO, IIU, IO/IIU, FIV y otras TRA), que ninguno de ellos descarta claramente la utilización de los otros, que uno de estos procedimientos y quizás el más básico, la IO, se apoya en una considerable variedad de productos farmacológicos (CC, hMG, FSHhp, FSHr), pero que no hay evidencia suficiente que haga pensar que ninguno de los productos es mejor que los otros a la hora de conseguir un embarazo, y más aún si hablamos de embarazo a término, que en definitiva es el objetivo fundamental de la pareja que acude a nuestra consulta.

## **II. JUSTIFICACIÓN**

En la actualidad es muy necesario llevar a cabo un estudio como la presente tesis por varias razones:

Primero, la IIU no sólo supone una alternativa válida en el tratamiento de la esterilidad, sino que en muchos casos es la primera elección terapéutica; además, algunas investigaciones demuestran que puede ser considerada mas efectiva y menos costosa desde el punto de vista económico que la FIV <sup>(88, 89, 109)</sup>. Por este motivo es totalmente necesario, a pesar de la aparición de la FIV y de las nuevas TRA, continuar investigando en este campo para alcanzar unos resultados lo más óptimos posible.

Segundo, no solamente no existe evidencia científica determinante respecto a cual es el fármaco que mejores resultados ofrece en la IO, sino que también estudios recientes parecen contradecir hallazgos previos, por lo que se vienen utilizando tanto CC como hMG o FSH. Es más, esta ausencia de evidencia ocurre no sólo en las tasas de embarazo, sino también en la proporción de efectos secundarios <sup>(100)</sup>.

Tercero, los avances en la exploración ecográfica ginecológica con la aparición de la sonda vaginal, nos pueden permitir un control del desarrollo folicular, obviando los niveles de estradiol, con resultados muy similares. Por tanto, la ecografía con sonda vaginal, menos agresiva e invasiva que la frecuente extracción de sangre periférica, puede consolidarse como la mejor herramienta para el control del desarrollo folicular en ciclos de IO, sobretodo si tenemos en cuenta que actualmente existen dudas sobre el papel que los estrógenos juegan en el desarrollo folicular humano <sup>(75)</sup>.

Cuarto, la necesidad de establecer probabilidades de éxito en los programas de IIU se ha convertido en una de las principales preocupaciones de las parejas que consultan por problemas de esterilidad. Es obvio que la lista de factores implicados en la creación de una nueva vida no sólo es enormemente amplia, sino que además podemos afirmar que nuestro conocimiento actual sobre ellos, aunque amplio, es incompleto. Parece claro que identificar los factores determinantes del probable éxito o fracaso de un programa de IIU en una pareja determinada, no sólo nos permite ofrecer una respuesta a la pareja, sino también optimizar los resultados del programa.

Con estas premisas entendemos que es una prioridad identificar cuál es el fármaco más efectivo en un programa de IO/IIU, si es que lo hay, de entre todos los que disponemos, ya que si no hubiese diferencias en la probabilidad de conseguir embarazo, ni en los efectos secundarios, deberíamos utilizar aquel que fuera más económico.

Por otro lado, identificar los factores predictores de éxito en el programa, tanto los inherentes a la propia mujer como los derivados de la aplicación de programa (incluida la IO), permitiría establecer las probabilidades de conseguir un embarazo en cada caso determinado, así como aplicar el programa de IIU lo más adecuadamente posible.

### **III. OBJETIVO**

Valorar la influencia de las siguientes variables a la hora de conseguir **embarazo y embarazo a término**, así como su relación con el **número de embriones y recién nacidos**, en un programa de IIU:

- Edad de la mujer.
- Edad de la menarquia.
- Tipo menstrual.
- Tipo de esterilidad.
- Años de evolución de la esterilidad.
- Factor causante de la esterilidad.
- Número de ciclos de IIU.
- Utilización de tratamientos para la IO.
- Tipo de inseminación.
- Número total de folículos.
- Número de folículos  $\geq 18$  mm.
- Número de folículos  $< 18$  mm.
- Ovario en el que se produce la ovulación.
- Espesor endometrial.
- Dosis de hCG utilizada para desencadenar la ovulación.
- Apoyo en fase lútea.

Utilizaremos para ello un **modelo de regresión logística** que nos permita seleccionar aquellas variables que puedan ser utilizadas como predictoras.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

## 1. DISEÑO.

Se llevó a cabo un estudio clínico cuasi-experimental <sup>(110)</sup>.

## 2. SUJETOS.

En el presente estudio se han incluido todas las mujeres sometidas a ciclos de IIU durante un periodo de 24 meses, entre enero de 1997 y diciembre de 1999, en la Clínica GINEFIV de Madrid. La población de estudio la componen 232 mujeres que consultaron por esterilidad o infertilidad.

Todas las mujeres eran identificadas con un número y se les realizaba una historia clínica donde se recogían los siguientes datos:

- Tipo de esterilidad por la que consultaban.
- Años de evolución de la esterilidad.
- Edad.
- Edad de la menarquia.
- Tipo menstrual.
- Antecedentes personales, tanto médicos como quirúrgicos, haciendo especial hincapié en los antecedentes obstétrico-ginecológicos.

Para clasificar etiológicamente la esterilidad, a cada mujer se le practicó una serie de estudios diagnósticos que consistían en:

- Hemograma completo.
- Bioquímica completa.
- Serología que incluía marcadores para VHC, VHB y VIH.
- Niveles en sangre periférica de PRL basal y 15 minutos previos.
- Niveles en sangre periférica de TSH y T<sub>4</sub>.
- Niveles en sangre periférica de FSH, LH y estradiol durante los primeros días del ciclo (días 3° - 5°).
- Niveles en sangre periférica de progesterona en la mitad de la segunda fase del ciclo (días 22° - 25°).
- Ecografía, realizada con un equipo Aloka 1700 con sonda transvaginal de 5 MHz, en el momento de la primera consulta.
- Test postcoital.
- Histerosalpingografía.

En el caso del varón, tanto en la pareja como en el donante, los estudios diagnósticos consistían en:

- Hemograma completo.
- Bioquímica completa.
- Serología, que incluía marcadores para VHC, VHB y VIH.
- Seminograma.

En los casos en los que tras la realización del estudio básico no se llegó a ningún diagnóstico, se realizaron otras pruebas complementarias tales como laparoscopia y/o histeroscopia; cuando se encontraron alteraciones en

las concentraciones en sangre periférica de alguna de las hormonas, se completó el estudio hormonal indicado en cada caso.

En la valoración de las pruebas en sangre periférica se utilizaron los valores de referencia del laboratorio.

La ecografía diagnóstica de la primera visita pretendía determinar la existencia o no de útero, su posición y dimensiones en los tres planos del espacio, y la presencia o no de patología uterina, tanto en cavidad (pólipos, miomas) como en miometrio (miomas). Igualmente se pretendía objetivar la existencia, dimensiones y patología (ovarios multifoliculares, formaciones funcionales, quistes ováricos, etc.) de ambos ovarios.

Para la clasificación del semen se utilizaron los valores de normalidad según la OMS:

- Volumen del eyaculado mayor o igual a 2 ml.
- pH seminal comprendido entre 7,2 y 8,0.
- Concentración de espermatozoides mayor o igual a 20 millones por ml.
- 75% o más de formas vivas.
- 50% o más de formas móviles tipo a (+++) y tipo b (++) o al menos 25% o más de formas móviles tipo a (+++).
- Número de espermatozoides móviles totales mayor o igual a 40 millones.
- 30% o más de formas normales.
- Menos de 1 millón de leucocitos por ml.

- Menos del 20% de formas con partículas (anticuerpos) adherentes.

Los criterios diagnósticos utilizados para clasificar la muestra de semen fueron los siguientes:

- HIOSPERMIA: menos de 2 ml de volumen total de eyaculado.
- AZOOSPERMIA: ausencia de espermatozoides en el eyaculado.
- OLIGOZOOSPERMIA: menos de 20 millones de espermatozoides por ml.
- ASTENOZOOSPERMIA: menos del 50% de formas a y b (+++ ó ++) ó menos del 25% de formas a (+++).
- TERATOZOOSPERMIA: menos del 30% de formas normales.
- CRIPTOZOOSPERMIA: ausencia de espermatozoides en el eyaculado, pero que aparecen después de una centrifugación.

### 3. INTERVENCIONES.

A las 232 mujeres se les practicó a un total de 923 ciclos de IIU. Los ciclos se llevaron a cabo como se describe a continuación.

#### 3.1. Desarrollo folicular.

Los protocolos utilizados para el desarrollo folicular, y su control, fueron los siguientes:

- **Ciclos no inducidos.** Se realizó control ecográfico transvaginal desde el 8º día del ciclo natural, y a partir de ese momento con una periodicidad de dos días, hasta obtener al menos un folículo de 16 mm de diámetro medio.
- **Ciclos inducidos con CC.** En el primer ciclo se administraban 50 mg vía oral durante cinco días, entre los días 3º y 7º del ciclo. Se realizaba un control con ecografía transvaginal el 8º día del ciclo, y a partir de ahí cada dos días, hasta alcanzar al menos un folículo de 16 mm. Si la respuesta al tratamiento era deficiente, en los siguientes ciclos se administraban 100 mg.
- **Ciclos inducidos con hMG.** Se comenzó con la administración diaria, a partir del 3º día del ciclo, de un inyectable (FSH 75 UI + LH 75 UI) vía intramuscular. Se practicaba ecografía con sonda transvaginal el 8º día del ciclo. Si existían de uno a cuatro folículos menores o iguales a 10 mm se continuaba con la misma pauta dos días más; por el contrario, si existían uno o

más folículos mayores de 13 mm se reducía la dosis a la mitad durante el 8° y 9° días del ciclo. Si no se observaba ningún tipo de desarrollo folicular se doblaba la dosis durante el 8° y 9° días; en cualquier caso, se realizaba nuevo control ecográfico el 10° día del ciclo y así sucesivamente hasta obtener entre uno y cuatro folículos menores o iguales a 10 mm, momento en el cual se procedía a continuar con la misma dosis y controles ecográficos periódicos, cada dos días, hasta obtener al menos un folículo de 16 mm.

- **Ciclos inducidos con FSH.** Se administraban, vía subcutánea, 75 UI de urofolitropina de alta pureza desde el 3° día del ciclo al 7°, ambos incluidos (cinco días). Se practicaba ecografía con sonda transvaginal el día 8° del ciclo y, a partir de ahí, se procedía de igual forma que en los ciclos inducidos con hMG.

El seguimiento ecográfico de todos los ciclos se llevó a cabo con un equipo de iguales características al utilizado en el protocolo de diagnóstico.

### **3.2. Ovulación.**

La ruptura folicular se desencadenó con hCG, administrada vía intramuscular, cuando existía al menos un folículo de diámetro medio superior o igual a 16 mm. Las dosis administradas oscilaron entre 5.000 UI y 20.000 UI.

### 3.3. Preparación de la muestra de semen.

El semen destinado a inseminación artificial conyugal (IAC) fue obtenido por masturbación, con una abstinencia previa de 5 días y recogido en un recipiente estéril para su procesamiento en un plazo máximo de 20 minutos tras su recogida.

Las muestras de semen, debidamente identificadas con los datos de la pareja así como con la hora de la recogida, eran colocadas sobre una placa calefactora a 37° C y se esperaba un tiempo comprendido entre 15 y 30 minutos para obtener la licuefacción completa, moviendo la muestra con una periodicidad de 5 minutos. Para poder comenzar su preparación la muestra seminal debía estar completamente licuada; cuando esto no sucedía después de haber esperado 30 minutos en la placa calefactora a 37° C, se pasaba varias veces por una aguja de 21 G hasta conseguir la completa licuefacción.

Una vez licuado el semen, se procedía a colocar 0,01 ml en un portaobjetos para el estudio del aspecto de la muestra en el microscopio de fase, y así establecer un diagnóstico siguiendo los criterios de la OMS.

A continuación se procedía a realizar los gradientes de centrifugación, que se almacenaban refrigerados, separándose alícuotas de 10 ml para mantenerlas a temperatura ambiente antes de utilizarlos. Los gradientes utilizados estaban compuestos por las siguientes concentraciones:

- **Gradiente del 90%:** 50 ml de PureSperm + 5,6 ml HAM (HSA + Atb).
- **Gradiente del 45%:** 18,3 ml de Psp HAM del 90% + 18,3 ml de HAM (HSA + Atb)

Utilizando siempre pipetas estériles, se añadía en cada tubo 0,5 ml del gradiente de 90% y sobre éste, lentamente dejándolo escurrir por la pared del tubo, se añadían otros 0,5 ml del gradiente de 45%; por último se colocaban 1 – 2 ml de la muestra de semen sobre la superficie del último gradiente. Posteriormente se procedía a su centrifugación a 1.000 revoluciones por minuto, durante 15 minutos, en una centrífuga Kubota 2100. Finalizada la centrifugación se retiraban 0,2 ml del pellet del fondo de la pipeta y se resuspendían, en otro tubo, con 0,8 ml de medio de lavado. De éste último tubo se retiraban 0,01ml para colocarlos en una cámara de Makler y realizar el conteo, de tal forma que se obtenía la concentración de espermatozoides por ml.

Mientras tanto, el resto de la muestra depositada en el tubo era centrifugada a 2.500 revoluciones por minuto durante 5 minutos. Posteriormente se procedía a retirar el sobrenadante y al pellet se le añadía medio de inseminación IVF, hasta completar 0,25 ml. Hasta el momento de realizar la inseminación se conservaba a 37° C + 5% CO<sub>2</sub>. La jeringa utilizada para la inseminación se cargaba con 0,1 ml de aire ambiente y a continuación los 0,25 ml de muestra.

Las muestras destinadas a inseminación artificial de donante (IAD) eran entregadas por el propio donante, de forma anónima, si bien cada muestra era identificada con un número. Dichas muestras se conservan en un contenedor de N<sub>2</sub> líquido con un crioprotector. Para la preparación del semen de donante se procedía a sacar las muestras de la bombona de N<sub>2</sub> líquido con guantes protectores. Con unas pinzas se quitaban los algodones de cada dosis y se colocaban cada una en un tubo debidamente identificado; posteriormente

se introducían en un baño a 37° C durante 10 minutos para su descongelación. Para evitar que quedasen zonas más viscosas debido al crioprotector se homogeneizaba cada dosis con una pipeta de Pasteur. Una vez conseguida la perfecta homogenización se observaban al microscopio colocando 0,1 ml sobre un portaobjetos para realizar el recuento espermático, mientras se procedía a realizar dos lavados del semen, exactamente igual que con la muestra destinada a IAC.

### **3.4. Inseminación.**

La IIU se llevó a cabo 36 horas después de la administración de hCG, usando un catéter intrauterino flexible Gynetics®, previa limpieza del moco periorificial con una gasa estéril. En caso de dificultad a la hora de introducir el catéter por el canal cervical, se utilizaba una guía rígida y unas pinzas de Pozzi para traccionar del cérvix. El catéter se introducía en la cavidad uterina, a través del orificio cervical externo, y el semen era depositado lentamente en su interior. Posteriormente se mantenía a la mujer en posición de decúbito supino durante al menos 10 minutos <sup>(111)</sup>.

### **3.5. Apoyo en fase lútea.**

El apoyo en fase lútea se realizó de cuatro formas distintas: no se utilizó ningún aporte exógeno, con progesterona natural micronizada, con hCG o con dihidrogesterona.

### **3.6. Diagnóstico de embarazo.**

Para comprobar la existencia de embarazo, si no acontecía la descamación endometrial 15 días después de la inseminación, se practicó una determinación de la subunidad  $\beta$ -hCG en sangre periférica. Si el resultado era positivo se realizaba una comprobación ecográfica, con sonda transvaginal, para confirmar el diagnóstico y analizar las características de la gestación.

## 4. VARIABLES.

### 4.1. Variables Predictoras.

#### A) Intrínsecas a la mujer:

- **Edad.** Se tuvo en cuenta la edad de la mujer, expresada en años cumplidos, en la primera consulta así como al comienzo de cada ciclo de tratamiento.
- **Edad de la menarquía.** Expresada en años cumplidos.
- **Tipo menstrual.** Por un lado se consideró la duración del sangrado menstrual en días completos y por otro lado el intervalo entre menstruaciones, expresado también en días completos.

#### B) Relacionadas con la fecundidad:

- **Tipo de esterilidad.** Se establecieron tres categorías de acuerdo con los siguientes criterios:
  - *Esterilidad primaria:* ningún antecedente de embarazo después de al menos un año de coitos sin protección anticonceptiva.
  - *Esterilidad secundaria:* ningún embarazo después de al menos un año de coitos sin protección anticonceptiva, pero con antecedentes de al menos un recién nacido vivo.
  - *Infertilidad:* ningún embarazo después de al menos un año de coitos sin protección anticonceptiva, pero con antecedentes de uno o más abortos, espontáneos o no.

- **Años de evolución de la esterilidad.** Expresada en años completos cumplidos sin obtener embarazo, manteniendo coitos sin protección anticonceptiva de forma regular.
  
- **Tipo de factor.** Una vez completado el estudio diagnóstico en ambos miembros de la pareja, y según el trastorno diagnosticado, se clasificó la etiología de la esterilidad del siguiente modo:
  - *Factor masculino:* cuando sólo se detectaron alteraciones en el varón o cuando la mujer no tenía pareja y, estando todas sus pruebas dentro de los parámetros normales, solicitaba IAD.
  
  - *Factor femenino:* cuando sólo existían alteraciones en la mujer. Las alteraciones en la mujer se clasificaron a su vez como: factor cervical, factor uterino, factor tubárico (una sola trompa permeable), factor ovárico y factor hipofisario. Cuando existían dos o más alteraciones en la misma mujer se definió como factor múltiple.
  
  - *Factor mixto:* si existían alteraciones en ambos miembros de la pareja.
  
  - *Esterilidad idiopática:* cuando después de aplicar toda la batería de pruebas diagnósticas enumeradas en el apartado sujetos, no se encontró alteración alguna en ninguno de los miembros de la pareja.

**C) Relacionadas con la intervención terapéutica:**

- **Número de ciclos de IIU.** Cada ciclo era numerado consecutivamente hasta que la mujer abandonaba el programa o se conseguía embarazo; si la misma mujer se sometía de nuevo a la IIU se comenzaba la numeración de los ciclos de nuevo, hasta que se conseguía otro embarazo o la mujer abandonaba el tratamiento, y así sucesivamente.
- **Tipo de IO.** De acuerdo con el protocolo de tratamiento aplicado en cada ciclo, se establecieron cuatro categorías dentro de esta variable:
  - *No inducción.*
  - Inducción con *CC*.
  - Inducción con *hMG*.
  - Inducción con *FSH*.
- **Dosis total de hCG.** Se administraron las siguientes dosis:
  - 5.000 UI.
  - 10.000 UI.
  - 15.000 UI
  - 20.000 UI.
- **Tipo de inseminación.** Según la procedencia del semen utilizado en cada ciclo de IIU se establecieron dos categorías:
  - *IAC*: semen procedente de la pareja.
  - *IAD*: semen procedente de donante.

- **Apoyo en fase lútea.** Se establecieron las siguientes categorías:
  - *No apoyo.*
  - *Progesterona natural micronizada.*
  - *hCG.*
  - *Dihidrogesterona.*

**D) Variables Intermedias.**

- **Número total de folículos.** Todos los folículos evidenciados ecográficamente, en ambos ovarios, el último día de control previo a la administración de hCG.
- **Número de folículos  $\geq 18$  mm.** Todos los folículos evidenciados, el último día de control ecográfico, cuyo diámetro medio era igual o superior a 18 mm.
- **Número de folículos  $< 18$  mm.** Todos los folículos evidenciados, el último día de control ecográfico, cuyo diámetro medio era inferior a 18 mm.
- **Lado de ovulación.** Se determinó la distribución en cada ovario de las tres variables anteriormente descritas. Se consideró *lado de ovulación*, derecho o izquierdo, el del ovario con los folículos dominantes.
- **Espesor endometrial.** Medido en mm en un corte sagital del cuerpo uterino, en dirección anteroposterior, en la zona de mayor espesor, durante el último control ecográfico.

## 4.2. Variables Resultado.

- **Embarazo.** Se establecieron cinco categorías siguiendo los siguientes criterios:
  - *No embarazo:* si acontecía la descamación endometrial.
  - *Embarazo bioquímico:* cuando la determinación de la subunidad  $\beta$ -hCG fue positiva pero el control ecográfico posterior no confirmó la presencia de gestación.
  - *Embarazo ecográfico:* cuando el control ecográfico confirmó la presencia de saco gestacional intraútero, pero la gestación finalizó en aborto espontáneo. La suma de esta categoría y la anterior se definió como *aborto*.
  - *Embarazo ectópico:* cuando el control ecográfico evidenció la presencia de gestación extrauterina.
  - *Embarazo a término:* cuando se consiguió al menos un recién nacido vivo.
- **Embarazo a término.** Según el criterio anterior.
- **Número de embriones.** Resultado de sumar todos los embriones, con presencia o no de latido cardiaco, detectados en el control ecográfico con sonda transvaginal, tras la positividad de la subunidad  $\beta$ -hCG.
- **Número de recién nacidos.** Resultado de sumar todos los recién nacidos vivos obtenidos en cada ciclo de IIU.

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos fueron procesados con un ordenador PC compatible con procesador Pentium III a 500 MHz. El análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 10.0.

Para variables cualitativas, el resumen de datos se realizó mediante tablas de distribución de frecuencias absolutas y porcentajes. En el caso de variables cuantitativas se calcularon medidas de resumen: media, desviación estándar (DE) y rango.

La prueba chi cuadrado fue utilizada para valorar la asociación entre variables cualitativas. Para contrastar diferencias de medias en las muestras independientes se utilizó la prueba t de Student. Cuando el contraste de medias se realizó para más de dos muestras independientes se utilizaron técnicas de análisis de la varianza (ANOVA). Previamente mediante el test de Kolmogorov-Smirnov se había confirmado el ajuste de las variables a la normalidad.

Un modelo de regresión logística binaria se utilizó para identificar las variables que pudieran contribuir al éxito en el programa de IO/IIU y predecir la probabilidad de embarazo en cada ciclo de tratamiento. Las variables seleccionadas inicialmente fueron: edad, edad de la menarquia, tipo menstrual, tipo de esterilidad, años de evolución de la esterilidad, tipo de factor, número de ciclos de IIU, tipo de IO, dosis total de hCG, tipo de inseminación, apoyo en fase lútea, número total de folículos, número de folículos  $\geq 18$  mm, número de folículos  $< 18$  mm lado de ovulación y espesor endometrial. La edad, los años de evolución y el espesor endometrial fueron

tratadas como variables dicotómicas:  $< 35$  ó  $\geq 35$  años,  $\leq 6$  ó  $> 6$  años y  $< 9$  mm ó  $\geq 9$  mm, respectivamente. El número de ciclos de tratamiento se categorizó como 1, 2, 3, 4, 5 ó más; el número total de folículos como 1, 2, 3, 4 ó más; y por último, el número de folículos  $\geq 18$  mm se dividió en tres categorías: folículos entre 16 y 18 mm, un folículo  $\geq 18$  mm y dos o más folículos  $\geq 18$  mm. Sólo las variables estadísticamente significativas fueron incluidas en el modelo final. Como prueba de bondad de ajuste se utilizó la de Hosmer-Lemeshow.

## **V. RESULTADOS**

## 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

### 1.1. Sujetos.

Se estudiaron 232 mujeres de edades comprendidas entre los 22 y 42 años, cuya media de edad, en la primera consulta, fue de 32,23 años (DE = 3,68 años). La media de la edad de la menarquia fue de 12,47 años (DE = 1,26 años); la duración media de la menstruación fue de 4,09 días (DE = 1,10 días) con una periodicidad media de 29,31 días (DE = 6,76 días).

La duración de la esterilidad o infertilidad osciló entre 1 y 13 años, con una media de 3,27 años (DE = 2,36 años). La tabla 1 muestra la distribución de los tipos de esterilidad. De las 21 mujeres que consultaban por infertilidad, 6 (2,6% del total) tenían antecedentes de interrupción voluntaria del embarazo (IVE).

**Tabla 1. Distribución por mujeres de los tipos de esterilidad.**

Tipo de esterilidad	n	%
Primaria	199	85,8
Secundaria	12	5,2
Infertilidad	21	9,1
<b>TOTAL</b>	<b>232</b>	<b>100,0</b>

n = número de mujeres en frecuencias absolutas.

De las 232 mujeres, 129 (55,6%) no presentaban ningún antecedente personal de interés, mientras que 103 (44,4%) presentaban uno o más antecedentes personales. En la tabla 2 pueden observarse los antecedentes ginecológicos y endocrinológicos que presentaban las mujeres.

**Tabla 2. Distribución por mujeres de los antecedentes ginecológicos y endocrinológicos.**

Antecedentes	n	%
Bartholinitis	1	0,4
Conización	1	0,4
Miomectomía	1	0,4
Cesárea	1	0,4
Embarazo heterotópico	1	0,4
EIP	1	0,4
Patología ovárica	8	3,5
Patología mamaria	7	3,0
Trastornos endocrinológicos	4	1,7
<b>TOTAL</b>	<b>25</b>	<b>11,0</b>

n = número de mujeres en frecuencias absolutas.

En 112 (48,3%) casos se diagnosticaron alteraciones en la mujer, que se distribuyeron del siguiente modo: factor cervical 19 (8,2%), factor uterino 12 (5,2%), factor tubárico 10 (4,3%), factor ovárico 23 (9,9%), factor hipofisario 8 (3,5%) y factor múltiple 40 (17,2%).

En 178 (76,7%) casos se diagnosticaron causas de esterilidad derivadas del varón, que se distribuyeron de la siguiente forma: seminograma patológico 162 (69,8%), ausencia de pareja, por distintos motivos, 8 (3,4%), impotencia 3 (1,3%), ausencia de eyaculado 2 (0,9%), varón con serología positiva para VIH 2 (0,9%) y alteración cromosómica 1 (0,4%). La tabla 3 presenta la distribución de las mujeres una vez clasificadas según el factor causante de esterilidad.

**Tabla 3. Distribución por mujeres del factor causante de la esterilidad.**

Factor	n	%
Masculino	116	50,0
Femenino	50	21,6
Mixto	62	26,7
Esterilidad idiopática	4	1,7
<b>TOTAL</b>	<b>232</b>	<b>100,0</b>

n = número de mujeres en frecuencias absolutas.

## 1.2. Ciclos.

Se realizaron un total de 923 ciclos de IIU, lo que supuso una media de 3,98 ciclos por paciente. La distribución del número de ciclos realizados está reflejada en la tabla 4.

**Tabla 4. Distribución del número de ciclos realizados.**

Número de ciclos	n	%
Uno	323	35,0
Dos	219	23,7
Tres	146	15,8
Cuatro	91	9,9
Cinco	57	6,2
Seis	39	4,2
Más de seis	48	5,2
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

La media de edad de la mujer en el momento de comenzar cada ciclo fue de 32,79 años (DE = 3,84 años). Analizando por ciclos, la media de la edad de la menarquia fue de 12,46 años (DE = 1,15 años), y la duración

media de la menstruación de 4,15 días (DE = 1,18 días), con una periodicidad de 29,10 días (DE = 5,85 días).

La media de años de evolución de la esterilidad o infertilidad fue de 3,42 años (DE = 2,34 años). El tipo de esterilidad distribuido por ciclos puede verse en la tabla 5. De los 54 ciclos correspondientes a infertilidad, 13 (1,4% del total) se realizaron en mujeres con antecedentes de IVE.

**Tabla 5. Distribución por ciclos del tipo de esterilidad.**

Tipo de esterilidad	n	%
Primaria	830	89,9
Secundaria	39	4,2
Infertilidad	54	5,9
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

La distribución de las causas de esterilidad por ciclos, clasificada por factores, está reflejada en la tabla 6.

**Tabla 6. Distribución por ciclos del tipo de factor.**

Factor	n	%
Masculino	490	53,1
Femenino	160	17,3
Mixto	259	28,1
Esterilidad idiopática	14	1,5
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

## 2. RESULTADOS DE LAS INTERVENCIONES.

Se administró tratamiento para el desarrollo folicular en 661 (71,6%) ciclos, en el resto, 262 (28,4%), el desarrollo folicular se produjo de forma natural. La tabla 7 muestra la distribución de los ciclos según el tratamiento utilizado para la IO.

**Tabla 7. Distribución por ciclos del tratamiento utilizado para la IO.**

Tratamiento	n	%
Ninguno	262	28,4
CC	54	5,9
hMG	121	13,1
FSH	486	52,7
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

La tabla 8 muestra la distribución por ciclos de la dosis de hCG utilizada para desencadenar la ovulación.

**Tabla 8. Distribución por ciclos de la dosis de hCG utilizada en la IO.**

Dosis	n	%
5.000 UI	6	0,7
10.000 UI	552	59,8
15.000 UI	221	23,9
20.000 UI	144	15,6
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

De los 923 ciclos de IIU, 456 (49,4%) se realizaron con semen procedente de la pareja (IAC), mientras que 467 (50,6%) se realizaron con semen procedente de donante (IAD).

En cuanto al tratamiento de apoyo durante la segunda fase del ciclo, se utilizó algún tipo de tratamiento en 362 (39,2%) ciclos, en los 561 (60,8%) restantes no se utilizó ningún tipo de apoyo en fase lútea. La distribución por ciclos del tratamiento utilizado está expresada en la tabla 9.

**Tabla 9. Distribución por ciclos del tratamiento utilizado en fase lútea.**

Tratamiento	n	%
Ninguno	561	60,8
Progesterona natural	244	26,4
hCG	75	8,1
Dihidrogesterona	43	4,7
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

### 3. VALORES DE LAS VARIABLES INTERMEDIAS.

El número total de folículos visibles ecográficamente alcanzó una media de 2,42 folículos por ciclo (DE = 1,57 folículos). Su distribución por ciclos está expresada en la tabla 10.

**Tabla 10. Distribución por ciclos del número total de folículos.**

Folículos	n	%
Uno	329	35,6
Dos	244	26,4
Tres	158	17,1
Cuatro	98	10,6
Cinco o más	94	10,2
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

En conjunto, la media de folículos  $\geq 18$  mm fue de 0,99 folículos por ciclo (DE = 0,77 folículos). Su distribución puede verse en la tabla 11.

**Tabla 11. Distribución por ciclos del número de folículos  $\geq 18$  mm.**

Folículos	n	%
Ninguno	210	22,8
Uno	562	60,9
Dos	116	12,6
Tres	28	3,0
Cuatro	3	0,3
Cinco o más	4	0,4
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

El número de folículos  $< 18$  mm alcanzó una media de 1,44 folículos por ciclo (DE = 1,52 folículos). Su distribución puede observarse en la tabla 12.

**Tabla 12. Distribución por ciclos del número de folículos < 18 mm.**

Folículos	n	%
Ninguno	316	34,2
Uno	237	25,7
Dos	183	19,8
Tres	88	9,5
Cuatro	55	6,0
Cinco o más	44	4,8
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

El número máximo de folículos obtenidos en el ovario derecho, durante un ciclo, fue de 6, alcanzando una media por ciclo de 1,24 folículos (DE = 1,08 folículos); por otra parte, la media de folículos  $\geq 18$  mm fue de 0,53 folículos (DE = 0,65 folículos) y la de folículos < 18 mm fue de 0,71 folículos (DE = 0,96 folículos).

El número máximo de folículos obtenidos en el ovario izquierdo, durante un ciclo, fue también de 6, alcanzando una media por ciclo de 1,20 folículos (DE = 1,06 folículos), mientras que la media de folículos  $\geq 18$  mm fue de 0,47 folículos (DE = 0,63 folículos) y la de folículos < 18 mm fue de 0,74 folículos (DE = 0,96 folículos).

La distribución de los folículos en el ovario derecho está expresada en la tabla 13, donde destaca que el número máximo de folículos  $\geq 18$  mm obtenido fue de cuatro (en 2 ciclos), y que el de folículos < 18 mm fue de cinco (en 4 ciclos). En 12 ciclos no existía ovario derecho por ooforectomía previa al comienzo del tratamiento.

**Tabla 13. Distribución por ciclos de los folículos en el ovario derecho.**

Folículos	Número total		Folículos $\geq 18$ mm		Folículos $< 18$ mm	
	n	%	n	%	n	%
Ninguno	228	24,7	497	53,8	495	53,6
Uno	400	43,3	355	38,5	252	27,3
Dos	164	17,8	53	5,7	111	12,0
Tres	87	9,4	4	0,4	40	4,3
Cuatro	24	2,6	2	0,2	9	1,0
Cinco o más	8	0,8	-	-	4	0,4
<b>Sin ovario</b>	<b>12</b>	<b>1,3</b>	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>	<b>911</b>	<b>98,7</b>	<b>911</b>	<b>98,7</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

La distribución de los folículos en el ovario izquierdo está expresada en la tabla 14, donde destaca que el número máximo de folículos  $\geq 18$  mm obtenido fue de cuatro (en 2 ciclos), exactamente igual que ocurría en el ovario derecho, y que el número máximo de folículos  $< 18$  mm fue de cinco (en 1 ciclo). En 1 ciclo no existía ovario izquierdo por ooforectomía previa al comienzo del tratamiento.

**Tabla 14. Distribución por ciclos de los folículos en el ovario izquierdo.**

Folículos	Número total		Folículos $\geq 18$ mm		Folículos $< 18$ mm	
	n	%	n	%	n	%
Ninguno	230	24,9	546	59,2	481	52,1
Uno	429	46,5	334	36,2	272	29,5
Dos	155	16,8	32	3,5	111	12,0
Tres	73	7,9	8	0,9	43	4,7
Cuatro	26	2,8	2	0,2	14	1,5
Cinco o más	9	1,0	-	-	1	0,1
<b>Sin ovario</b>	<b>1</b>	<b>0,1</b>	-	-	-	-
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>	<b>922</b>	<b>99,9</b>	<b>922</b>	<b>99,9</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

En el análisis del lado de ovulación fueron excluidos los 13 (1,4%) ciclos en los que sólo existía un ovario, de tal manera que el total de ciclos analizados fue de 910 (98,6% de toda la muestra). La ovulación se produjo en el ovario derecho en 346 (38,0%) ciclos y en el izquierdo en 564 (62,0%).

Por último, el espesor endometrial obtenido osciló entre 3,2 y 20,0 mm, lo que supuso una media de 9,01mm (DE = 2,05 mm).

#### 4. VALORES DE LAS VARIABLES RESULTADO.

Se obtuvieron un total de 295 embarazos, lo que arroja una tasa de embarazo del 32,0%. El tipo de embarazo obtenido, según la clasificación detallada en el apartado material y métodos, se encuentra especificado en la tabla 15, donde destaca que el número de embarazos que llegaron a término fue de 224, lo que supone una tasa de embarazo a término del 24,3%.

**Tabla 15. Tipos de embarazo conseguidos sobre el total de ciclos.**

Tipo	n	%
Embarazo bioquímico	5	0,5
Embarazo ectópico	4	0,4
Embarazo ecográfico	62	6,7
Embarazo a término	224	24,3
<b>TOTAL</b>	<b>295</b>	<b>32,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

De los 295 embarazos conseguidos, en 261 (28,3% de todos los ciclos) había un solo embrión, de los cuales 204 (22,1% de todos los ciclos) llegaron a término; en 23 (2,5%) ciclos se consiguieron embarazos gemelares, de los que 15 (1,6% de todos los ciclos) llegaron a término como tales mientras que en 3 (0,3% de todos los ciclos) llegó a término un solo embrión; sólo en 2 (0,2%) ciclos se obtuvieron tres embriones, llegando a término como embarazo triple únicamente 1 (0,1% de todos los ciclos), mientras que el otro llegó a término como embarazo gemelar. No se consiguió ningún embarazo con un número de embriones mayor de tres. En 67 embarazos se abortó por completo la gestación, 57 (6,2%) con un solo embrión, 5 gemelares (0,5%) y otros 5 (0,5%) embarazos bioquímicos, lo que

arroja una tasa de abortos del 7,2% sobre el total de ciclos. La tabla 16 muestra, en conjunto, el número de embriones conseguido así como los que llegaron a término.

**Tabla 16. Distribución por ciclos del número de embriones y recién nacidos.**

Número	Embriones		Recién nacidos	
	n	%	n	%
Ninguno	637	69,0	699	75,7
Uno	261	28,3	207	22,4
Dos	23	2,5	16	1,7
Tres	2	0,2	1	0,1
<b>TOTAL</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>	<b>923</b>	<b>100,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

Si realizamos los cálculos sobre el total de embarazos conseguidos, observamos que el 22,7% finalizó en aborto, el 1,3% en embarazo ectópico, el 70,2% acabaron en gestación a término con un solo feto, el 5,4% fueron gestaciones a término con dos fetos y el 0,3% con tres fetos. La tasa de embarazos múltiples fue del 8,5% (5,8% a término).

## 5. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO INDUCTOR DE LA OVULACIÓN.

Debido a su importancia clínica, y para un análisis más detallado, a la vez que homogéneo, de la influencia que el tipo de tratamiento utilizado en la IO ejerce sobre los resultados, seleccionamos todas aquellas mujeres a las que se les practicó de 1 a 3 ciclos consecutivos de IIU, utilizando en cada una de ellas el mismo fármaco para la IO. Se excluyeron las parejas diagnosticadas de esterilidad de origen desconocido debido a su escaso tamaño muestral.

Además, analizamos no sólo la tasa de embarazo que se consigue en cada grupo de tratamiento, sino también otros indicadores importantes en el resultado de un programa de IIU como son: la incidencia acumulada de embarazo, la tasa de embarazo a término, la frecuencia de gestaciones múltiples, la frecuencia de abortos y la frecuencia de embarazos ectópicos. También analizamos las tres variables intermedias que actualmente tienden a usarse como referencia para considerar un tratamiento más eficaz que otro: el número total de folículos, el número de folículos dominantes y el espesor endometrial.

Esta muestra incluyó a 195 mujeres que se sometieron a un total de 376 ciclos de IO/IIU, de los cuales 43 fueron con CC, 48 con hMG y 285 con FSH. Se consiguieron 129 (34,3%) embarazos, de los que 91 (24,2%) llegaron a término, 36 (9,6%) finalizaron en aborto espontáneo y 2 (0,5%) fueron embarazos ectópicos. De los 14 (3,8%) embarazos múltiples, 9 (2,4%) llegaron a término.

Si analizamos los resultados de este grupo de mujeres calculando sobre los 129 embarazos conseguidos, observamos que el 27,9% finalizó en aborto, el 1,5% en embarazo ectópico y el 70,5% llegaron a término. El 10,8% de embarazos múltiples se tradujo en un 7,0% a término.

La tasa de embarazo en función del tipo de esterilidad fue del 31,8% en las pacientes que consultaban por esterilidad primaria, del 46,2% en las pacientes con esterilidad secundaria y del 52,8% en las pacientes diagnosticadas de infertilidad, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,028$ ). Las tasas de embarazo a término fueron del 22,0%, 23,1% y 44,4%, respectivamente, siendo también las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,012$ ).

Teniendo en cuenta la etiología de la esterilidad, la tasa de embarazo fue la siguiente: factor masculino 31,7%, factor femenino 35,5%, factor mixto 36,3% no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,699$ ). Las tasas de embarazo a término fueron 24,8%, 24,3% y 23,4%, respectivamente, no siendo tampoco las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,963$ ).

Por último, según el tipo de inseminación, las tasas de embarazo fueron 37,2% para IAC y 29,7% para IAD, mientras que las tasas de embarazo a término fueron 25,1% y 22,8% respectivamente. En ningún caso las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,132$  y  $p = 0,605$ , respectivamente).

La tabla 17 muestra las características basales de las mujeres en cada grupo, que incluyen edad, años de evolución de la esterilidad, tipo de

esterilidad, etiología de la esterilidad y tipo de inseminación. Destaca que no existían diferencias estadísticamente significativas entre ningún grupo para estas variables, por lo que podemos considerar esta muestra como homogénea a la hora de obtener conclusiones.

**Tabla 17. Características basales de las pacientes según el tratamiento asignado.**

Variable	CC (n = 28)	hMG (n = 23)	FSH (n = 144)	p valor
Edad (años) <sup>a</sup>	32,86 ± 2,95	31,91 ± 3,67	33,24 ± 3,87	0,280
Evolución (años) <sup>a</sup>	2,75 ± 1,90	3,48 ± 2,43	3,16 ± 2,35	0,519
Tipo de esterilidad <sup>b</sup>				0,069
Primaria	24 (85,7)	19 (82,6)	121 (84,0)	
Secundaria	2 (7,1)	3 (13,0)	3 (2,1)	
Infertilidad	2 (7,1)	1 (4,3)	20 (13,9)	
Etiología <sup>b</sup>				0,128
Factor masculino	12 (42,9)	13 (56,5)	47 (32,6)	
Factor femenino	6 (21,4)	6 (26,1)	54 (37,5)	
Factor mixto	10 (35,7)	4 (17,4)	43 (29,9)	
Tipo de inseminación <sup>b</sup>				0,261
IAC	21 (75,0)	17 (73,9)	89 (61,8)	
IAD	7 (25,0)	6 (26,1)	55 (38,2)	

n = número de parejas

<sup>a</sup> Valores expresados en media ± DE.

<sup>b</sup> Valores en números absolutos con porcentajes en paréntesis.

La tabla 18 muestra los valores de las tres variables intermedias más relevantes, según el tratamiento asignado, observándose diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos para las variables número de folículos  $\geq 18$  mm y espesor endometrial.

**Tabla 18. Variables intermedias según el tratamiento asignado.**

Variable	CC (n = 43)	hMG (n = 48)	FSH (n = 285)	p valor
Número total de folículos <sup>a</sup>	2,60 ± 1,03	2,50 ± 1,30	2,91 ± 1,71	0,168
Número de folículos $\geq 18$ mm <sup>a</sup>	1,53 ± 1,03	0,96 ± 0,65	1,05 ± 0,77	0,001
Espesor endometrial (mm) <sup>a</sup>	7,92 ± 2,78	9,12 ± 2,33	9,21 ± 2,03	0,002

n = número de ciclos

<sup>a</sup> Valores expresados en media ± DE.

La tabla 19 presenta los resultados en cuanto a la frecuencia de embarazos conseguidos, de embarazos a término, de abortos y de embarazos ectópicos. Así mismo, esta tabla presenta la incidencia acumulada de embarazo en tres ciclos consecutivos de cada uno de los tratamientos, donde observamos que la probabilidad de conseguir embarazo de una pareja sometida a tratamiento con CC fue de un 80,0%, mientras que con hMG fue de un 66,7% y con FSH de un 73,6%, aunque estas diferencias no mostraron significación estadística ( $p = 0,810$ ). Destaca en esta tabla que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tres grupos de tratamiento.

**Tabla 19. Resultados según el tratamiento asignado.**

Variable	CC (n = 43)	hMG (n = 48)	FSH (n = 285)	p valor
Embarazo <sup>a</sup>	12 (27,9)	14 (29,2)	103 (36,1)	0,413
Múltiples <sup>a</sup>	2 (4,7)	1 (2,1)	11 (3,9)	<sup>b</sup>
A Término <sup>a</sup>	8 (18,6)	9 (18,8)	74 (26,0)	0,369
Múltiples <sup>a</sup>	1 (2,3)	1 (2,1)	7 (2,5)	<sup>b</sup>
Abortos <sup>a</sup>	4 (9,3)	4 (8,3)	28 (9,9)	0,947
Ectópicos <sup>a</sup>	0 (0,0)	1 (2,1)	1 (0,4)	<sup>b</sup>
Incidencia acumulada de embarazo	80,0%	66,7%	73,6%	0,810

n = número de ciclos.

<sup>a</sup> Valores en números absolutos con porcentajes en paréntesis.

<sup>b</sup> Debido al escaso número de casos en todos los grupos no es posible realizar ninguna prueba de contraste de hipótesis.

## 6. RELACIÓN ENTRE VARIABLES PREDICTORAS Y VARIABLES RESULTADO.

### 6.1. Embarazo.

La relación entre el **número de ciclos** realizados y la consecución o no de embarazo está expresada en la tabla 20, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,998$ ).

**Tabla 20. Relación entre embarazo y número de ciclos realizados.**

Ciclos	Embarazo		No embarazo	
	n	%	n	%
Uno	102	31,6	221	68,4
Dos	68	31,1	151	68,9
Tres	49	33,6	97	66,4
Cuatro	30	33,0	61	67,0
Cinco	17	29,8	40	70,2
Seis	13	33,3	26	66,7
Más de seis	16	33,3	32	66,7
<b>TOTAL</b>	<b>295</b>	<b>32,0</b>	<b>628</b>	<b>68,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

$p = 0,998$

La media de **edad** de las mujeres en los ciclos en los que se consiguió embarazo fue de 32,47 años (DE = 3,64 años), frente a 32,94 años (DE = 3,92 años) en los que no se consiguió, no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,079$ ). Al comparar la consecución o no de embarazo en las mujeres de edad inferior a 35 años con el resto, obtuvimos que en el primer grupo se realizaron 619 ciclos, consiguiéndose 209 embarazos (tasa de embarazo del 33,8%); en el segundo grupo se realizaron 304 ciclos, consiguiéndose embarazo en 86, (tasa de embarazo del 29,2%), no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,094$ ).

La media de edad de la **menarquia** en los ciclos en los que se consiguió embarazo fue de 12,50 años (DE = 1,22 años), frente a 12,45 años (DE = 1,11 años) en los que no se consiguió, no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,518$ ).

La **duración de la menstruación** en los ciclos en los que se consiguió embarazo alcanzó una media de 4,09 días (DE = 1,11 días), frente a los 4,19 días (DE = 1,21 días) en los que no se consiguió, no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,237$ ). La media del **intervalo entre reglas** fue de 29,17 días (DE = 6,07 días) en los que se consiguió embarazo, frente a 29,07 días (DE = 5,75 días) en los ciclos en los que no se consiguió, no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,801$ ).

La media de **años de evolución** de la esterilidad o infertilidad en los ciclos en los que se consiguió embarazo fue de 3,27 años (DE = 2,29 años), frente a los 3,49 años (DE = 2,36 años) en los que no se consiguió, no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,175$ ).

La relación entre la consecución o no de embarazo y el **tipo de esterilidad** está reflejada en la tabla 21, mientras que la tabla 22 muestra la relación entre la consecución o no de embarazo y el **tipo de factor** causante de la esterilidad. En ninguno de los dos casos las diferencias son estadísticamente significativas ( $p = 0,066$  y  $p = 0,940$  respectivamente).

**Tabla 21. Relación entre embarazo y tipo de esterilidad.**

Esterilidad	Embarazo		No embarazo	
	n	%	n	%
Primaria	258	31,1	572	68,9
Secundaria	12	30,8	27	69,2
Infertilidad	25	46,3	29	53,7
<b>TOTAL</b>	<b>295</b>	<b>32,0</b>	<b>628</b>	<b>68,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

p = 0,066

**Tabla 22. Relación entre embarazo y tipo de factor.**

Factor	Embarazo		No embarazo	
	n	%	n	%
Masculino	154	31,4	336	68,6
Femenino	54	33,8	106	66,3
Mixto	82	31,7	177	68,3
Idiopático	5	35,7	9	64,3
<b>TOTAL</b>	<b>295</b>	<b>32,0</b>	<b>628</b>	<b>68,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

p = 0,940

Al comparar los ciclos en los que se llevó a cabo **IO** previa a la IIU, con aquellos que se desarrollaron de forma natural, obtuvimos 229 embarazos en los 661 ciclos inducidos (tasa de embarazo del 34,6%), frente a 66 en los 262 no inducidos (tasa de embarazo del 25,2%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,005$ ) y con un riesgo relativo (RR) de 1,38.

La tabla 23 muestra la relación entre la consecución o no de embarazo y el fármaco utilizado para la IO, en los ciclos inducidos, donde destaca que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tratamientos ( $p = 0,279$ ).

**Tabla 23. Relación entre embarazo y tipo de IO en los ciclos inducidos.**

Tratamiento	Embarazo		No embarazo	
	n	%	n	%
CC	16	29,6	38	70,4
hMG	36	29,8	85	70,2
FSH	177	36,4	309	63,6
<b>TOTAL</b>	<b>229</b>	<b>34,6</b>	<b>432</b>	<b>65,4</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

p = 0,279

La relación entre la consecución o no de embarazo y la dosis de **hCG** utilizada para desencadenar la ovulación está reflejada en la tabla 24, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre las distintas dosis utilizadas (p = 0,088).

**Tabla 24. Relación entre embarazo y dosis de hCG.**

Dosis	Embarazo		No embarazo	
	n	%	n	%
5.000 UI	1	16,7	5	83,3
10.000 UI	164	29,7	388	70,3
15.000 UI	72	32,6	149	67,4
20.000 UI	58	40,3	86	59,7
<b>TOTAL</b>	<b>295</b>	<b>32,0</b>	<b>628</b>	<b>68,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

p = 0,088

En cuanto al **tipo de inseminación**, en los 456 ciclos que se realizaron con semen de la pareja, se consiguieron 149 embarazos (tasa de embarazo del 32,7%), mientras que en los 467 que se utilizó semen de donante se consiguieron 146 (tasa de embarazo del 31,3%), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p = 0,646).

Se utilizó **apoyo en fase lútea** en 362 (39,2%) ciclos, consiguiéndose embarazo en 122 (tasa de embarazo del 33,7%), mientras que en los 561 (60,8%) restantes no se utilizó y se consiguió embarazo en 173 (tasa de embarazo del 30,8%), no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,362$ ).

La relación entre la consecución o no de embarazo y el tipo de tratamiento utilizado como apoyo en fase lútea está expresada en la tabla 25, donde destaca que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ninguno de los tratamientos ( $p = 0,763$ ).

**Tabla 25. Relación entre embarazo y tipo de tratamiento en fase lútea.**

Tratamiento	Embarazo		No embarazo	
	n	%	n	%
Progesterona	85	34,8	159	65,2
hCG	25	33,3	50	66,7
Dihidrogesterona	12	27,9	31	72,1
<b>TOTAL</b>	<b>122</b>	<b>33,7</b>	<b>240</b>	<b>66,3</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

$p = 0,673$

En cuanto a las variables intermedias, en los ciclos en los que se consiguió embarazo el **número total de folículos** alcanzó una media de 2,66 folículos (DE = 1,66 folículos), frente a los 2,31 folículos (DE = 1,51 folículos) de los ciclos en los que no se consiguió; estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p = 0,002$ ). Cuando se consiguió embarazo, la media de **folículos  $\geq 18$  mm** fue de 1,11 folículos (DE = 0,82 folículos), mientras que cuando no se consiguió fue de 0,93 folículos (DE = 0,74 folículos); estas diferencias son estadísticamente

significativas ( $p = 0,001$ ). La media de **folículos < 18 mm** alcanzados en los ciclos en los que se consiguió embarazo fue de 1,57 folículos (DE = 1,62 folículos), frente a 1,39 folículos (DE = 1,47 folículos) en los que no se consiguió, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,095$ ). Un análisis más detallado de la relación entre la consecución o no de embarazo y las dos primeras está reflejado en las tablas 26 y 27.

**Tabla 26. Relación entre embarazo y el número total de folículos.**

Folículos	Embarazo		No embarazo	
	n	%	n	%
Uno	84	25,5	245	74,5
Dos	84	34,4	160	65,6
Tres	51	32,3	107	67,7
Cuatro o más	76	39,6	116	60,4
<b>TOTAL</b>	<b>295</b>	<b>32,0</b>	<b>628</b>	<b>68,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

$p = 0,007$

**Tabla 27. Relación entre embarazo y el número de folículos  $\geq 18$  mm.**

Folículos	Embarazo		No embarazo	
	n	%	n	%
Ninguno	52	24,8	158	75,2
Uno	175	31,1	387	68,9
Dos o más	68	45,0	83	55,0
<b>TOTAL</b>	<b>295</b>	<b>32,0</b>	<b>628</b>	<b>68,0</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

$p = 0,000$

Al analizar la relación entre el **lado de la ovulación** y la consecución o no de embarazo, obtenemos 111 embarazos en los 346 ciclos en que se ovuló con el lado derecho (tasa de embarazo del 32,1%), mientras que obtenemos 180 embarazos en los 564 ciclos en que se ovuló con el lado

izquierdo (tasa de embarazo del 31,9%), no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,958$ ).

Cuando analizamos el **espesor endometrial**, obtenemos una media de 9,276 mm (DE = 2,172 mm) en los ciclos en los que se consiguió embarazo, frente a 8,889 mm (DE = 1,985 mm) en los que no se consiguió; estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p = 0,008$ ).

## 6.2. Embarazo a término.

El **número de ciclos** realizados y su relación con la consecución o no de embarazo a término están expresados en la tabla 28.

**Tabla 28. Relación entre embarazo a término y número de ciclos realizados.**

Ciclos	A término		No a término	
	n	%	n	%
Uno	77	23,8	246	76,2
Dos	48	21,9	171	78,1
Tres	38	26,0	108	74,0
Cuatro	24	26,4	67	73,6
Cinco	13	22,8	44	77,2
Seis	11	28,2	28	71,8
Más de seis	13	27,1	35	72,9
<b>TOTAL</b>	<b>224</b>	<b>24,3</b>	<b>699</b>	<b>75,7</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

$p = 0,941$

La media de **edad** de las mujeres en los ciclos en los que se consiguió embarazo a término fue de 32,12 años (DE = 3,57 años), frente a 33,01 años (DE = 3,90 años) en los que no se consiguió, siendo estas

diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,002$ ). Al comparar la consecución o no de embarazo a término en las mujeres de edad inferior a 35 años con el resto, obtuvimos que en el primer grupo se realizaron 619 ciclos, consiguiéndose 165 embarazos a término (tasa de embarazo a término del 26,7%); en el segundo grupo se realizaron 304 ciclos, consiguiéndose embarazo a término en 59 (tasa de embarazo a término del 19,4%), siendo estas diferencias también estadísticamente significativas ( $p = 0,016$ ).

La media de edad de la **menarquia** en los ciclos en los que se consiguió embarazo a término fue de 12,50 años (DE = 1,29 años), frente a 12,45 años (DE = 1,10 años) en los que no se consiguió, no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,622$ ).

La **duración de la menstruación** en los ciclos en los que se consiguió embarazo a término alcanzó una media de 4,07 días (DE = 1,11 días), frente a los 4,18 días (DE = 1,20 días) en los que no se consiguió, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,198$ ). La media del **intervalo entre reglas** fue de 29,47 días (DE = 6,82 días) en los que se consiguió embarazo a término, frente a 28,98 días (DE = 5,50 días) en los ciclos en los que no se consiguió, no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,275$ ).

La media de años de evolución de la esterilidad o infertilidad en los ciclos en los que se consiguió embarazo a término fue de 3,24 años (DE = 2,28 años), frente a los 3,48 años (DE = 2,36 años) en los que no se consiguió, no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,188$ ).

La relación entre la consecución o no de embarazo a término y el **tipo de esterilidad** está reflejada en la tabla 29, donde destaca que las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ( $p = 0,013$ ).

**Tabla 29. Relación entre embarazo a término y tipo de esterilidad.**

Esterilidad	A término		No a término	
	n	%	n	%
Primaria	194	23,4	636	76,6
Secundaria	8	20,5	31	79,5
Infertilidad	22	40,7	32	59,3
<b>TOTAL</b>	<b>224</b>	<b>24,3</b>	<b>699</b>	<b>75,7</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

$p = 0,013$

La tabla 30 muestra la relación entre embarazo a término y el **tipo de factor** causante de la esterilidad.

**Tabla 30. Relación entre embarazo a término y tipo de factor.**

Factor	A término		No a término	
	n	%	n	%
Masculino	127	25,9	363	74,1
Femenino	37	23,1	123	76,9
Mixto	57	22,0	202	78,0
Idiopático	3	21,4	11	78,6
<b>TOTAL</b>	<b>224</b>	<b>24,3</b>	<b>699</b>	<b>75,7</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

$p = 0,655$

Al comparar los ciclos en los que se llevó a cabo **IO** previa a la IIU, con aquellos que se desarrollaron de forma natural, obtuvimos 167 embarazos a término en los 661 ciclos inducidos (25,3% del total de ciclos inducidos), frente a 57 en los 262 no inducidos (21,8% del total de ciclos no

inducidos), no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,262$ ).

La tabla 31 muestra la relación entre la consecución o no de embarazo a término y el fármaco utilizado para la IO en los ciclos inducidos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,297$ ).

**Tabla 31. Relación entre embarazo a término y tipo de IO en los ciclos inducidos.**

Tratamiento	A término		No a término	
	n	%	n	%
CC	10	18,5	44	1,5
hMG	27	22,3	94	77,7
FSH	130	26,7	356	73,3
<b>TOTAL</b>	<b>167</b>	<b>25,3</b>	<b>494</b>	<b>74,7</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

$p = 0,297$

La relación entre la consecución o no de embarazo a término y la **dosis de hCG** utilizada para desencadenar la ovulación está reflejada en la tabla 32, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las distintas dosis ( $p = 0,245$ ).

**Tabla 32. Relación entre embarazo a término y dosis de hCG.**

Dosis	A término		No a término	
	n	%	n	%
5.000 UI	1	16,7	5	83,3
10.000 UI	131	23,7	421	76,3
15.000 UI	48	21,7	173	78,3
20.000 UI	44	30,6	100	69,4
<b>TOTAL</b>	<b>224</b>	<b>24,3</b>	<b>699</b>	<b>75,7</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

$p = 0,245$

En cuanto al **tipo de inseminación**, de los 456 ciclos que se realizaron con semen de la pareja, se consiguieron 107 embarazos a término (tasa de embarazo a término del 23,5%), mientras que en los 467 que se utilizó semen de donante se consiguieron 117 (tasa de embarazo a término del 25,1%), no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,574$ ).

De los 362 (39,2%) ciclos en los que se realizó **apoyo en fase lútea**, se consiguió embarazo a término en 85 (tasa de embarazo a término del 23,5%), mientras que de los 561 (60,8%) ciclos en los que no se realizó se obtuvieron embarazo a término en 139 (tasa de embarazo del 24,8%), no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,654$ ).

La relación entre la consecución o no de embarazo a término y el tipo de tratamiento utilizado como apoyo durante la fase lútea está expresada en la tabla 33, las diferencias entre los distintos tipos de tratamiento no son estadísticamente significativas ( $p = 0,647$ ).

**Tabla 33. Relación entre embarazo a término y tipo de tratamiento en fase lútea.**

Tratamiento	A término		No a término	
	n	%	n	%
Progesterona	59	24,2	185	75,8
hCG	18	24,0	57	76,0
Dihidrogesterona	8	18,6	35	81,4
<b>TOTAL</b>	<b>85</b>	<b>23,5</b>	<b>277</b>	<b>75,5</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

$p = 0,647$

En cuanto a las variables intermedias, en los ciclos en los que se consiguió embarazo a término el **número total de folículos** alcanzó una

media de 2,56 folículos (DE = 1,68 folículos), frente a los 2,38 folículos (DE = 1,53 folículos) de los ciclos en los que no se consiguió, no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,128$ ). Cuando se consiguió embarazo a término la media de **folículos  $\geq 18$  mm** fue de 1,08 folículos (DE = 0,83 folículos), mientras que cuando no se consiguió fue de 0,96 folículos (DE = 0,75 folículos), siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,031$ ). La media de **folículos  $< 18$  mm** alcanzados en los ciclos en los que se consiguió embarazo a término fue de 1,50 folículos (DE = 1,65 folículos), frente a 1,43 folículos (DE = 1,48 folículos) en los que no se consiguió, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,562$ ).

Un análisis más detallado del número total de folículos y su relación con la consecución o no de embarazo a término, está reflejado en la tabla 34.

**Tabla 34. Relación entre embarazo a término y el número total de folículos.**

Folículos	A término		No a término	
	n	% <sup>a</sup>	n	% <sup>a</sup>
Uno	74	22,5	255	77,5
Dos	59	24,2	185	75,8
Tres	38	24,1	120	75,9
Cuatro o más	53	27,6	139	72,4
<b>TOTAL</b>	<b>224</b>	<b>24,3</b>	<b>699</b>	<b>75,7</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

p = 0,630

Así mismo, la relación existente entre embarazo a término y la variable intermedia número de folículos  $\geq 18$  mm, puede observarse en la tabla 35.

**Tabla 35. Relación entre embarazo a término y el número de folículos  $\geq 18$  mm.**

Folículos	A término		No a término	
	n	% <sup>a</sup>	n	% <sup>a</sup>
Ninguno	42	20,0	168	80,0
Uno	134	23,8	428	76,2
Dos o más	48	31,8	103	68,2
<b>TOTAL</b>	<b>224</b>	<b>24,3</b>	<b>699</b>	<b>75,7</b>

n = número de ciclos en frecuencias absolutas.

p = 0,034

Al analizar la relación entre el **lado de la ovulación** y la consecución o no de embarazo a término, observamos que de los 346 (38,0%) ciclos en los que se ovuló con el ovario derecho, se consiguió embarazo a término en 85 (tasa de embarazo a término del 24,6%) mientras que en los 564 (62,0%) en los que se ovuló con el ovario izquierdo, se consiguió embarazo a término en 136 (tasa de embarazo a término del 24,1%), no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,877$ ).

Por último, cuando analizamos el **espesor endometrial** obtenemos una media de 9,296 mm (DE = 2,095 mm) en los ciclos en los que se consiguió embarazo a término, frente a 8,922 mm (DE = 2,033 mm) en los que no se consiguió, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,017$ ).

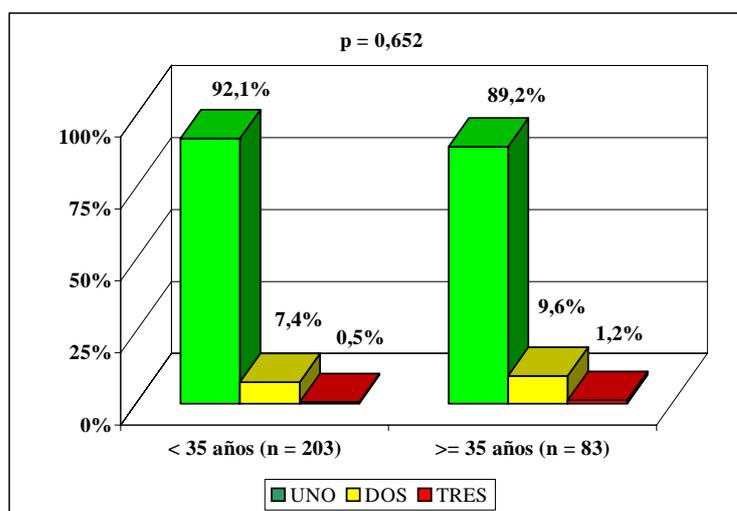
### 6.3. Número de embriones.

Presentamos únicamente la relación del número de embriones con la edad de la mujer, las variables derivadas de la intervención y las variables intermedias, en los 286 (31%) ciclos en que se consiguió al menos un embrión.

La media de **edad** de las mujeres, así como la DE, se distribuyeron del siguiente modo: en los 261 ciclos en los que se obtuvo un embrión 32,32 años (DE = 3,62 años), en los 23 en los que se obtuvieron dos embriones 33,22 años (DE = 3,77 años) y en los 2 en los que se obtuvieron tres embriones 33,0 años (DE = 4,24 años), no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,512$ ).

El gráfico 1 muestra el número de embriones en las mujeres de edad inferior a 35 años, por un lado, y en las de edad superior o igual a 35 años por otro; las diferencias tampoco son estadísticamente significativas ( $p=0,652$ ).

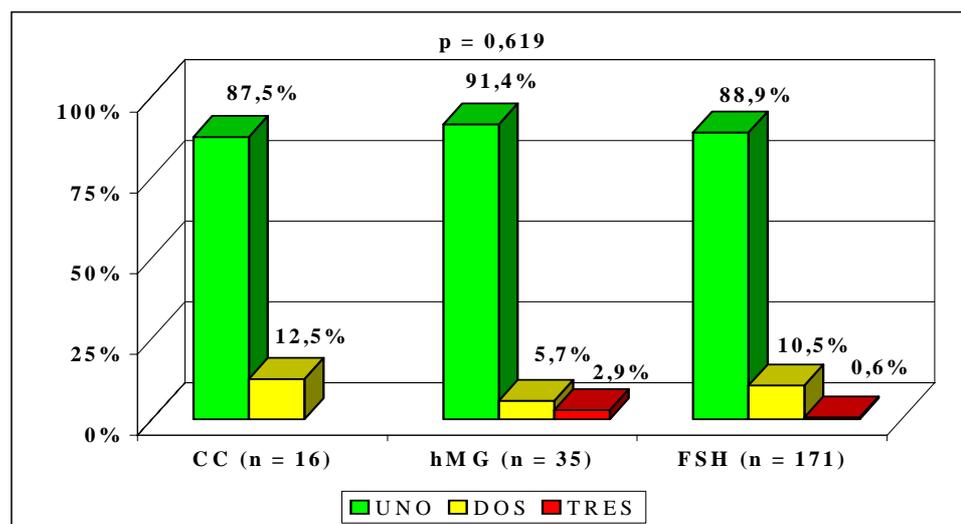
**Gráfico 1. Número de embriones según la edad de la mujer.**



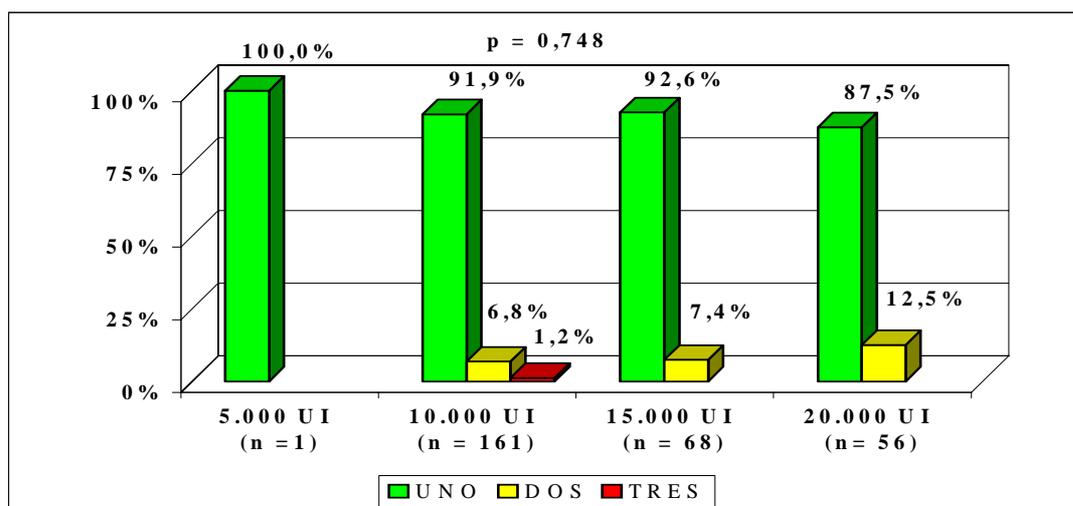
Al comparar los 222 (77,6%) ciclos en los que se llevó a cabo IO previa a la IIU, con los 64 (22,4%) que se desarrollaron de forma natural, obtuvimos un embrión en 198 (89,2%) de los primeros, frente a 63 (98,4%) de los segundos; dos embriones en 22 (9,9%) de los primeros, frente a 1 (1,6%) de los segundos; los 2 (0,7%) ciclos en los que se obtuvo tres embriones fueron ciclos inducidos. Las diferencias no son estadísticamente significativas ( $p = 0,069$ ).

El gráfico 2 muestra el número de embriones según el fármaco utilizado para la IO, en los ciclos inducidos, donde destaca que no se obtuvo ningún embarazo triple con CC.

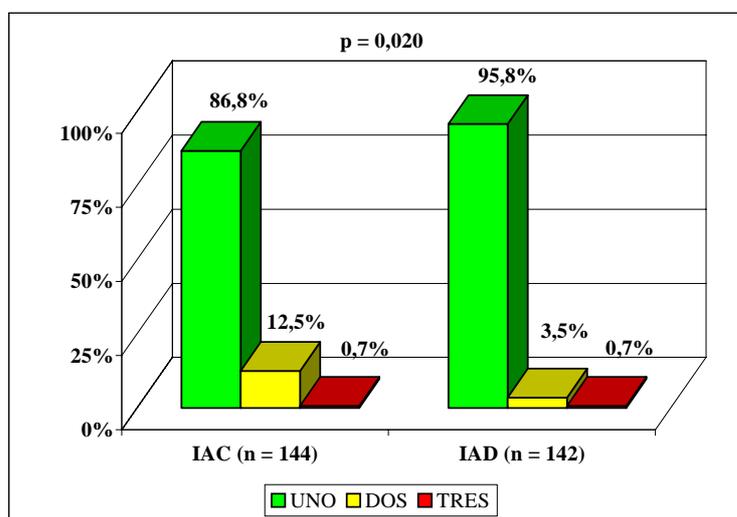
**Gráfico 2. Número de embriones según el tratamiento utilizado para IO.**



La relación del número de embriones con la **dosis de hCG** utilizada para desencadenar la ovulación está reflejada en el gráfico 3, donde destaca que se consiguió sólo 1 embarazo con un embrión cuando se utilizaron 5.000 UI de hCG, y que los 2 embarazos con tres embriones se encuentran en el grupo de 20.000 UI de hCG.

**Gráfico 3. Número de embriones según la dosis de hCG utilizada.**

En cuanto al **tipo de inseminación** y su relación con el número de embriones, está reflejada en el gráfico 4, donde destaca que las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ( $p = 0,020$ ).

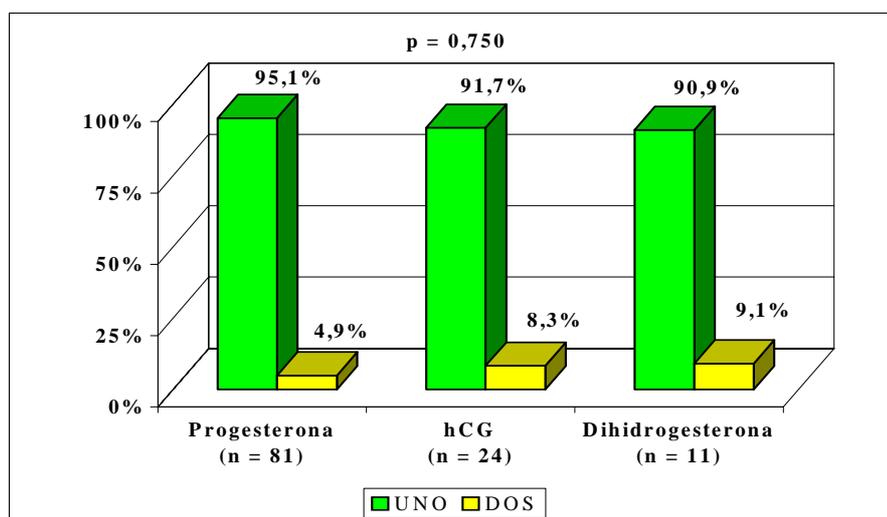
**Gráfico 4. Número de embriones según el tipo de inseminación.**

Se utilizó **apoyo en fase lútea** en 116 (40,6%) ciclos, consiguiéndose un embrión en 109 (94,0%) y dos embriones en los otros

7 (6,0%), mientras que no se utilizó apoyo en fase lútea en 170 (59,4%) ciclos, consiguiéndose un embrión en 152 (89,4%) ciclos, dos embriones en 16 (9,4%) y tres embriones en 2 (1,2%), no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,287$ ).

La relación entre el número de embriones y el tipo de tratamiento utilizado como apoyo en fase lútea está expresada en el gráfico 5. Nótese que no aparecen tres embriones porque fueron conseguidos en ciclos en los que no se utilizó ningún tratamiento como apoyo durante la fase lútea.

**Gráfico 5. Número de embriones según el fármaco utilizado como apoyo en fase lútea.**

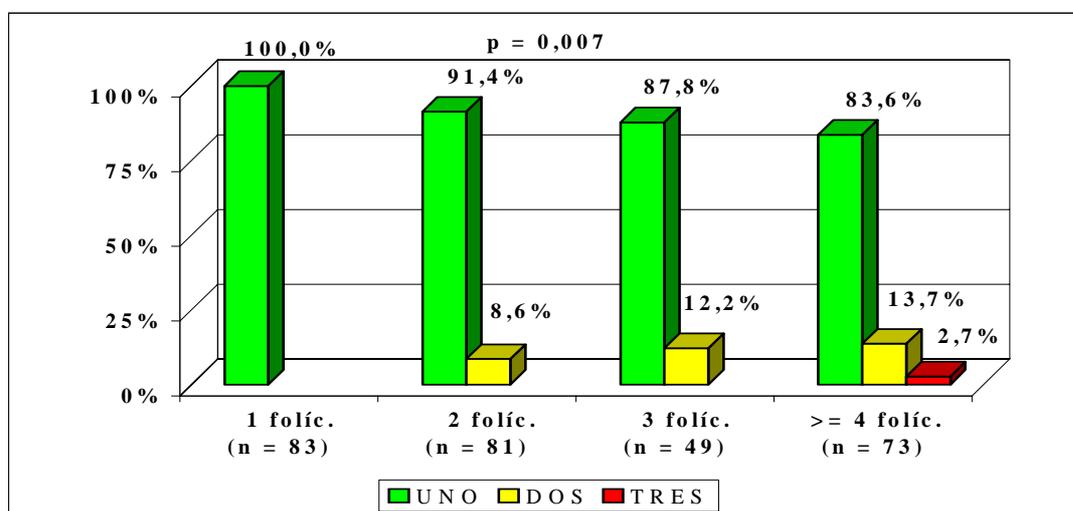


En cuanto a las variables intermedias, en los ciclos en los que se consiguió un embrión el **número total de folículos** alcanzó una media de 2,57 folículos (DE = 1,67 folículos), frente a los 3,43 folículos de media (DE = 1,34 folículos) en los ciclos en los que se consiguieron dos embriones y los 5,00 folículos (DE = 1,41 folículos) en los 2 ciclos en que se consiguieron los tres embriones, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,008$ ). Al realizar las pruebas post hoc de Tukey se

observó que existían diferencias entre la consecución de un embrión y la consecución de dos embriones ( $p = 0,041$ ).

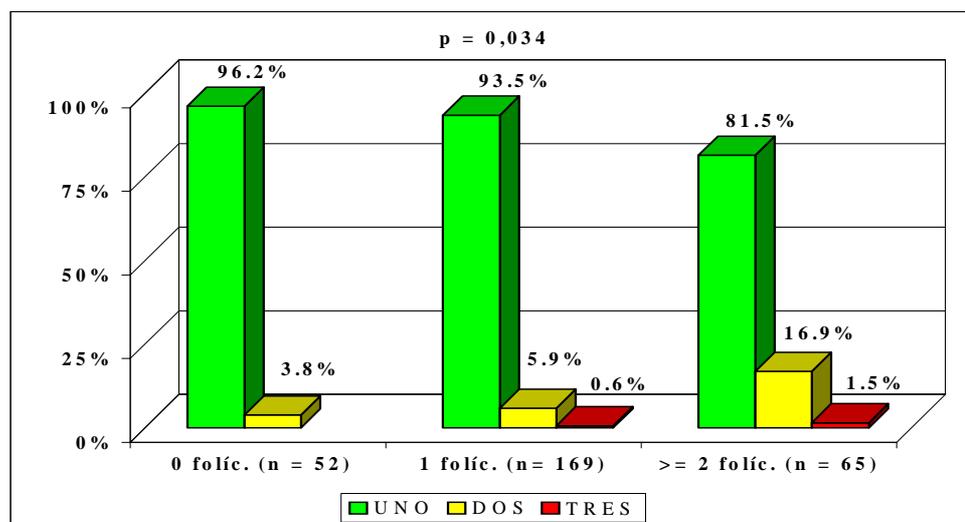
Un análisis más detallado de esta relación puede observarse en el gráfico 6 donde destaca que, primero, con un folículo sólo se consigue un embrión, segundo, los 2 embarazos con tres embriones se consiguieron con cuatro o más folículos y, tercero, las diferencias observadas son estadísticamente significativas ( $p = 0,007$ ).

**Gráfico 6. Número de embriones según el número total de folículos.**



En cuanto a la media de **folículos  $\geq 18$  mm**, cuando se consiguió un embrión fue de 1,07 folículos (DE = 0,81 folículos), cuando se consiguieron dos embriones fue de 1,48 folículos (DE = 0,79 folículos), y cuando se consiguieron tres fue de 2,00 folículos (DE = 1,41 folículos) estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p = 0,021$ ). El gráfico 7 muestra la relación entre esta variable y el número de embriones.

**Gráfico 7. Número de embriones según el número de folículos  $\geq 18$  mm.**



La media de **folículos  $< 18$  mm** alcanzados en los ciclos en los que se consiguió un embrión fue de 1,52 folículos (DE = 1,61 folículos), frente a 2,00 folículos (DE = 1,68 folículos) en los que se consiguieron dos y 3,00 folículos (DE = 2,83 folículos) en los que se consiguieron tres embriones, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,182$ ).

Al analizar la relación entre el **lado de la ovulación** y el número de embriones, observamos que cuando la mujer ovuló con el ovario derecho, en 97 (90,7%) ciclos se consiguió un embrión, en 8 (7,5%) se consiguieron dos embriones y en 2 (1,9%) se consiguieron los tres embriones; por otro lado, cuando se ovuló con el ovario izquierdo en 161 (92,0%) ciclos se consiguió un embrión y en 14 (8,0%) se consiguieron dos embriones. Estas diferencias no son estadísticamente significativas ( $p = 0,191$ ).

Cuando analizamos el **espesor endometrial**, obtenemos una media de 9,262 mm (DE = 2,000 mm) en los ciclos en los que se consiguió un

embrión, frente a 9,752 mm (DE = 1,975 mm) en los que se consiguieron dos embriones y 9,500 mm (DE = 3,536 mm) en los que se consiguieron tres embriones; estas diferencias no son estadísticamente significativas ( $p = 0,585$ ).

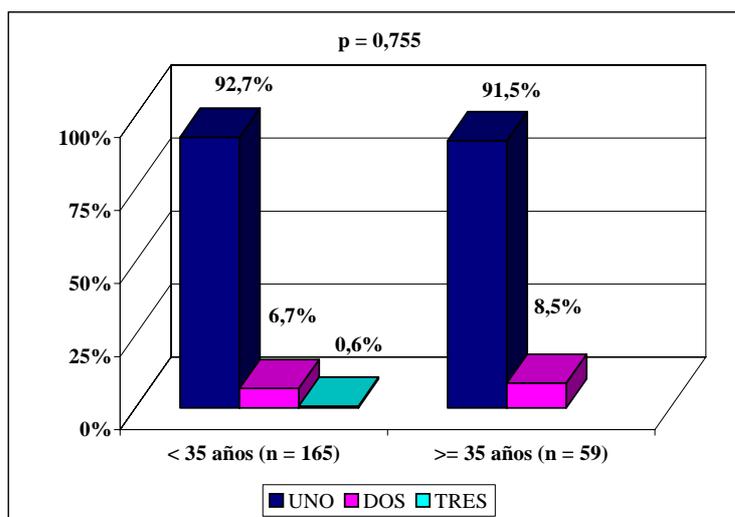
#### 6.4. Número de recién nacidos.

De igual forma que en la sección anterior, presentamos el análisis de la relación del número de recién nacidos con la edad de la mujer, así como con las variables derivadas de la intervención y las variables intermedias, en los 224 (24,3%) ciclos en que se consiguió al menos un recién nacido vivo.

La media de **edad** de las mujeres, así como la DE, se distribuyeron del siguiente modo: en los 207 ciclos en los que se obtuvo un recién nacido 32,10 años (DE = 3,58 años), en los 16 en los que se obtuvieron dos recién nacidos 32,50 años (DE = 3,88 años), en el único ciclo en que se obtuvieron tres recién nacidos la mujer tenía 30 años, no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,764$ ).

El gráfico 8 muestra el número de recién nacidos en las mujeres de edad inferior a 35 años, por un lado, y en las de edad superior o igual a 35 años por otro; las diferencias tampoco son estadísticamente significativas ( $p=0,755$ ).

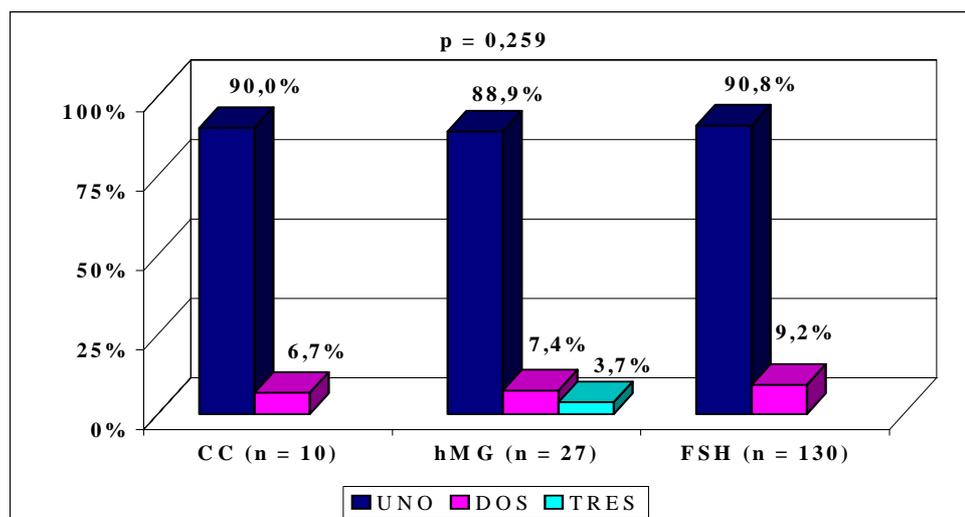
**Gráfico 8. Número de recién nacidos según la edad de la mujer.**



Al comparar los 167 (74,6%) ciclos en los que se llevó a cabo **IO** previa a la IIU, con los 57 (25,4%) que se desarrollaron de forma natural, obtuvimos un recién nacido en 151 (90,4%) de los primeros, frente a 56 (98,2%) de los segundos; dos recién nacidos en 15 (9,0%) de los primeros, frente a 1 (1,8%) de los segundos; el ciclo en el que se obtuvo tres recién nacido fue 1 (0,6%) ciclo inducido. Las diferencias no son estadísticamente significativas ( $p = 0,155$ ).

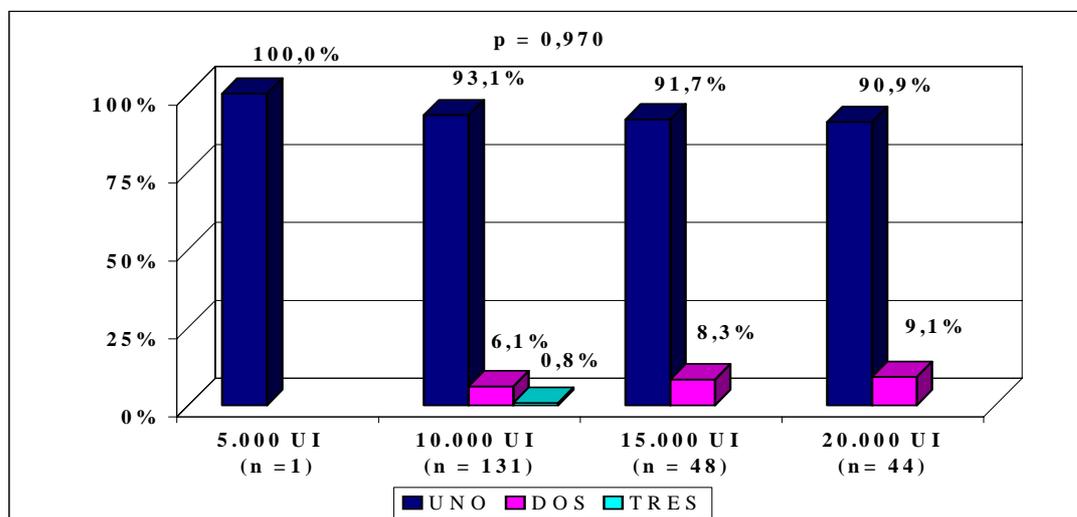
El gráfico 9 muestra la relación entre el número de recién nacidos y el fármaco utilizado para la IO, en los ciclos inducidos, donde destaca que el embarazo triple pertenece al grupo de hMG, y que las diferencias no son estadísticamente significativas ( $p = 0,259$ ).

**Gráfico 9. Número de recién nacidos según el tratamiento utilizado para IO.**



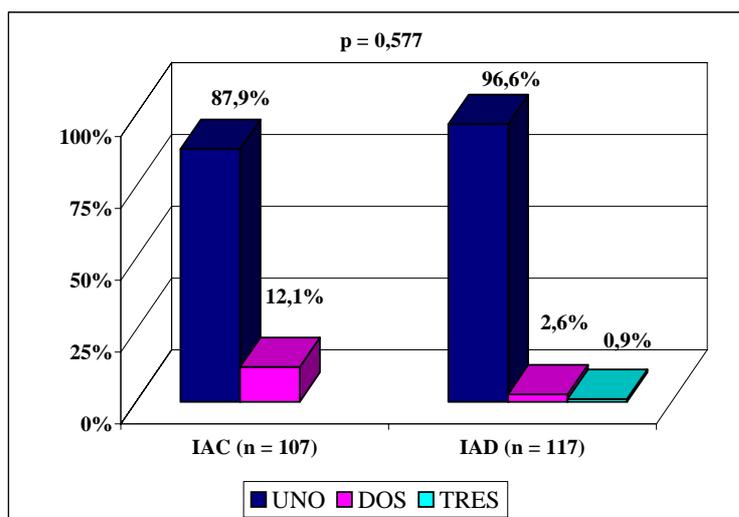
La relación entre el número de recién nacidos y la **dosis de hCG** utilizada para desencadenar la ovulación está reflejada en el gráfico 10.

**Gráfico 10. Número de recién nacidos según la dosis de hCG utilizada.**



En cuanto al **tipo de inseminación** y su relación con el número de recién nacidos, está reflejada en el gráfico 11, donde destaca que el único embarazo triple que llegó a término se consiguió con semen de donante.

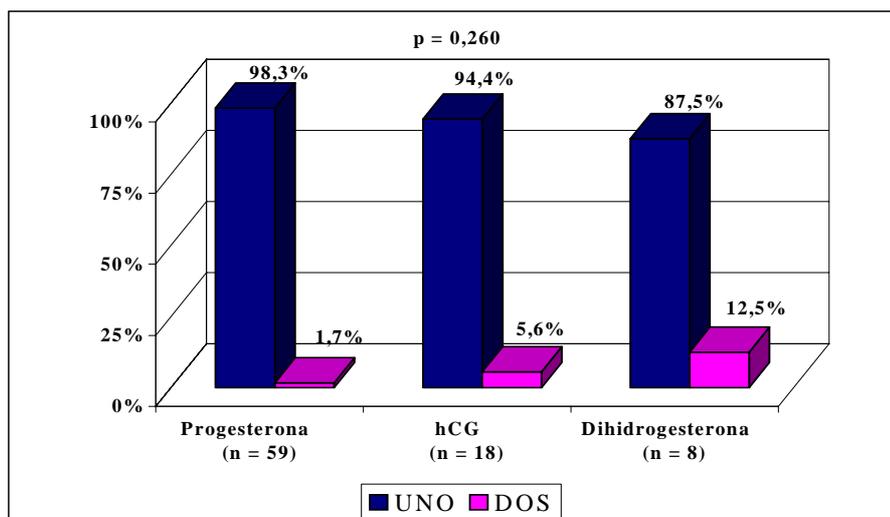
**Gráfico 11. Número de recién nacidos según el tipo de inseminación.**



Se utilizó **apoyo en fase lútea** en 85 (37,9%) ciclos, consiguiéndose un recién nacido en 82 (96,5%) y dos recién nacidos en los otros 3 (3,5%), mientras que no se utilizó apoyo en fase lútea en 139 (62,1%) ciclos, consiguiéndose un recién nacido en 125 (89,9%) ciclos, dos recién nacidos en 13 (9,4%) y tres recién nacidos en 1 (0,7%), no siendo las diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,186$ ).

La relación existente entre el número de recién nacidos y el tipo de tratamiento utilizado como apoyo en fase lútea, está expresada en el gráfico 12, pudiéndose observar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ningún tratamiento con respecto al número de recién nacidos que se consiguen ( $p = 0,260$ ). Hay que recordar que el embarazo con tres recién nacidos se obtuvo en un ciclo en el que no se utilizó apoyo en fase lútea.

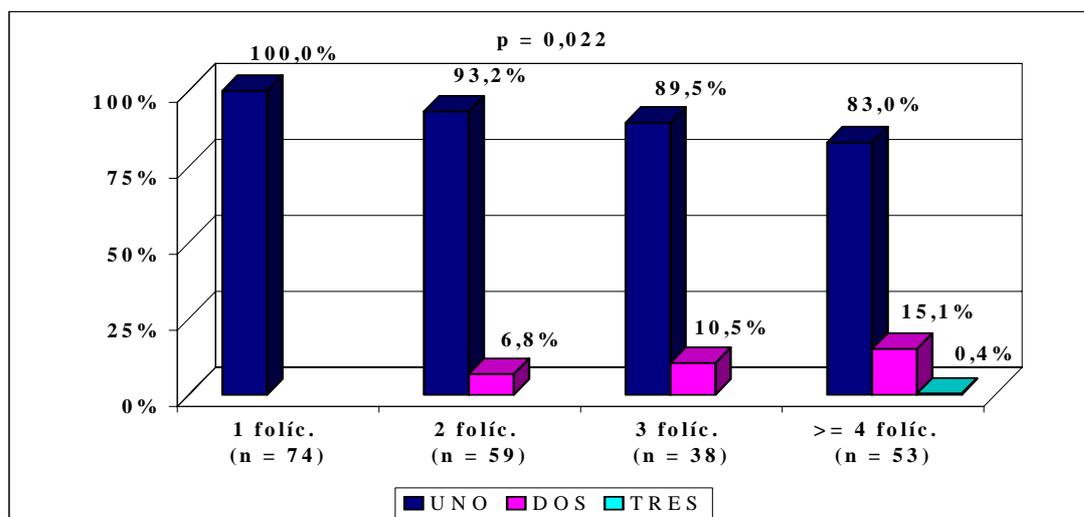
**Gráfico 12. Número de recién nacidos según el fármaco utilizado como apoyo en fase lútea.**



En cuanto a las variables intermedias, en los ciclos en los que se consiguió un recién nacido el **número total de folículos** alcanzó una media de 2,47 folículos (DE = 1,67 folículos), frente a los 3,56 folículos (DE = 1,31 folículos) de los ciclos en los que se consiguieron dos recién nacidos, mientras que en el ciclo en que se consiguieron los tres recién nacidos había 6 folículos; estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p = 0,005$ ).

Un análisis más detallado de esta relación puede observarse en el gráfico 13 donde destaca que, primero, con un folículo sólo se consigue un recién nacido, segundo, el embarazo con tres recién nacidos se consiguió con cuatro o más folículos, y tercero, las diferencias observadas son estadísticamente significativas ( $p = 0,022$ ).

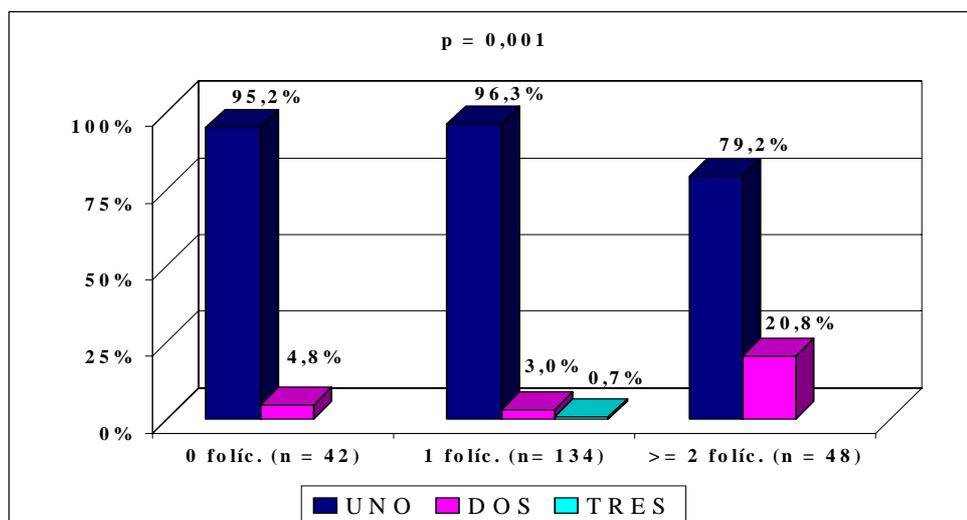
**Gráfico 13. Número de recién nacidos según el número total de folículos.**



En cuanto a la media de **folículos  $\geq 18$  mm**, cuando se consiguió un recién nacido fue de 1,04 folículos (DE = 0,81 folículos), cuando se consiguieron dos recién nacidos fue de 1,69 folículos (DE = 0,95 folículos), y cuando se consiguieron los tres sólo había uno; estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p = 0,010$ ).

El gráfico 14 muestra la relación entre el número de recién nacidos y el número de folículos  $\geq 18$  mm, donde se pudo observar que cuando existían dos o más folículos  $\geq 18$  mm, el 20,8% de los embarazos a término eran gemelares, si bien es cierto que el único embarazo a término con tres recién nacidos se consiguió con un solo folículo  $\geq 18$  mm. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,001$ ).

**Gráfico 14. Número de recién nacidos según el número de folículos  $\geq 18$  mm.**



La media de **folículos  $< 18$  mm** evidenciados ecográficamente en los ciclos en los que se consiguió un recién nacido fue de 1,44 folículos (DE = 1,63 folículos), frente a 1,94 folículos (DE = 1,69 folículos) en los que se consiguieron dos, mientras que cuando se consiguieron tres recién nacidos había cinco, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,053$ ).

Al analizar la relación entre el **lado de la ovulación** y el número de recién nacidos, observamos que cuando se ovuló con el ovario derecho, en 76 (89,4%) ciclos se consiguió un recién nacido, en 8 (9,4%) se consiguieron dos recién nacidos y en 1 (1,2%) se consiguieron los tres recién nacidos; por otro lado, cuando se ovuló con el ovario izquierdo en 129 (94,9%) ciclos se consiguió un recién nacido y en 7 (5,1%) se consiguieron dos recién nacidos. Estas diferencias no son estadísticamente significativas ( $p = 0,205$ ).

Cuando analizamos el **espesor endometrial**, obtenemos una media de 9,263 mm (DE = 2,104 mm) en los ciclos en los que se consiguió un recién nacido, frente a 9,875 mm (DE = 1,933 mm) en los que se consiguieron dos recién nacidos, en el ciclo que se consiguieron los tres recién nacidos el endometrio alcanzó un espesor de 7,000 mm; estas diferencias no son estadísticamente significativas ( $p = 0,291$ ).

## 7. REGRESIÓN LOGÍSTICA.

El análisis de regresión logística, tomando como dependientes las variables embarazo, embarazo a término, número de embriones y número de recién nacidos, y probando la pertinencia de la inclusión en el modelo, como variables independientes, del resto de variables mediante el método “introducir” (enter), nos permitió conocer las variables que reunían los criterios de inclusión mediante el método “paso a paso” (stepwise).

La tabla 36 presenta los resultados del análisis de regresión logística utilizando como variable dependiente la consecución o no de **embarazo**, observándose que las únicas variables con capacidad predictora del éxito en la consecución del embarazo tras IIU fueron la edad, el tipo de esterilidad, el número de folículos  $\geq 18$  mm y el espesor del endometrio.

Un análisis más detallado de la tabla evidencia que en las mujeres de menos de 35 años la probabilidad de conseguir embarazo es un 41% superior a la de las mujeres de más de 35 años. Por otro lado, las mujeres diagnosticadas de infertilidad tienen una probabilidad más de dos veces superior de conseguir embarazo que aquellas diagnosticadas de esterilidad primaria. La variable más fuertemente asociada en el modelo de regresión logística fue el número de folículos  $\geq 18$  mm, cuando este número es de dos la probabilidad de conseguir embarazo es casi tres veces superior a cuando solamente existen folículos entre 16 y 18 mm. Por último cuando el espesor endometrial es igual o superior a 9 mm la probabilidad de embarazo aumenta en un 38%.

**Tabla 36. Modelo de regresión logística predictor del éxito en inseminación intrauterina para embarazo.**

<b>Variable</b>	<b>OR<sup>a</sup></b>	<b>IC<sup>b</sup></b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>			0,029
<35	1,41	(1,04 - 1,92)	
<b>Tipo de esterilidad</b>			0,040
Esterilidad secundaria	0,92	(0,45 - 1,85)	
Infertilidad	2,09	(1,18 - 3,71)	
<b>Folículos <math>\geq</math> 18 mm (número)</b>			0,001
1	1,32	(0,92 - 1,90)	
$\geq$ 2	2,36	(1,50 - 3,71)	
<b>Espesor endometrial (mm)</b>			0,030
$\geq$ 9	1,38	(1,03 - 1,84)	

<sup>a</sup>Odds ratio.

<sup>b</sup>Intervalo de confianza del 95%

La tabla 37 muestra los resultados del análisis de regresión logística utilizando como variable dependiente la consecución o no de **embarazo a término**. En este caso las variables predictoras fueron la edad y el tipo de esterilidad.

Las mujeres con menos de 35 años tienen una probabilidad un 67% superior de conseguir embarazo a término que las de 35 años o más; asimismo las mujeres que consultan por infertilidad tienen una probabilidad dos veces y media superior de conseguir embarazo a término comparada con las que consultan por esterilidad primaria, es decir, con las que nunca han conseguido un embarazo. El número de folículos  $\geq$  18 mm y el espesor endometrial, al contrario de lo que observábamos en la tabla 36, no parecen ser variables predictoras a la hora de conseguir el embarazo a término.

**Tabla 37. Modelo de regresión logística predictor del éxito en inseminación intrauterina para embarazo a término.**

Variable	OR <sup>a</sup>	IC <sup>b</sup>	p
<b>Edad (años)</b>			0,004
<35	1,67	(1,18 – 2,35)	
<b>Tipo de esterilidad</b>			0,005
Esterilidad secundaria	0,79	(0,35 – 1,75)	
Infertilidad	2,56	(1,43 – 4,61)	
<b>Folículos ≥ 18 mm (número)</b>			0,059
1	1,20	(0,80 – 1,78)	
≥2	1,78	(1,09 – 2,90)	
<b>Espesor endometrial (mm)</b>			0,144
≥9	1,26	(0,92 – 1,73)	

<sup>a</sup>Odds ratio.

<sup>b</sup>Intervalo de confianza del 95%

Por último, utilizando como variables dependientes el **número de embriones** y el **número de recién nacidos**, respectivamente, la única variable predictora fue el número de folículos ≥ 18 mm, de tal modo que, para la primera la odds ratio fue de 3,28 ( $p = 0,005$ ), y para la segunda fue de 8,34 ( $p = 0,001$ ).

## **VI. DISCUSIÓN**

## **1. DISCUSIÓN DEL MATERIAL Y MÉTODOS.**

### **1.1. Diseño.**

Los diseños más potentes para aportar evidencias sólidas en la investigación clínica son los estudios experimentales, y dentro de estos los ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria. No obstante, todos somos conscientes de las dificultades que suelen llevar aparejadas este tipo de diseños por sus limitaciones éticas y los permisos consiguientes, por la dificultad de aceptación por parte de los pacientes, e incluso por cierta “cultura” de investigación que es necesaria para que los servicios se impliquen en este tipo de estudios. En nuestro caso, la necesidad de individualizar el tratamiento de acuerdo a las características de las parejas hace que el diseño de un ensayo clínico aleatorio sea extraordinariamente complejo, y de alguna manera éticamente inaceptable (de hecho, la mayoría de los estudios con los que contrastamos nuestros resultados no son ensayos clínicos randomizados). Por ello, pensamos que la mejor aproximación a un ensayo clínico sería un estudio clínico cuasi-experimental <sup>(110)</sup>.

### **1.2. Sujetos.**

La inclusión en el estudio de todas aquellas parejas sometidas a ciclos de IIU durante un periodo tan largo como son 24 meses, nos asegura, en cierta medida, evitar un sesgo de selección. Si bien es cierto que todas ellas acuden a un único centro, y que lo ideal sería un estudio multicéntrico

que nos proporcionara una muestra más heterogénea, también somos conscientes de que la realización de un estudio de este tipo entraña importantes dificultades. Por otra parte, hay que considerar que buena parte de los servicios de asistencia a parejas estériles o infértiles se realiza en el ámbito de las clínicas privadas, por lo que resulta muy difícil asegurarse que la población de estudio es representativa de la población en este tipo de problemas de salud. En cualquier caso, la selección de parejas de nuestro estudio no vendría condicionada por criterios de gravedad o de dificultad para conseguir embarazo, pues más del 90% de ellos realizaban su primera consulta por este problema.

### **1.3. Intervenciones.**

Los protocolos utilizados en el centro, y por ende los descritos en la presente tesis, están basados en la información científica y en los medios diagnóstico-terapéuticos más utilizados por la mayoría de los autores durante el periodo de realización del estudio. Son por tanto protocolos muy similares a los utilizados en muchos otros centros de Reproducción Asistida, lo que garantiza la reproductibilidad del estudio.

## 1.4. Variables predictoras.

La mayor parte de las variables seleccionadas parten de la experiencia de otros estudios, publicados en revistas de factor de impacto, de características similares al nuestro <sup>(112-122)</sup>. No obstante, ninguno de estos estudios tienen en cuenta algunas variables que nosotros pensamos que debían ser analizadas, debido a su íntima relación con la fecundidad de una mujer o a su posible implicación fisiológica en el ciclo ovárico; estas variables son la edad de la menarquia, el tipo menstrual (dividido en sus dos componentes, duración e intervalo de la menstruación, para un mejor análisis), el tipo de esterilidad por el que consultan (teniendo en cuenta las definiciones en castellano, ya que los textos anglosajones utilizan otros términos que pueden llevarnos a confusión), el número total de folículos, el número de folículos < 18 mm, y por último la distribución de los folículos en cada ovario y por ende el lado de ovulación.

- **Edad de la mujer.**

Pensamos que es conveniente considerar la edad de la mujer en la primera consulta para poner de manifiesto a qué edad consultan por primera vez aquellas mujeres que tienen un problema de esterilidad o de fertilidad. No obstante, es de sobra conocido por todos que, en el campo de la Medicina de la Reproducción, desde que las parejas inician la relación con el profesional hasta que esta relación médico-paciente concluye, con o sin éxito, pueden pasar periodos de tiempo considerables y por ende cambiar la edad a la que realmente la mujer se somete a gran parte del tratamiento. Es

por esto por lo que creímos interesante considerar también la edad de la mujer al comienzo de cada ciclo de IIU.

Para un mejor análisis de la influencia de esta variable en el éxito del programa de IIU, la hemos dicotomizado en dos valores. Aunque algunos autores eligieron como punto de corte la edad de 40 años <sup>(117-119, 123, 124)</sup>, nosotros, al igual que otros <sup>(112, 121, 125)</sup>, elegimos los 35 años. Las razones fueron, entre otras, porque es una edad muy relacionada con el incremento del riesgo de cromosomopatías y porque cada vez las parejas no sólo son más impacientes a la hora de concebir un hijo cuando éste no llega, sino que además poseen considerable información sobre todas las técnicas que existen a su alcance. Por este motivo se está adelantando la edad a la que las parejas consultan por su problema de esterilidad, reduciéndose el número de pacientes en el grupo de edad superior a 40 años.

- **Edad de la menarquia.**

No hemos encontrado ningún estudio que relacione esta variable con los resultados finales en un programa de IIU. Sin embargo pensamos que es un indicador que podría estar relacionado con la fecundidad puesto que es el signo más claro y objetivable del comienzo de la edad reproductiva en una mujer.

- **Tipo menstrual.**

Tampoco existen estudios que analicen una posible relación entre la fórmula menstrual de la mujer y la consecución o no de embarazo en un

programa de IIU. No obstante, un tipo menstrual fuera de lo normal es un signo de mal funcionamiento del ciclo femenino, lo que en teoría podría implicar no sólo la existencia de un problema de base, sino también una peor respuesta al tratamiento o una mayor dificultad a la hora de indicarlo o ajustarlo. Las dos características principales del tipo menstrual, duración del sangrado e intervalo entre reglas, fueron analizadas por separado para facilitar el proceso.

- **Tipo de esterilidad.**

Muy pocos estudios tienen en cuenta esta variable, y los que lo hacen no diferencian entre esterilidad e infertilidad <sup>(98, 117, 126)</sup>. Creemos que es importante diferenciar entre estas circunstancias, ya que no es lo mismo someterse a un programa de IIU con el objetivo de conseguir un hijo no habiendo alcanzado nunca ni siquiera un embarazo, que tener ya descendencia o que conseguir embarazos pero que no lleguen a término.

- **Años de evolución de la esterilidad.**

Algunos estudios tienen en cuenta esta variable <sup>(94, 99, 117, 120)</sup>. El tiempo que una pareja lleva intentando conseguir descendencia puede ser relevante por varios motivos, pero principalmente por la conocida relación inversamente proporcional entre la edad y la fertilidad <sup>(11, 122)</sup>.

- **Tipo de factor.**

La evaluación de la influencia que sobre el éxito de un programa de IIU ejercen las alteraciones diagnosticadas como causantes del problema de esterilidad o infertilidad, se ha realizado de múltiples maneras <sup>(117-120)</sup>. La necesidad de hacerlo de un modo lo más práctico posible nos ha llevado a tomar la decisión de clasificar la etiología de la esterilidad o infertilidad por factores, según afecte solamente al varón, a la mujer, a ambos o no se encuentre causa aparente en ninguno de ellos.

- **Número de ciclos de IIU.**

Aunque es una variable ampliamente analizada por multitud de autores <sup>(92, 114, 117-120, 127, 128)</sup>, no existe una evidencia clara sobre cual es el número ideal de ciclos de IIU a los que una mujer se debería someter hasta considerar un posible fracaso de la técnica.

- **Tipo de IO.**

Hoy en día la IO no se usa de forma sistemática en todos los ciclos de IIU, y cuando se utiliza no está claro qué fármaco es superior de entre los disponibles en el mercado (principalmente CC, hMG y FSH) <sup>(90, 129)</sup>. Sería importante averiguar con cual de los tres se consiguen no sólo unas mayores tasas de embarazo, sino también unas mayores tasas de nacidos vivos, usando similares técnicas de monitorización, desencadenamiento de la ovulación e inseminación. Por lo tanto nos parece sumamente interesante analizar

conjuntamente la efectividad de los tres protocolos de IO utilizados más comúnmente en un programa de IIU.

- **Dosis total de hCG.**

Las dosis más comúnmente utilizadas son las 5.000 UI y las 10.000 UI <sup>(112-120)</sup>; no obstante, según las circunstancias particulares de cada ciclo hemos utilizado dosis de 5.000 UI, 10.000 UI, 15.000 UI y 20.000 UI. Ningún autor utiliza 15.000 UI ó 20.000 UI, como hacemos nosotros en casi el 40% de los ciclos. La mayoría utilizan en todos sus ciclos la misma dosis, ya sean 5.000 UI <sup>(92, 94, 99, 112, 113, 120, 130, 131)</sup> ó 10.000 UI <sup>(98, 114, 132-135)</sup>; muy pocos utilizan estas dos dosis en el mismo estudio <sup>(117, 119)</sup>, y solamente Dickey et al. y Plosker et al. <sup>(115, 118)</sup>, que utilizan tanto las dos dosis como la ovulación espontánea, las comparan.

- **Tipo de inseminación.**

Quisimos diferenciar entre la pareja de la mujer y el donante a la hora de considerar el tipo de inseminación como posible factor influyente en los resultados del programa, no sólo porque el donante seleccionado es aquel que aporta el semen de mayor calidad de entre varios candidatos, sino también porque la implicación psicológica de éste en la necesidad de alcanzar el éxito en el programa de IIU es prácticamente nula comparada con la pareja de la mujer. La mayoría de los estudios relevantes se basan en la IAC <sup>(117, 118, 120)</sup>. Cuando comparamos con aquellos autores que también analizan la IAD observamos que la proporción de ciclos en los que se utiliza

semen de donante es diferente en nuestro estudio (prácticamente el 50%) al compararlo con otros <sup>(115, 134, 135)</sup>. Khalil et al. aportan una casuística más del doble de amplia en el caso de la IAC que en la IAD <sup>(134, 135)</sup>.

- **Apoyo en fase lútea.**

La utilización actual de tratamiento para fortalecer el ambiente hormonal durante la segunda fase del ciclo, y con ello facilitar la implantación del embrión, no es un hecho sistemático, sino más bien todo lo contrario, es decir, tan pronto se utilizan fármacos de distinta índole, como que no se utiliza ningún tratamiento de apoyo <sup>(117, 118, 120, 131, 133)</sup>. Algunos estudios no especifican si utilizan o no apoyo en fase lútea, otros matizan que no utilizan ningún tipo de apoyo <sup>(117, 134, 135)</sup>. De los que lo utilizan, algunos comparan dos (progesterona natural y hCG) <sup>(136)</sup>, pero la mayoría emplean el mismo fármaco en todos los ciclos, ya sea progesterona natural <sup>(109, 118, 120)</sup> o hCG <sup>(98, 133)</sup>. Solamente Manganiello et al. especifican que utilizan apoyo en fase lútea con progesterona natural si los niveles de esta hormona en sangre periférica son menores de 10 ng/ml <sup>(131)</sup>. Ningún estudio de características similares al nuestro analiza esta variable como predictora de éxito en programas de IIU, por lo que nos parece interesante poder aportar alguna luz a la necesidad o no de utilizar este aporte hormonal exógeno.

- **Número total de folículos.**

Ya sabemos que el folículo se convierte en una auténtica glándula productora de estrógenos como consecuencia de la activación de la aromatas

en las células de la granulosa <sup>(66)</sup>, por tanto no sería descabellado pensar que existe una relación directamente proporcional entre el número total de folículos y los niveles de estradiol. En base a este supuesto, y a algunos hallazgos publicados al respecto <sup>(113, 137)</sup>, decidimos incluir como posible variable a analizar la suma de todos los folículos visibles ecográficamente, en el control previo a la inseminación.

- **Número de folículos  $\geq 18$  mm.**

Numerosos estudios señalan el número de folículos dominantes como una variable predictora del éxito en programas de IO/IIU <sup>(97, 113, 117, 118, 120, 130)</sup>, sin embargo no existe acuerdo unánime sobre cuáles son las dimensiones ideales a la hora de determinar cuando un folículo dominante esta listo para liberar el ovocito; mientras que algunos autores consideran los 18 mm como el límite <sup>(112, 115, 120, 131)</sup> otros utilizan los 17 mm <sup>(130, 133)</sup> y otros los 16 mm <sup>(98, 99, 117-119, 138)</sup>. En nuestro trabajo las inseminaciones se han llevado a cabo cuando existía al menos un folículo  $\geq 16$  mm, pero hemos querido cuantificar también los ciclos en los que existían folículos  $\geq 18$  mm, para poder averiguar si con estas dimensiones foliculares la probabilidad de alcanzar embarazo es mayor.

- **Número de folículos  $< 18$  mm.**

Pocos estudios otorgan importancia al número de folículos no dominantes <sup>(113)</sup>, sin embargo hemos considerado interesante su cuantificación por su posible aportación a las concentraciones de estradiol

circulante y por ende su posible influencia desde el punto de vista hormonal, así como en contraposición a la variable anterior.

- **Lado de ovulación.**

Comúnmente asumimos que la ovulación ocurre aproximadamente el mismo número de veces en cada uno de los ovarios <sup>(139)</sup>, aunque hay estudios que defienden que ocurre más en el ovario derecho <sup>(140, 141)</sup>; lo que sí parece claro es que no hay ningún dato que haga pensar que ocurre más en el ovario izquierdo <sup>(142)</sup>. Además algunos autores postulan que cuando la ovulación se produce en el ovario derecho es más probable que se produzca un embarazo <sup>(143)</sup>. La importancia de este dato radicaría en las pacientes sometidas a ooforectomía unilateral en relación con su probabilidad de conseguir embarazo, si fuera cierto que éste se asociara más a ovular con un ovario en concreto.

- **Espesor endometrial.**

Aunque parece claro que existe una relación entre el espesor endometrial y la consecución o no de embarazo, lo que ha sido puesto de manifiesto en múltiples estudios <sup>(144-150)</sup>, algunos estudios recientes llevados a cabo en parejas diagnosticadas de esterilidad de origen desconocido, en tratamiento con CC y hMG, no apoyan este hecho <sup>(151)</sup>. Esta variable es, además, de fácil recogida durante el mismo acto ecográfico en que se recogen las variables referentes al número de folículos.

### 1.5. Variables resultado.

Es obvio que el resultado que espera conseguir una mujer cuando se somete a ciclos de IIU es un embarazo, por tanto la **tasa de embarazo** se convierte en una variable resultado primordial. Sin embargo si tenemos en cuenta que lo que realmente persiguen las mujeres que acuden a los centros de estudio y tratamiento de la esterilidad es conseguir un recién nacido vivo, hemos de considerar otra variable resultado necesaria: el **embarazo a término**.

Además, tenemos muy presente que los embarazos múltiples han aumentado en las últimas décadas como consecuencia de las actuaciones en el ámbito de la Medicina de la Reproducción, lo cual puede producir un incremento de la morbi-mortalidad, tanto materna como fetal <sup>(108)</sup>. Los embarazos gemelares, sin embargo, pueden ser considerados como un éxito del programa de IIU para la mayoría de parejas y profesionales, pero no deja de ser un embarazo de riesgo por lo que también quisimos analizar el **número de embriones y recién nacidos** que se conseguía en aquellos ciclos en los que se conseguía un embarazo.

## **1.6. Análisis estadístico.**

Al tratarse de variables biológicas, con un tamaño de muestra suficientemente grande, se les supone una distribución normal; sin embargo la utilización de la informática en el procesamiento y análisis de datos ha demostrado que esto no siempre es así, por lo tanto se creyó oportuno confirmar el ajuste de las variables a la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Sin obviar la necesidad del análisis bivariante, que orienta la toma de decisiones del proceso de regresión logística, éste último es un método estadístico que permite estimar la influencia de cada variable en la predicción de un evento sin que los resultados sean confundidos por terceras variables relacionadas tanto con el evento como con la variable predictora del estudio.

## 2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

### 2.1. Muestra.

Se trata de uno de los estudios de estas características que incluye un mayor número de parejas y ciclos (232 parejas sometidas a 923 ciclos).

La media de edad de las mujeres de nuestro estudio es muy parecida a la de otros estudios similares, lo que aboga a favor de la comparabilidad de nuestros resultados. En el mismo sentido se ha de considerar el hecho de que la periodicidad menstrual de las mujeres de nuestra muestra es similar a la del trabajo de Chang et al. <sup>(113)</sup>, uno de los pocos autores que mencionan este dato.

La media de años de evolución de la esterilidad que aportan algunos autores oscila entre los 3 y los 6,5 años <sup>(94, 95, 98, 99, 109, 117, 120, 131-133, 152)</sup>, encontrándose nuestra muestra dentro de este rango y muy cercana al límite inferior.

En cuanto al tipo de esterilidad, nuestros resultados concuerdan más con los publicados por Ho et al. <sup>(98)</sup>, que con los que publican Nuojua-Huttunen et al. <sup>(117)</sup>, que encuentra una alta proporción de esterilidad secundaria, casi similar a la primaria. En cualquier caso, en la población general también es más común la esterilidad primaria que la secundaria <sup>(7)</sup>.

Según la OMS, en los países industrializados, el factor masculino está presente como causa única de esterilidad en el 8% de las parejas, y el factor femenino en el 37%. Sin embargo, las cifras que suelen presentar los estudios realizados en centros de Medicina de la Reproducción son diferentes, en algunos, como sucede en nuestro estudio, predomina el factor

masculino sobre el femenino <sup>(99, 117, 131)</sup>, y en otros ocurre todo lo contrario <sup>(92, 94, 112, 118, 119)</sup>. El factor idiopático en muchos estudios es el predominante y en cualquier caso, siempre es muy superior a la frecuencia que nosotros encontramos (tan sólo el 1,7%) <sup>(92, 94, 112, 113, 117-120, 132, 134, 135)</sup>. Manganiello et al. son los únicos que clasifican la etiología de la esterilidad exactamente igual que nosotros <sup>(131)</sup>, obtiene unos resultados que se aproximan más a los nuestros. No obstante, la Sociedad Española de Fertilidad estima que aproximadamente un 40% de las parejas estériles lo son por causa femenina, otro 40% por causa masculina, y el 20% restante incluiría el factor mixto y la esterilidad de origen desconocido.

Las mujeres diagnosticadas de esterilidad primaria se sometieron a un mayor número de ciclos que aquellas diagnosticadas de esterilidad secundaria o infertilidad. Igual ocurre cuando existe factor masculino o mixto, frente al femenino y al idiopático. Al comparar el número de ciclos con los datos aportados por otros autores, observamos que el número máximo de ciclos analizados por cada uno de ellos oscila entre 3 y 11 ciclos <sup>(92, 94, 99, 109, 115, 118, 120, 130, 131, 134, 135, 152)</sup>. En nuestro caso, sólo en el 5,2% de las ocasiones se superaron los 6 ciclos, por lo que podemos afirmar que en este aspecto nuestra muestra se encuentra dentro de los rangos publicados.

## 2.2. Variables predictoras.

Nuestro trabajo estima la capacidad de predicción de éxito en un programa de IIU de diferentes variables, relativas tanto a la mujer como a las intervenciones realizadas y a los resultados intermedios derivados de éstas. Además analiza la capacidad de predicción de estas variables no sólo respecto a la consecución de embarazo, sino también respecto a la consecución de embarazo a término, al número de embriones y al número de recién nacidos vivos.

Entre las aportaciones más importantes de nuestro estudio cabe resaltar que nuestras tasas de embarazo se encuentran entre las mayores publicadas hasta ahora, superadas por pocos<sup>(92-99, 109, 130-133, 137, 153-171)</sup>. Esto probablemente se deba a que consideramos como embarazo “exitoso” también aquellos casos de embarazo bioquímico y embarazo ectópico. Pero no es menos cierto que nuestra tasa de embarazo a término es muy similar a la que se calcula en una pareja sana que no utiliza ningún método anticonceptivo<sup>(15)</sup>.

Así mismo, nuestros datos contradicen las aportaciones de otros trabajos con relación a ciertas variables predictoras de fracaso en programas de IIU. Estas variables son los **años de evolución** de la esterilidad, el **factor** causante de la esterilidad (etiología), el **número de ciclos** a los que se somete a la mujer, y el fármaco utilizado para la **IO**.

En concordancia con otros estudios<sup>(130, 172)</sup>, nuestros datos evidencian que la probabilidad de conseguir embarazo no está relacionada con los **años de evolución** de la esterilidad. Sin embargo, otros trabajos, aun

cuando la evolución de la esterilidad se aporta como una variable predictora en el éxito de la IIU, no muestran acuerdo en cuanto a cuál es el punto de corte en el tiempo de evolución de la esterilidad <sup>(94, 117, 120, 173, 174)</sup>. Este hecho podría atribuirse a que en muchas parejas no se conseguía el embarazo porque existía una alteración anatómica o fisiológica en uno o ambos miembros de la misma. Al diagnosticarlo y aplicar el tratamiento adecuado, se obtenían resultados favorables independientemente del tiempo de duración de este impedimento.

Nuestros datos, al contrario de lo que muestran otros estudios similares <sup>(109, 117-119, 175-177)</sup>, no nos permiten considerar el **tipo de factor** como una variable predictora de éxito, aunque la mayor tasa de embarazo la obtenemos en el grupo de parejas con esterilidad de origen desconocido, estas diferencias no alcanzan significación estadística. Múltiples explicaciones se han ofrecido al hecho de que sin existir una etiología demostrada se consiga no sólo el embarazo, sino también la mayor tasa de embarazo por ciclo: se puede tratar de parejas subfértiles <sup>(178)</sup>, o puede que la superovulación aumente el número de ovocitos disponibles con lo que aumentan las probabilidades de embarazo <sup>(94, 132)</sup>; además, si aplicamos la IIU esta probabilidad aumenta más todavía <sup>(97)</sup>.

Algunos estudios apuntan una disminución de la tasa de embarazo conforme se incrementa el **número de ciclos** <sup>(117, 118, 120, 127, 128)</sup>. En nuestro trabajo no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la tasa de embarazo con el incremento del número de ciclos, lo que está en concordancia con otros estudios <sup>(92, 94, 115, 119)</sup>. Pensamos que si aplicamos correctamente las técnicas de IO/IIU en todos los ciclos hemos de esperar

resultados similares; es más, debido a la enorme variabilidad individual en este tipo de pacientes, podemos ajustar mejor las dosis utilizadas en la IO a medida que conocemos mejor la respuesta de cada mujer en ciclos previos.

Una reciente revisión de Cochrane Library pone de manifiesto que la verdadera utilidad de la **IO** necesitan ser investigada más exhaustivamente <sup>(90)</sup>. Nuestro trabajo es el primero que analiza conjuntamente la efectividad de los tres protocolos de IO utilizados más comúnmente en un programa de IIU, además de analizar también aquellos ciclos en los que no se utiliza ningún tratamiento para favorecer el desarrollo folicular. Algunos autores comparan ciclos no inducidos frente a ciclos inducidos con CC <sup>(132)</sup>, con hMG <sup>(92, 94, 98, 109)</sup> o con FSH <sup>(95)</sup>; otros lo hacen utilizando el mismo protocolo de IO en todos los ciclos <sup>(112-115, 117, 134, 135)</sup>, y por último también hay quienes establecen comparaciones entre dos protocolos terapéuticos distintos <sup>(99, 119, 120, 131, 133, 155, 179)</sup> o, como Plosker et al., establecen tres protocolos distintos pero predominantemente combinando dos fármacos <sup>(118)</sup>. Los resultados de nuestro estudio sugieren que no existen diferencias entre CC, hMG y FSH a la hora de conseguir embarazo.

Nuestros resultados con CC son similares a los publicados por Arici et al. <sup>(132)</sup> en cuanto a la tasa de embarazo conseguida con este fármaco. También están en consonancia con los que presentan Ecochard et al. <sup>(99)</sup> que no encuentran ninguna ventaja de hMG frente a CC, y aunque Manganiello et al. <sup>(131)</sup> concluyen que tanto la tasa de embarazo como la de embarazo a término es más alta con hMG frente a CC, si analizamos los datos que presentan estos autores, tanto en su estudio como en el nuestro se debe concluir lo mismo: que no existen diferencias estadísticamente significativas

entre la efectividad de uno y otro fármaco, si bien es cierto que clínicamente sí las hay.

Existen estudios que demuestran la efectividad de hMG, incluso comparado con FIV. Peterson et al. <sup>(109)</sup> en un estudio de cohorte prospectivo y un posterior meta-análisis en el que evalúan un total de 40 publicaciones, concluyen que tres o cuatro ciclos de IO/IIU usando hMG son estadísticamente más efectivos y baratos que un ciclo de FIV. En nuestro estudio tres ciclos de hMG son igual de efectivos que tres ciclos de CC o de FSH.

Aunque existen algunos estudios que evalúan la efectividad de FSH frente a otros tratamientos <sup>(179)</sup>, la mayoría utilizan parejas diagnosticadas de esterilidad de origen desconocido. Balasch et al. <sup>(133)</sup>, sin embargo, comparan la efectividad de FSH frente a CC también en parejas con factor masculino, obteniendo tasas de embarazo significativamente mayores en el grupo de FSH. Hughes <sup>(97)</sup>, en un meta-análisis que incluye 22 publicaciones, llega a las mismas conclusiones que el estudio anterior y estima una tasa de embarazo del 15% para FSH. Esta tasa de embarazo es menor que la obtenida en nuestro estudio, no sólo para FSH, sino también para los otros dos grupos de tratamiento. Las tasas de embarazo con FSH de nuestro estudio, aún siendo superiores a las publicadas por otros autores <sup>(97, 133)</sup>, no evidencian diferencias estadísticamente significativas con las que obtenemos con CC y hMG.

El modelo de regresión logística no permitió incluir a la IO como variable predictora, sin embargo, el porcentaje de embarazos con FSH es mayor que con CC y hMG, aunque las diferencias no alcanzan significación

estadística. No obstante, hay que considerar que los grupos de CC y hMG tienen un tamaño muestral muy inferior al de FSH, lo que reduciría la potencia de contraste.

Por otro lado, las variables predictoras de embarazo ajustadas en el modelo de regresión logística fueron: la **edad**, el **tipo de esterilidad**, el **número de folículos  $\geq 18$  mm** y el **espesor endometrial**, estas dos últimas son variables extrínsecas a la mujer e inherentes a las intervenciones; las variables predictoras de embarazo a término fueron solamente la **edad** y el **tipo de esterilidad**, y la única variable predictora de embarazo con más de un embrión o recién nacido vivo fue el **número de folículos  $\geq 18$  mm**. El resto de variables no se mostraron como predictoras de éxito frente a ninguna de las variables resultado.

Numerosas publicaciones ponen de manifiesto una relación inversamente proporcional entre la **edad** y la fecundidad femenina <sup>(118, 119, 123-125, 157, 161, 165, 167, 180-182)</sup>. Esta relación se ha sugerido que es debida al indudable paso de los años que produce un deterioro anatómico y fisiológico en el aparato reproductor, de tal manera que aparece una disminución de la receptividad uterina, disminución de la calidad de los ovocitos e incluso en ciertas edades un ambiente hormonal perimenopáusico <sup>(122, 183, 184)</sup>.

En nuestro estudio, en el análisis bivalente, la edad no presentaba una asociación estadísticamente significativa con la probabilidad de éxito para conseguir el embarazo. Pensamos que esta ausencia de relación podía deberse a la confusión atribuible a variables como el número de folículos o el espesor endometrial, variables muy relacionadas con la edad <sup>(113)</sup>. El modelo de regresión logística evidenció que, aún cuando no es una variable con alta

capacidad predictora, la variable edad debía incluirse en el mismo. Estos hallazgos concuerdan con los de otros autores <sup>(112, 117, 121, 157, 177)</sup>.

En el estudio de Nuojua-Huttunen et al. <sup>(117)</sup> el **tipo de esterilidad** no aparece como variable predictora de embarazo. En nuestro caso, si bien es cierto que la tasa de embarazo en mujeres infértiles (46,3%) es mayor que en las afectadas de esterilidad secundaria (30,8%) y primaria (31,1%), el análisis bivariante no mostraba diferencias significativas. Sin embargo, al incluirla en el modelo de regresión logística, las mujeres diagnosticadas de infertilidad tienen una probabilidad de conseguir embarazo más de dos veces superior que las diagnosticadas de esterilidad. Por otro lado, cuando la variable resultado es embarazo a término, el análisis bivariante evidencia una asociación estadísticamente significativa, con una tasa de embarazo a término del 40,7% en aquellas diagnosticadas de infertilidad frente al 23,4% y 20,5% en esterilidad primaria y secundaria respectivamente. También aparece en el modelo de regresión logística, con una probabilidad de conseguir embarazo a término dos veces y media superior en las mujeres que consultan por infertilidad. Es decir, las pacientes con historia de aborto presentaban sorprendentemente una tasa de embarazo a término significativamente mayor que el resto.

Nuestro estudio evidenció que el **número de folículos  $\geq 18$  mm** fue la variable más fuertemente asociada a la probabilidad de conseguir embarazo en el modelo de regresión logística, observándose que la probabilidad de conseguir embarazo es casi tres veces mayor cuando existen dos o más folículos  $\geq 18$  mm comparado con los ciclos en los que se lleva a cabo la inseminación con folículos entre 16 y 18 mm de diámetro medio. La

mayoría de estudios señalan el número de folículos dominantes como una variable predictora del éxito en programas de IIU, pero sin ponerse de acuerdo en las dimensiones folículo dominante <sup>(113, 117, 118, 120, 130)</sup>. Algunos autores, incluso establecen hasta cuatro categorías usando como límites 12, 15, 18 y 21 mm respectivamente <sup>(114)</sup>. Ciertamente este hallazgo nos obliga a revisar no sólo el número, sino también las dimensiones foliculares ideales para realizar la inseminación garantizando el mayor éxito posible. Además, el modelo de regresión logística también evidenció asociación entre esta variable y el número de embriones y recién nacidos vivos, en contraposición a los hallazgos de otros autores <sup>(115, 117, 130, 185, 186)</sup>, si bien es cierto que hay autores <sup>(187)</sup> que, como nosotros, encuentran relación entre el número de folículos maduros y los embarazos múltiples. Nuestra tasa de embarazos múltiples (5,8% a término) se encuentra entre los valores más bajos hasta ahora publicados <sup>(92, 115, 117, 130)</sup>, y muy por debajo de la tasa de embarazos múltiples asociados a la FIV (25-30%) que aporta la American Society for Reproductive Medicine (1995). Solo el 0,3% de los embarazos a término fueron triples. No obstante hay que constatar que cuando existía un gran número de folículos de estas dimensiones se proponía a la pareja la cancelación del ciclo o la reconversión a FIV por el riesgo de SHO y gestación múltiple.

Por otro lado, en el análisis bivariado de nuestro trabajo, observamos que cuando el número total de folículos es mayor o igual a cuatro se obtienen las mayores tasas de embarazo por ciclo (39,6%) presentando diferencias estadísticamente significativas con el resto de valores de la variable. Sin embargo, esta variable no entró en el modelo de

regresión logística, por lo que es un claro ejemplo de variable confusora, asociada muy probablemente al número de folículos  $\geq 18$  mm, que sí es una variable predictora.

El **espesor endometrial** parece estar muy relacionado con la tasa de embarazo tanto en ciclos inducidos con CC y/o hMG <sup>(115, 148)</sup>, como en ciclos de FIV <sup>(144-147, 149)</sup>. En nuestro estudio, el modelo de regresión logística estimaba que la probabilidad de conseguir embarazo era un 38% superior cuando obteníamos espesores endometriales iguales o superiores a 9 mm.

## **VII. CONCLUSIONES**

1. Según nuestros datos, las mujeres de menos de 35 años tuvieron una probabilidad de conseguir embarazo un 41% superior a la de las mujeres de más de 35 años.
2. Acorde a nuestra experiencia, la probabilidad de conseguir embarazo a término fue un 67% superior en las mujeres de menos de 35 años.
3. Nuestros datos reflejan que, las mujeres diagnosticadas de infertilidad mostraron una probabilidad 2,09 veces superior de conseguir embarazo, frente a las que consultaron por esterilidad primaria.
4. En función de nuestros resultados, la probabilidad de conseguir embarazo a término fue 2,56 veces superior en las mujeres diagnosticadas de infertilidad, frente a las diagnosticadas de esterilidad primaria.
5. De nuestra casuística se puede deducir también que, cuando el número de folículos  $\geq 18$  mm fue de dos, la probabilidad de conseguir embarazo fue 2,36 veces superior a cuando solamente existían folículos entre 16 y 18 mm.
6. Según nuestros datos, la probabilidad de conseguir dos o más embriones fue 3,28 veces superior, y la de conseguir dos o más recién nacidos fue 8,34 veces superior, cuando el número de folículos  $\geq 18$  mm fue de dos o más.
7. Nuestros resultados muestran que, cuando el espesor endometrial fue igual o superior a 9 mm la probabilidad de embarazo aumentó en un 40%.
8. En nuestra experiencia, los años de evolución de la esterilidad, el factor causante de esterilidad, el número de ciclos y la IO, así como el resto de variables objeto de estudio, no fueron factores pronóstico en IIU.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

1. Senanayake P. Contraception by the end of the 20<sup>th</sup> century – the role of the voluntary organizations. *Hum Reprod* 1994; 9: 1088-1096.
2. Rowe PJ. Epidemiology of infertility. En: Genazzani AR, et al., editors. *Advances in gynecological endocrinology*. Carnforth: The Parthenon Publishing Group 1989; p. 527-534.
3. Abma JC, Chandra A, Mosher WD, Peterson L, Piccinnio L. (Centers for Disease Control and Prevention, National Center For Health Statistics), Fertility, family planning and women`s health: new data from the 1995 National Survey of Family Growth, Informe N° 19; Series 23, 1997.
4. Hirsch MB, Mosher WD. Characteristics of infertile women in the United States and their use of infertility services. *Fertil Steril* 1987; 47: 618-625.
5. O.M.S. Antecedentes. En: *Adelantos recientes en materia de concepción con ayuda médica*. Serie de informes Técnicos n° 820, 2-7, 1992.
6. Gray RH. Epidemiology of infertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1990; 2: 113-129.
7. Templeton A, Fraser C, Thompson B. The epidemiology of infertility in Aberdeen. *Br Med J* 1990; 301: 148-152.
8. Vanrell JA. Esterilidad, subfertilidad e infertilidad: definición, frecuencia y etiología. En Vanrell JA, Calaf J, editores. *Fertilidad y esterilidad humanas*. Barcelona: Masson-Salvat, 1992; p. 1-8.

9. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991; 56:192-193.
10. Stephen EH, Chandra A. Updated projections of infertility in the United States: 1995-2025. *Fertil Steril* 1998; 70: 30-34.
11. Tietze C. Reproductive span and rate of reproduction among Hutterite women. *Fertil Steril* 1957; 8: 89-93.
12. Tietze C, Guttmacher AF, Rubin S. Time required for conception in 1727 planned pregnancies. *Fertil Steril* 1950; 1: 338-343.
13. Botella J. Esterilidad e infertilidad humanas. Barcelona: Editoriales. Científico-Médica, 1971.
14. Fuentes A, Devoto L. Infertility after 8 years of marriage: a pilot study. *Hum Reprod* 1994; 9: 273-278.
15. Soules MR. The in vitro fertilization pregnancy rate: let`s be honest with one another. *Fertil Steril* 1985; 40: 511-513.
16. Laín Entralgo P. Historia Universal de la Medicina. Barcelona: Salvat Editores, 1972.
17. Laín Entralgo P. Historia Universal de la Medicina. Barcelona: Masson multimedia, 1998.
18. Lyons AS, Petrucelli RJ. Medicine, an illustrated history. New York: Abrams HN, incorporated, 1978.
19. Adashi E. The ovarian life cycle. En: *Reproductive Endocrinology*. Yen S, Jaffe R, editors. Philadelphia: Saunders, 1991; p. 181-237.

20. Hisaw F. Development of the graafian follicle and ovulation. *Physiol Rev* 1947; 27: 95-103.
21. Lintern-Moore S, Peters H, Moore GP, Faber M. Follicular development in the infant human ovary. *J Reprod Fertil*, 1974; 39: 53-64.
22. Peters H, Byskov AG, Himelstein-Braw R, Faber M. Follicular growth: the basic event of the mouse and human ovary. *J Reprod Fertil* 1975; 45: 559-566.
23. Gougeon A. Rate of follicular growth in the human ovary. En: *Follicular Maturation and Ovulation*. Rolland R et al., editors. Amsterdam: Excerpta Medica, 1982: p. 155-163.
24. Gougeon A. Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* 1986; 1: 81-87.
25. Gougeon A, Chainy G. Morphometric studies of small follicles in ovary of women at different ages. *J Reprod Fertil* 1987; 81: 433-442.
26. Gougeon A. Follicular growth to ovulation. En: Edwards R, editor. *Establishing a Successful Human Pregnancy*. New York:, Raven Press, 1990; p. 49-62.
27. Hillier S. Regulation of follicular oestrogen synthesis: a survey of current concepts. *J Endocrinol* 1981; 89: 3-18.
28. Hillier S. Sex steroid metabolism and follicular development in the ovary. *Oxf Rev Reprod Biol*, 1985; 7: 168-222.

29. Hillier S. Cellular basis of follicular endocrine function. En.: Hillier S, editor. Ovarian Endocrinology. London: Blackwell Scientific Publications, 1991; p. 73-106.
30. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6<sup>th</sup> ed. New York: Lippincott W & W, 1999.
31. Witschj E. Migration of the germ cells of the human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. Contrib Embryol 1948; 32: 69.
32. Mintz B. Embryological phases of mammalian gametogenesis. J Cell Comp Physiol 1960; 56: 31-39.
33. Pinkerton JHM, McKay DG, Adams C, Herting AT. Development of the human ovary- a study using histochemical techniques. Obstet Gynecol 1961; 18: 152-181.
34. Blandau RH, White BJ, Rumery RE. Observations on the movements of the living primordial germ cells in the mouse. Fertil Steril 1963; 14: 482-486.
35. Ohno S, Klinger HP, Atkin NB. Human oogenesis. Cytogenetics 1962; 1: 42-51.
36. Ohno S, Smith JB. Role of fetal follicular cells in meiosis of mammalian oocytes. Cytogenetics 1964; 3: 324-333.
37. Manotaya T, Potter EL. Oocytes in prophase of meiosis from squash preparations of human fetal ovaries. Fertil Steril 1963; 14: 378-385.

38. Page EW, Villet CA, Villet DB. Human Reproduction. Essentials of Reproductive and Perinatal Medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1981.
39. Weakley BS. Electron microscopy of the oocyte and granulosa cells in the developing ovarian follicles of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *J Anat* 1996; 100: 503-534.
40. Zamboni L. Fine morphology of the follicle wall and follicle cell-oocyte association. *Biol Reprod* 1974; 10: 125-149.
41. Anderson E, Albertini DF. Gap junctions between the oocyte and companion follicle cells in the mammalian ovary. *J Cell Biol* 1976; 71: 680-686.
42. Albrecht ED, Koos RD, Wehrenberg WB. Ovarian  $\Delta^5 - 3 - \beta$  - hydroxysteroid dehydrogenase and cholesterol in the aged mouse during pregnancy. *Biol Reprod* 1975; 13: 158-162.
43. Hafez ESE. Human Ovulation. Mechanisms, prediction, detection and induction. Amsterdam : North Holland Publishing Co., 1979.
44. Clermont Y, Trott M. Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial reveal. *Physiol Rev* 1972; 52: 198-236.
45. Heller CG, Clermont Y. Kinetics of the germinal epithelium in man. *Recent Prog Horm Res* 1964; 20: 545-549.
46. Graham H. Eternal Eve, The History of Gynaecology and Obstetrics. Garden City, NY: Doubleday and Company, Inc., 1951.

47. Magner LN. A History of Medicine. New York: Academic pres., 1997.
48. Speert H. Obstetric and Gynecologic Milestones Illustrated . New York: The Parthenon Publishing Group, 1996.
49. Pérez-López, FR. Hormonas y antihormonas en ginecología. Zaragoza: Prensas Universitarias de Zaragoza, 1998.
50. Reddi K, Wickings EJ, McNeilly AS, Baird DT, Hillier SG. Circulating bioactive follicle stimulating hormone and immunoreactive inhibina during the normal human menstrual cycle. Clin Endocrinol 1990; 33. 547-557.
51. Knecht M. Production of a cell associated and secreted plasminogen activator by cultured rat granulosa cells. Endocrinology 1986; 118: 348-353.
52. Galway AB, Lapolt PS, Tsafiriri A, Dargan Cm, Boime I, Hsueh AJ. Recombinant follicle-stimulating hormone induces ovulation and tissue plasminogen activator expression in hypophysectomized rats. Endocrinology 1990; 127: 3023-3028.
53. Hillier SG, Wickings EJ, Illingworth PI, Yong EL, Reichert LE Jr, Baird DT, et al. Control of immunoactive inhibina production by human granulosa cells. Clin Endocrinol 1991; 35: 71-78.
54. Adashi EY, Resnick CE, Hernández ER, May JV, Purchio AF, Twardzik DR. Potential relevance of insulin-like growth factor 1 to ovarian physiology: from basic science to clinical application. Semin Reprod Endocrinol 1989; 7: 94-103.

55. Schwall RH, Mason AJ, Wilcox JN, Bassett SG, Zeleznik AJ. Localization of inhibin/activin subunit m RNAs within the primate ovary. *Mol Endocrinol* 1990; 4: 75-79.
56. Richards JS. Maturation of ovarian follicles: actions and interactions of pituitary and ovarian hormones of follicular cell differentiation. *Physiol Rev* 1980; 60: 51-89.
57. Erickson GF, Wang C, Hsueh AJW. FSH induction of functional LH receptors in granulosa cells cultured in a chemically defined medium. *Nature* 1979; 279: 336-338.
58. Richards JS. Estradiol receptor content in rat granulosa cells during follicular development: modification by estradiol and gonadotropin. *Endocrinology* 1975; 97: 1174-1184.
59. Spicer LJ, Hammond JM. Regulation of ovarian function by catecholestrogens: current concepts. *J Steroid Biochem* 1989; 33: 489-501.
60. Hillier SG, Saunders PTK, White R, Parker MG. Oestrogen receptor mRNA and a related RNA transcript in mouse ovaries. *J Mol Endocrinol* 1989; 12: 39-45.
61. Hutz RJ, Dierschke DJ, Wolf RC. Induction of atresia of the dominant follicle in rhesus monkeys by local application of estradiol-17beta. *Am J Primatol* 1988; 15: 69-73.
62. Jalkanen J. Interaction of 17beta-estradiol and progesterone in human granulosa-luteal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 37: 143-153.

63. Rabinovici J, Blankstein J, Goldman B, Rudak E, Dor Y, Pariente C, et al. In vitro fertilization and primary embryonic cleavage are possible in 17-alfa-hydroxylase deficiency despite extremely low intrafollicular 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 693-697.
64. Pariente C, Rabinovici J, Lunenfeld B, Rudak E, Dor J, Mashiacha S, et al. Steroid secretion by granulosa cells isolated from a woman with 17-alfa-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 984-987.
65. Pellicer A, Miró F, Sampaio M, Gomez E, Bonilla-Musoles FM. In vitro fertilization as a diagnostic and therapeutic tool in a patient with partial 17,20 desmolase deficiency. *Fertil Steril* 1991; 55: 970-975.
66. Yong EL, Baird DT, Yates R, Reichert LE Jr, Hillier SG. Hormonal regulation of the growth and steroidogenic function of human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 842-849.
67. Flórez J, Armijo JA, Meiavilla A. *Farmacología humana*. Primera edición Pamplona : Ediciones Universidad de Navarra, S.A., 1991.
68. Lehninger AL. *Biochemistry*. New York: Worth Publishers, incorporated, 1989.
69. Fawcett DW. *A Textbook of histology*. 11<sup>th</sup> edition. Saunders WB Company, 1987.
70. Hschenk SL. Das Säugetier Künstlich befruchtet ausserhalb des Muttertieres. *Mitteilungen aus deem embryologischen Institut der K.K. Universität Wien*, 2, 107, 1878.
71. Hard AD. Artificial impregnation. *Medical World* 1909; 27. 163-164.

72. Fevold HL. Synergism of the follicle stimulating and luteinizing hormones in producing estrogen secretion. *Endocrinology* 1941; 28: 33-36.
73. Greep RO, van Dyke HB, Chow BF. Gonadotropins of the swine pituitary. I. Various biological effects of purified thyliakentrin (FSH) and pure metakentrin (ICSH). *Endocrinology* 1942; 30: 635-649.
74. Falck B. Site of production of estrogens in rat ovaries as studied by microtrasplants. *Acta Physiol Scand* 1959; 47 (suppl): 163-167.
75. Jensen EV, Jacobson HI. Fate of steroidal estrogens in target tissues. En: Pincus G, Vollmer EP, editors. *Biological activities of steroids in relation to cancer*. New York: Academic Press., 1960; p. 161-174.
76. Adashi EY. Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action: a hypothesis revisited. *Fertil Steril* 1984; 65: 265-268.
77. Sammour A, Biljan M, Tan SL, Tulandi T. A documented clomiphene-induced follicular development in pregnancy. *Hum Reprod* 2001; 6: 1098-1099.
78. Vanrell Díaz JA. Terapéutica hormonal en la esterilidad. En: Comparato MR, editor. *Terapéutica Hormonal en Ginecología*. Buenos Aires: El Ateneo, 1988; p. 127-147.
79. Brown JB. Pituitary control of ovarian function-concepts derived from gonadotropin therapy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1978; 8: 47-54.

- 
80. Seibel MM, Kamrava MM, McArdle C, Taymor ML. Treatment of polycystic ovarian disease with chronic low dose follicle stimulating hormone: biochemical changes and ultrasound correlation. *Int J Fertil* 1984; 29: 39-43.
  81. Polson DM, Mason HD, Saldahna MB, Franks S. Ovulation of single dominant follicle during treatment with low-dose pulsatile follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987; 26: 205-212.
  82. Shoham Z, Balen A, Patel A, Jacobs MS. Results of ovulation induction using human menopausal gonadotropin or purified follicle-stimulating hormone in hypogonadotropic hypogonadism patients. *Fertil Steril* 1991; 56: 1048-1053.
  83. Kerin JF, Kirby C, Peek J, Jeffrey R, Warnes GM, Matthews CD, et al. Improved conception rate after intrauterine insemination of washed spermatozoa from men with poor quality semen. *Lancet* 1984; 1: 533-535.
  84. Kruger TF, Menkeveld R, Stander FSH, Lombard CJ, Van der Merwe JP, Van Zyl JA, et al. Sperm morphologic features as a prognostic factor in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986; 46: 1118-1123.
  85. Tonetta SA, di Zerega GS. Intraovarian regulation of follicular maturation. *Endocr Rev* 1989; 10: 205-229.

- 
86. Mannaerts B, De Leeuw R, Gelen J, Van Ravestein A, Van wezenbeek P, Schuurs A, et al. Comparative in vitro and in vivo studies on the biological characteristics of recombinant human follicle-stimulating hormone. *Endocrinology* 1991; 129: 2623-2630.
  87. Cheung LP. Patient selection for assisted reproductive technology treatments. *Hong Kong Med J* 2000; 2: 177-183.
  88. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilization in idiopathic subfertility. *Lancet* 2000; 355:13-18.
  89. Philips Z, Barraza-Llorens M, Posnett J. Evaluation of the relative cost-effectiveness of treatments for infertility in the UK. *Hum Reprod* 2000; 15: 95-106.
  90. Cohlen GJ, Vandekerckhove P, te Velde ER, Habbema JD. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: Cd000360.
  91. Geva E, Yovel I, Lerner-Geva L, Lessing JB, Azem F, Amit A. Intrauterine insemination before transfer of frozen-thawed embryos may improve the pregnancy rate for couples with unexplained infertility: preliminary results of a randomized prospective study. *Fertil Steril* 2000; 73: 755-760.

- 
92. Chafkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA. A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. *Fertil Steril* 1991; 55: 252-257.
  93. Hurst B, Wallach E. Superovulation with intrauterine insemination: empiric therapy for infertile couples. *Postgraduate Obstetrics and Gynecology* 1990; 10: 1-6.
  94. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 780-786.
  95. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999; 340: 177-183.
  96. Check JH, Davies E, Adelson H. A randomized prospective study comparing pregnancy rates following clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin therapy. *Human Reprod* 1992; 7: 801-805.
  97. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997; 12: 1865-1872.

- 
98. Ho PC, So WK, Chan YF, Yeung WS. Intrauterine insemination after ovarian stimulation as a treatment for subfertility because of subnormal semen: a prospective randomized controlled trial. *Fertil Steril* 1992; 58: 995-999.
99. Ecochard R, Mathieu C, Royere D, Blache G, Rabilloud M, Czyba JC. A randomized prospective study comparing pregnancy rates after clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin before intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2000; 73: 90-93.
100. Balasch J, Miró F, Burzaco I, Casamitjana R, Civico S, Balleca JL, et al. The role of luteinizing hormone in the human follicle development and oocyte fertility: evidence from in vitro fertilization in a long-standing hypogonadotropic hypogonadism woman using recombinant human follicle-stimulating hormone. *Hum Reprod* 1995; 10: 1678-1683.
101. Bamford PN, Steele SJ. Uterine and ovarian carcinoma in a patient receiving gonadotropin therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1982; 89: 962-964.
102. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, and The Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1184-1203.

- 
103. Ron E, Lunenfeld B, Menczcer J, Blumstein T, Katz L, Oelsner G, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987; 125: 780-790.
104. Caro JJ, Johannes CN, Hartz SC, Marrs R, Miettinen OS. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies II. Invasive epithelial ovarian cancer in white women (letter). *Am J Epidemiol* 1993; 137: 928-929.
105. Franceschi S, La Vecchia C, Negri E, Giarneri S, Montella M, Conti E, et al. Fertility drugs and risk of epithelial ovarian cancer in Italy. *Hum Reprod* 1994; 9, 1673-1675.
106. Mantzavinos T, Kanakas N, Genatas C, Papadias K, Zourlas PA. Five years follow up in two patients with borderline tumors of the ovary hyperstimulated by gonadotropin therapy for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9: 2032-2033.
107. Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Martinez F, Balasch J. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with Gonadotropins: evidence form a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single center. *Hum Reprod* 2001; 16: 2124-2129.
108. The ESHRE Capri Workshop Group. Multiple gestation pregnancy. *Hum Reprod* 2000; 15: 1856-1864.

109. Peterson CM, Hatasaka HH, Jones KP, Poulson AM, Carell DT, Urry, RL. Ovulation induction with gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, nonrandomized, cohort study and meta-analysis. *Fertil Steril* 1994; 62: 535-543.
110. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research: principles and quantitative methods*. New York: Van Nostrand Reinhold, cop, 1982.
111. Seleh A, Tan SL, Biljan MM, Tulandi T. A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2000; 74: 509-511.
112. Brzechaffa PR, Daneshmand S, Buyalos, RP. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. *Hum Reprod* 1998; 13: 2110-2114.
113. Chang M, Chiang C, Chiu T, Hsieh TA, Soong Y. The antral follicle count predicts the outcome of pregnancy in a controlled ovarian hyperstimulation/intrauterine insemination program. *Journal of Assisted Reprod and Genetics* 1998; 15: 12-17.
114. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole KN, 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; 56: 89-92.

115. Dickey RP, Olar, TT, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Matulich EM. Relationship of follicle number and other factors to fecundability and multiple pregnancy in clomiphene citrate-induced intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 1992; 57: 613- 619.
116. Dickey RP, Olar TT, Taylor SN, Curole DN, Matulich EM. Relationship of endometrial thickness and pattern to fecundity in ovulation induction cycles: effect of clomiphene citrate alone and with human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 1993; 59: 756-760.
117. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999; 14: 698-703.
118. Plosker SM, Jacobson W, Amato P. Predicting and optimizing success in an intra-uterine insemination program. *Hum Reprod* 1994; 9: 2014-2021.
119. Sahakyan M, Harlow BL, Hornstein MD. Influence of age, diagnosis, and cycle number on pregnancy rates with gonadotropin-induced controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1999; 72: 500-504.
120. Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996; 11: 1892-1896.

121. Brzechaffa PR, Buyalos RP. Female and male partner age and menotrophin requirements influence pregnancy rates with human menopausal gonadotropin therapy in combination with intrauterine insemination. *Hum Reprod* 1997; 12: 29-33.
122. Cano F, Simón C, Remohí J, Pellicer A. Effect of aging on the female reproductive system: evidence for a role of uterine senescence in the decline in female fecundity. *Fertil Steril* 1995; 64: 584-589.
123. Corsan G, Trias A, Trout S, Kemmann E. Ovulation induction combined with intrauterine insemination in women 40 years of age and older: is it worthwhile?. *Hum Reprod* 1996; 11: 1109-1112.
124. Frederick J., Denker MS, Rojas A, Horta I, Stone SC, Ascha RH, et al. Is there a role for ovarian stimulation and intra-uterine insemination after age 40?. *Hum Reprod* 1994; 9: 2284-2286.
125. Yang JH, Wu M, Chao KH, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination in subfertility. How many cycles are sufficient?. *J Reprod Med* 1998; 43: 903-908.
126. Williams RS, Alderman J. Predictors of success with the use of donor sperm *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 332-337.
127. Burr RW, Siegberg R, Flaherty SP, Wang XJ, Matthews CD. The influence of sperm morphology and the number of motile sperm inseminated on the outcome of intrauterine insemination combined with mild ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 1996; 65: 127-132.

- 
128. Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril* 2001; 75: 88-91.
129. Bry-Gauillard H, Coulondre S, Cedrin-Durnerin I, Hugues JN. Benefits and risks of ovarian stimulation before intrauterine insemination. *Gynecol Obstet Fertil* 2000; 28: 820-831.
130. Dodson WA, Haney AF. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of infertility. *Fertil Steril* 1991; 55: 457-467.
131. Manganiello PD, Stern JE, Stukel TA, Crow H, Brinck-Johnsen T, Weiss JE. A comparison of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin for use in conjunction with intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997; 68: 405-412.
132. Arici A, Byrd W, Bradshaw K, Kutteh WH, Marshburn P, Carr BR. Evaluation of clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin treatment: a prospective, randomized, crossover study during intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 1994; 61: 314-318.
133. Balasch J, Ballescá JL, Pimentel C, Creus M, Fábregues F, Vanrell JA. Late low-dose pure follicle stimulating hormone for ovarian stimulation in intra-uterine insemination cycles. *Hum Reprod* 1994; 9: 1863-1866.

134. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Wstergaard LG. Intrauterine insemination with donor semen. An evaluation of prognostic factors based on a review of 1131 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 342-348.
135. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Wstergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 74-81.
136. Ludwig M, Finas A, Katalinic A, Strik D, Kowalcex I, Schwartz P, et al. Prospective, randomized study to evaluate the success rates using hCG, vaginal progesterone or a combination of both for luteal phase support. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 574-582.
137. Montanaro Gauci M, Kruger TF, Coetzee K, Smith K, Van Der Merwe JP, Lombard CJ. Stepwise regression analysis to study male and female factors impacting on pregnancy rate in an intrauterine insemination program. *Andrologia* 2001; 33: 135-141.
138. Bhal PS, Pugh ND, Gregory L, O'Brien S, Shaw RW. Perifollicular vascularity as a potential variable affecting outcome in stimulated intrauterine insemination treatment cycles: a study using transvaginal power Doppler. *Hum Reprod* 2001; 16: 1682-1689.
139. Balasch J, Peñarrubia J, Marquez M, Mirkin SR, Carmona F, Barri PN, et al. Ovulation side and ovarian cancer. *Gynecol Endocrinol* 1994; 8: 51-54.

- 
140. Potashnic G, Insler V, Meizner I. Frequency, sequence, and side of ovulation in women menstruating normally. *Br Med J* 1987; 294: 219.
  141. Chcek JH, Dierschke DJ, Houck MA. Ipsilateral versus contralateral ovary selection of dominant follicle in succeeding cycle. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 247-249.
  142. Baker SJ, Spears N. The role of intra-ovarian interactions in the regulation of follicle dominance. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 153-165.
  143. Fukuda M, Fukuda K, Andersen CY, and Byskov AG. Right-sided ovulation favors pregnancy more than left-sided ovulation. *Hum Reprod* 2000; 15: 1921-1926.
  144. Glissant A, de Mouzon J, Frydman R. Ultrasound study of the endometrium during in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 1985; 44: 786-790.
  145. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. *J In Vitro Fer Embryo Trans* 1990; 7: 146-152.
  146. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blanklier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vivo fertilization. *Fertil Steril* 1989; 52: 446-450.

- 
147. Rabinowitz R, Laufer N, Lewin A, Navot D, Bar I, Margalioth EJ, et al. The value of ultrasonographic endometrial measurement in the prediction of pregnancy following in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1986; 45: 624-628.
148. Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway Gs, Jacobs HS. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial measurements. *Fertil Steril* 1991; 56: 836-841.
149. Smith B, Porter R, Ahuja K, Craft I. Ultrasonic assessment of endometrial changes in stimulated cycles in an in vitro fertilization and embryo transfer program. *J In Vitro Fert Embryo Transf* 1984; 1: 233-238.
150. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, Schneider HP. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1.186 infertile women. *Fertil Steril* 2000; 73: 106-113.
151. Tsai HD, Chang CC, Hsieh YY, Lee CC, Lo HY. Artificial insemination. Role of endometrial thickness and pattern of vascular impedance of the spiral and uterine arteries, and of the dominant follicle. *J Reprod Med* 2000; 45: 195-200.
152. Hughes EG, Collins JA, Gunby J. A randomized controlled trial of three low-dose gonadotropin protocols for unexplained infertility. *Hum Reprod* 1998; 13: 1527-1531.

153. Fanchin R, Olivennes F, Righini C, Hazout A, Schwab B, Frydman R. A new system for fallopian tube sperm perfusion leads to pregnancy rates twice as high as standard intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1995; 64: 505-10.
154. Barroso G, Katchmer S, Castelazo R, Carballo E, Kably A. A prospective randomized trial of the impact of misoprostol (PgE1) on pregnancy rate after intrauterine insemination (IUI) therapy: a preliminary report. *Ginecol Obstet Mex* 2001; 69: 346-350.
155. Ohl DA, Wolf LJ, Menge AC, Christman GM, Hurd WW, Ansbacher R, et al. Electroejaculation and assisted reproductive technologies in the treatment of anejaculatory infertility. *Fertil Steril* 2001; 76: 1249-1255.
156. Ricci G, Nucera G, Pozzobon C, Boscolo R, Giolo E, Guaschino S. A simple method for fallopian tube sperm perfusion using a blocking device in the treatment of unexplained infertility. *Fertil Steril* 2001; 76: 1242-1248.
157. Botchan A, Hauser R, Gamzu R, Yoger L, Paz G, Yavetz H. Results of 6139 artificial insemination cycles with donor spermatozoa. *Hum Reprod* 2001; 16: 2298-2304.
158. Wolf DP, Patton PE, Burry KA, Kaplan PF. Intrauterine insemination-ready versus conventional semen cryopreservation for donor insemination: a comparison of retrospective results and a prospective, randomized trial. *Fertil Steril* 2001; 76: 181-185.

159. Wild MD, Roudebush WE. Platelet-activating factor improves intrauterine insemination outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1064-1065.
160. Singh M, Goldberg J, Falcone T, Nelson D, Pasqualotto E, Attaran M, Agarwal A. Superovulation and intrauterine insemination in cases of treated mild pelvic disease. *J Assist Reprod Genet* 2001; 18: 26-29.
161. Carroll N, Palmer JR. A comparison of intrauterine versus intracervical insemination in fertile single women. *Fertil Steril* 2001; 75: 656-660.
162. Wainer R, Fagnani F. Can donor insemination be optimized? *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29: 93-99.
163. Hauser R, Yogev L, Botchan A, Lessing JBN, Paz G, Yavetz H. Intrauterine insemination in male factor subfertility: significance of sperm motility and morphology assessed by strict criteria. *Andrologia* 2001; 33: 13-17.
164. Brown SE, Toner JP, Schnorr JA, Williams SC, Gibbons WE, de Ziegler D, Oehninger S. Vaginal misoprostol enhances intrauterine insemination. *Hum Reprod* 2001; 16: 96-101.
165. Hendin BN, Falcone T, Hallak J, Neson DR, Vemullapalli S, Goldberg J, et al. The effect of patient and semen characteristics on live birth rates following intrauterine insemination: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 245-252.
166. Huang FJ, Chang SY, Lu YJ, Kung FT, Tsai MY, Wu JF. Two different timings of intrauterine insemination for non-male infertility. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 213-217.

167. Hendin BN; Falcone T, Hallak J, Goldberg J, Thomas AJ Jr, Nelson DR, et al. Effect of clinical and semen characteristics on efficacy of ovulatory stimulation in patients undergoing intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 189-193.
168. Hsieh YY, Tsai HD, Chang CC, Lo HY, Chen CL. Low-dose aspirin for infertile women with thin endometrium receiving intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 174-177.
169. O'Brien P, Vandekerckhove P. Intra-uterine versus cervical insemination of donor sperm for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000317.
170. Ferrara I, Balet R, Grudzinskas JG. Intrauterine donor insemination in single women and lesbian couples: a comparative study of pregnancy rates. *Hum Reprod* 2000; 15: 621-625.
171. Karlstrom PO, Bergh T, Lundkvist O. Addition of gonadotropin-releasing hormone agonist and/or two inseminations with husband's sperm do not improve the pregnancy rate in superovulated cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 37-42.
172. McGovern P, Quaglinarello J, Army M. Relationship of within-patient semen variability to outcome of intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1989; 51: 1019-1023.
173. Crosignani PG, Walters DE. Clinical pregnancy and male subfertility. *Hum Reprod* 1994; 9: 1112-1118.

174. Mathieu C, Ecochard R, Bied V, Lornage J, Czyba JC. Cumulative conception rate following intrauterine artificial insemination with husband's spermatozoa: influence of husband's age. *Hum Reprod* 1995; 10: 1090-1097.
175. Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicenter trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *Human Reproduction* 1991; 6: 953-958.
176. Nuojua-Huttunen S, Tuomivaara L, Juntunen K, Tomas C, Martikainen H. Comparison of fallopian tube sperm perfusion with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Fertil Steril* 1997<sup>a</sup>; 67: 939-942.
177. Nuojua-Huttunen S, Tuomivaara L, Juntunen K, Tomas C, Martikainen H. Long gonadotropin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotropin protocol for ovarian stimulation in intrauterine insemination treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997<sup>b</sup>; 74: 83-87.
178. ESHRE Capri Workshop Group. Male sterility and subfertility: guidelines for management. *Hum Reprod* 1994; 9: 1260-1264.
179. Filicori M, Gogningni GE, Taraborrelli S, Spettoli D, Ciampaglia W, Tabarelli De aFtis C, et al. Luteinizing hormone activity in menotropins optimizes folliculogenesis and treatment in controlled ovarian stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 337-343.
180. Kang BM, Wu TC. Effect of age on intrauterine insemination with frozen donor sperm. *Obstet Gynecol* 1996; 88, 93-98.

181. Van Noord-Zaadtra B, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, Te Velde ER, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ* 1991; 302: 1361-1365.
182. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks AE, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2001; 75: 661-668.
183. Flamigni C, Norini A, Violini F, Bianchi L, Serrao L. Oocyte donation: comparison between recipients from different age groups. *Hum Reprod* 1993; 8: 2088-2092.
184. Navot D, Bergh PA, Williams MA, Garrisi GJ, Guzman I, Sandler B, et al. Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet* 1991; 337: 1375-1377.
185. Goldfarb JM, Peskin B, Austin C, Lisbona H. Evaluation of predictive factor for multiple pregnancies during gonadotropin/IUI treatment. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 88-91.
186. Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R. Relationship of follicle numbers and estradiol levels to multiple implantation in 3,608 intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril* 2001; 75: 69-78.
187. Valbuena D, Simon C, Romero JL, Remohi J, Pellicer A. Factors responsible for multiple pregnancies after ovarian stimulation and intrauterine insemination with gonadotropins. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 663-668.