

Estimulación Ovárica Controlada para Inseminación Intrauterina, una revisión

Controlled ovarian stimulation for intrauterine insemination, a review

Israel Obed Carmona Ruiz*, Eric Saucedo de la Llata**, María Rosa Moraga-Sánchez**

*Beacon Care Fertility. Universidad Católica San Antonio de Murcia. Dublin, Ireland.

**CEO Imar Clinic

**CEO Imar Clinic. Murcia, Spain.

RESUMEN

La inseminación intrauterina es una de las técnicas más utilizadas en el manejo de la infertilidad. Sus indicaciones van desde ciclos anovulatorios o factor masculino leve, hasta parejas del mismo sexo o mujer soltera.

Desde sus inicios, se han descrito diversos protocolos de estimulación ovárica. Probablemente el más utilizado sea el uso de clomifeno vía oral, debido a lo sencillo, económico y disponibilidad del mismo. No obstante, las nuevas tecnologías y el uso de gonadotropinas urinarias o recombinantes, han permitido mejorar los resultados en aquellos casos donde se observa una resistencia al clomifeno.

La decisión sobre cuál es el mejor protocolo para una estimulación ovárica en inseminación intrauterina, no se basa simplemente en buscar el mejor fármaco, se deben considerar factores como el diagnóstico, la presencia o no de ciclos ovulatorios, el coste y disponibilidad de los medicamentos, entre otros.

Es el propósito de este trabajo, realizar una revisión de las indicaciones y resultados para poder establecer y/o sugerir pautas de manejo.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2020; 37; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Palabras claves. *Estimulación ovárica controlada, Inseminación intrauterina, ciclos ovulatorios e inseminación intrauterina, ciclos anovulatorios e inseminación intrauterina, indicaciones de estimulación ovárica controlada.*

Aceptado:13/02/2020

Correspondencia:Israel Obed Carmona Ruiz

israel.carmona@beaconcarefertility.ie

SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: fertilidad@editorialmedica.com

SUMMARY

Intrauterine insemination is one of the most popular techniques for the management of infertility. Among its indications are anovulation, mild male factor, same sex couple and single woman.

There are several controlled ovarian stimulation protocols that are being described. Probably, the most common drug is clomiphene citrate because of its simplicity, cost and availability. Nonetheless, the introduction of gonadotropins, either urinary or recombinant, has shown to be an efficient alternative especially in those cases of clomiphene resistance.

The decision about which protocol has the best results is not based only on the drug used. We need to consider other factors like infertility factor, presence of ovulatory or anovulatory cycles, cost and availability of drugs.

It is the purpose of the present paper, to review the indications and most recent evidence in order to establish or suggest guidelines for treatment.

(Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2020; 37; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

Key words. *Controlled ovarian stimulation, intrauterine insemination, anovulatory cycles and intrauterine insemination, ovulatory cycles and intrauterine insemination, indications for controlled ovarian stimulation.*

1. INTRODUCCIÓN

A la fecha, la Inseminación Intrauterina (IIU) sigue siendo una de las técnicas más frecuentemente utilizadas en fertilidad. Entre sus indicaciones más comunes tenemos la fertilidad inexplicable y el factor masculino leve (1, 2).

Se ha demostrado que la combinación de estimulación ovárica controlada (EOC) e inseminación intrauterina, incrementan las probabilidades de embarazo (3, 4). El propósito de un ciclo estimulado es aumentar el número de folículos disponibles para la fecundación y coordinar el momento del procedimiento con la ovulación.

Clásicamente se ha descrito que el uso de gonadotropinas e IIU es superior al compararse con IIU y ciclos naturales (3). No obstante, otros autores demuestran mejores tasas de nacido vivo en estos últimos (5). Es interesante resaltar que el Instituto para la Salud y el Cuidado de la Excelencia del Reino Unido (NICE) recomendó en el 2013 (guías actualizadas en 2017), que no debe ofrecerse inseminación intrauterina con o sin estimulación en parejas con infertilidad inexplicable y por el contrario, sugieren el manejo expectante por dos años y posterior a este plazo, considerar Fecundación in vitro (6). Esta práctica no se lleva a cabo (7).

La EOC no es una técnica inocua y se asocia con un aumento en el riesgo de embarazo múltiple que a su vez, aumenta el riesgo materno, parto pretérmino, y la morbi-mortalidad perinatal. Otro efecto adverso se considera la probabilidad de desarrollar un síndrome de hiperestimulación ovárica.

A pesar de ser una técnica ampliamente utilizada desde hace varias décadas, existe controversia entre los medicamentos y número de ciclos recomendados. Es el propósito de esta revisión, enumerar las diferentes indicaciones y protocolos, haciendo un breve hincapié en la evidencia actual.

2. EOC E IIU: INDICACIONES

Si tomamos en cuenta que solamente el 0,1 % de espermatozoides del eyaculado en vagina alcanzan el canal cervical y que solo uno en 14 millones de espermatozoides móviles llega al sitio de fertilización en la porción distal de la trompa de Falopio (8), el propósito de una inseminación intrauterina será incrementar la densidad de gametos excluyendo aquellos espermias muertos, células blancas y plasma seminal que pudieran interferir con la fertilización (9). Además, la estimulación ovárica controlada permitirá aumentar el número de ovocitos disponibles y coordinar la ovulación con el procedimiento de inseminación intrauterina.

Por lo tanto, entre las indicaciones de una EOC e IIU tendremos las siguientes: necesidad de donante de esperma (mujer soltera o factor masculino severo), factor masculino leve a moderado, endometriosis leve, fertilidad de causa inexplicable, factor cervical, causas psicológicas y parejas serodiscordantes (9).

2.1. Inseminación Intrauterina de Donante

La IIU con donante de esperma es una técnica bien establecida en casos como parejas del mismo sexo, factor masculino severo en parejas heterosexuales y en casos de mujer soltera. Teóricamente, estas pacientes no tienen en sí un factor o patología que altere la fecundación, por lo tanto, el pronóstico debe ser favorable.

En el año 2016, se han reportado en España (Sociedad Española de Fertilidad - SEF) 12.333 ciclos de inseminación intrauterina con donante de esperma. Se publica una tasa de embarazo total del 20,4 % por ciclo de tratamiento, llegando a un 24,8 % en mujeres menores de 35 años.

Aunque no se describen las indicaciones y/o tipo de estimulación ovárica, se puede afirmar que la IIU-D es una técnica

económica que presenta buenos resultados sobre todo, en mujeres jóvenes.

2.2. Factor masculino leve a moderado.

Aunque no hay un consenso sobre la definición de factor masculino leve, usualmente se considera éste cuando dos o más parámetros del análisis seminal caen debajo del percentil cinco de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (9). La Sociedad Británica de Fertilidad considera que la concentración de espermatozoides móviles progresivos, son el mejor predictor de las probabilidades de embarazo. Se recomienda que al menos se tengan 5 millones de espermias móviles (9).

Una revisión Cochrane (10) que incluyó 17 estudios (3.755 ciclos de tratamiento), mostró que ciclos de IIU y EOC mejoran las probabilidades de embarazo al compararse con IIU en ciclos naturales aunque no se logra diferencia significativa (odds ratio combinado con un intervalo de confianza del 95 %: 1,79, 0,98-3,25); sin embargo, al comparar IIU+EOC con relaciones sexuales programadas (RSP) en ciclos naturales, se observa una diferencia estadística a favor de la primera (odds ratio combinado con un intervalo de confianza del 95%: 6,23, 2,35-16,52) (10).

De manera más reciente, Cissen y cols (11), no encontraron diferencia significativa al comparar IIU con RSP según la tasa de embarazo (riesgo relativo 4,57, IC 95 %, 0,21-102); IIU+EOC contra RSP+EOC en tasa de nacido vivo (riesgo relativo 0,89, IC 95 %, 0,30-2,59) o tasa de embarazo (riesgo relativo 1,51, IC 95 %, 0,74-3,07); IIU+EOC contra RSP en ciclos naturales y tasa de nacido vivo (riesgo relativo 3,14, IC 95 % 0,12-81,35); IIU+EOC contra IIU en ciclos naturales y tasa de nacido vivo (riesgo relativo 1,34, IC 95 %, 0,77-2,33) o tasa de embarazo (riesgo relativo 1,68, IC 95 %, 1,00-2,82); afirmando además que la evidencia es de baja o muy baja calidad debido a fallos en la descripción de la metodología, imprecisión e inconsistencia en los estudios incluidos (la revisión incluyó 10 estudios aleatorizados y controlados) (11).

2.3. Endometriosis

El papel de la IIU en el manejo de la infertilidad en endometriosis no está bien establecido (12). En casos de endometriosis leve, las guías ESHRE (13) proponen la IIU+EOC como primera opción de tratamiento a pesar de que las tasas de embarazo en pacientes que no han sido tratados quirúrgicamente sean bajas y evidencia indirecta demuestre un beneficio potencial de la cirugía sobre las tasas de embarazo en subsecuentes ciclos de IIU (14).

Por otra parte, es bien sabido la dificultad para clasificar o estadificar pacientes con endometriosis. El mayor problema

que se ha presentado es la falta de correlación entre los estadios y el predecir la fertilidad después de tratamiento (15-18). Por ello, Adamson y colaboradores (19), desarrollaron una herramienta clínica que pudiera predecir las tasas de embarazo después de un estadificación quirúrgico de endometriosis: Índice de Fertilidad en Endometriosis (EFI). Sin embargo, la evidencia sobre si la IIU es superior al manejo expectante posterior a cirugía no es clara dado que estudios posteriores que utilizaron el EFI como predictor, no diferencian la tasa de embarazo en dichos casos (19, 20). Algunos autores recomiendan el manejo expectante tras un EFI superior a 7 y considerar IIU después de 6 meses de no lograr el embarazo (12).

No obstante, un grupo italiano (21) está en desacuerdo debido a varios argumentos. Primero, de acuerdo a las más recientes recomendaciones de la NICE (6), la IIU sólo debe considerarse en condiciones como serodiscordancia VIH, donante de semen y alteraciones sexuales psicológicas.

Además, no hay evidencia científica que apoye el uso de IIU para infertilidad relacionada con endometriosis. Los estudios a favor son de pobre calidad (22-24) y un estudio comparativo no aleatorizado más reciente falló en demostrar diferencia entre IIU+EOC y manejo expectante (25). Se dice que la IIU carece de raciocinio biológico ya que no puede sobrepasar los efectos adversos de la endometriosis sobre la anatomía pélvica, un ambiente inflamatorio pélvico, presencia de adherencias y un microambiente no favorable para los gametos y embriones tempranos (21, 26).

Por último, se ha observado un aumento en la recurrencia de la endometriosis relacionada con procedimientos de IIU (27, 28). Una de las explicaciones más plausibles sería el factor confusor tiempo, ya que las mujeres que se someten a IIU tardan más en lograr el embarazo al compararse con aquellas que van directamente a FIV tras la intervención quirúrgica, permitiendo este aumento en la recurrencia de la enfermedad (29).

2.4. Factor inexplicable

A pesar de la controversial decisión de la NICE respecto al uso de IIU+EOC (6), esta práctica no ha sido llevada a cabo (7) y nuevos estudios refutan dichas guías. Un estudio aleatorizado y controlado en mujeres con infertilidad inexplicable (30) que incluyó 201 mujeres, demostró que al comparar tres ciclos de IIU+EOC versus tres ciclos de manejo expectante, el grupo bajo tratamiento presentó una tasa de nacido vivo acumulada del 31 % (n=101) contra solo un 9 % del grupo control (n=100) con un riesgo relativo del 3,41, IC95 % 1,71-6,79; p=0,0003. La conclusión fue que la IIU+EOC es una opción segura y económica que aumenta tres veces la tasa de nacido vivo al compararse con manejo expectante (30).

La revisión Cochane del 2016 sobre el uso de IIU en infertilidad inexplicable (31), incluyó 14 estudios con un total de 1867 mujeres y demostró que las tasas de nacido vivo son superiores a favor de la IIU+EOC comparada a IIU en ciclos naturales (riesgo relativo de 0,48, IC 95 % 0,29-0,82; n=396).

En un estudio aleatorizado y controlado reciente por Nandi y cols. (32), se comparan tres ciclos de IIU+EOC (con gonadotropinas) contra un ciclo de FIV. La tasa de nacido vivo único fue del 24,7 % para el primer grupo y del 31 % para el de FIV. Los autores concluyen que no hay diferencias significativas entre un ciclo de FIV y tres de IIU+EOC (32).

Debido a las ventajas de la IIU+EOC sobre el costo del tratamiento, la seguridad y lo invasivo de la FIV, se sigue proponiendo que la primera línea de tratamiento para parejas con infertilidad inexplicable sea la IIU+EOC en parejas jóvenes con bajo pronóstico reproductivo (33).

3. PROTOCOLOS DE ESTIMULACIÓN.

Una vez revisadas las indicaciones, es más sencillo describir los diferentes protocolos y cuándo utilizarlos.

Dos de los parámetros más importantes a tomar en cuenta es el riesgo de embarazo múltiple y el de síndrome de hiperestimulación ovárica (SHEO). Otros factores pueden incluir la disponibilidad del medicamento y el coste del mismo.

El crecimiento multifolicular ha demostrado resultados estadísticamente superiores al compararse con el crecimiento monofolicular cuando se considera la tasa de embarazo (15 % contra un 8,4 %, respectivamente) (34).

Se puede decir que existen tres grupos importantes para elegir un protocolo de estimulación ovárica controlada, 1) mujeres ovulatorias con ciclos regulares; 2) mujeres anovulatorias como es el caso de síndrome de ovario poliquístico; y 3) mujeres con patología como endometriosis, que reduce por sí misma la calidad ovocitaria y por ende, las probabilidades de embarazo de lo cuál ya hemos discutido.

3.1. Mujeres ovulatorias

En el caso de mujeres ovulatorias, diferentes protocolos han sido propuestos aunque la evidencia no es contundente. Algunos investigadores han mostrado un efecto benéfico de la EOC e IIU en caso de mujeres con factor inexplicable (35, 36) mientras que otros han obtenido resultados contradictorios (35, 36).

Una revisión Cochrane (37) comparó diversos protocolos de estimulación ovárica incluyendo además, diferencias en

cuanto a dosis utilizando el mismo medicamento. Los estudios incluidos proporcionaron información sobre:

1. Antiestrógenos versus gonadotropinas.
2. Antiestrógenos versus inhibidores de la aromataasa.
3. Gonadotropinas versus gonadotropinas (FSH versus hMG, uFSH versus rFSH).
4. Gonadotropinas versus gonadotropinas con agonistas de la GnRH.
5. Gonadotropinas versus gonadotropinas con antagonistas de la GnRH.
6. Diferentes dosis de gonadotropinas (altas versus bajas dosis).

Entre las principales conclusiones de la revisión (37), tenemos que las gonadotropinas pueden ser la opción más eficaz al combinarse con IIU. Aún así, los antiestrógenos son más costo-efectivos. No se observa que los agonistas de la GnRH tengan un papel en los programas de IIU+EOC y además de incrementar el costo del tratamiento, aumentan el riesgo a embarazo múltiple sin mejorar las tasas de embarazo. No hay evidencia sobre el uso de gonadotropinas urinarias o recombinantes y por último, no muestran evidencia contundente de la superioridad de letrozol sobre citrato de clomifeno por lo que sugieren que el costo del tratamiento sea el factor a considerar (37).

En una revisión que incluyó 8.893 ciclos por Liu y cols. (38), se evalúa el impacto de diversos protocolos de estimulación ovárica en ciclos de IIU y los autores concluyen que en mujeres ovulatorias, la EOC con citrato de clomifeno, letrozol, hMG o bien combinación de éstos, no mejora las tasas de embarazo o nacido vivo. No obstante, el uso combinado de letrozol y hMG, incrementó de manera significativa ambas tasas (38).

Un estudio más reciente (39) trató de comparar qué régimen era superior entre FSH diaria, FSH en días alternos o, Citrato de Clomifeno/letrozol. Éste último grupo fue muy pequeño para llegar a conclusiones contundentes, aunque no se observaron diferencias significativas entre ninguno de los protocolos.

3.2. Mujeres anovuladoras

Tal vez el ejemplo más clásico dentro del contexto de infertilidad por causa anovulatoria es el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP). Las alteraciones ovulatorias son una de las claves para el diagnóstico del mismo. Aunque los cambios en el estilo de vida, dieta y ejercicio sean la primera línea de tratamiento en mujeres con SOP (40-42), la inducción a la ovulación farmacológica se realiza de manera frecuente y es común combinarla con IIU.

Las guías más recientes sobre el manejo de pacientes con SOP (40-42), recomiendan el uso de letrozol como tratamiento farmacológico de primera línea (recomendación basada en evidencia). Si el letrozol no está disponible, otros agentes pueden utilizarse como es el caso del citrato de clomifeno. Las gonadotropinas permanecen como agentes farmacológicos de segunda línea y entre las consideraciones más importantes se incluyen su coste, experiencia con su uso y el riesgo a presentar embarazo múltiple y SHO (40-42).

En el estudio de Liu et al (38), al evaluar el grupo de mujeres con anovulación que se sometían a IIU+EOC, los mejores resultados se observaron con una combinación de letrozol y hMG en términos de tasa de embarazo y de nacido vivo. No obstante, todos los diferentes protocolos estudiados (clomifeno, letrozol, hMG, clomifeno+hMG, letrozol+hMG) fueron consistentemente superiores al compararse con mujeres ovulatorias (38).

4. SUMARIO DE LA EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES ACTUALES

La estimulación ovárica controlada combinada con inseminación intrauterina, es una técnica de bajo costo al compararse con la fecundación in vitro, y puede tener un papel importante en el manejo de parejas heterosexuales con infertilidad o bien, en casos especiales como parejas heterosexuales serodiscordantes, parejas del mismo sexo o mujer soltera.

El primer punto a considerar para elegir y/o recomendar el tratamiento es la presencia de ovulación. Mujeres con ciclos regulares tienden a mostrar tasas más bajas de embarazo a pesar del tratamiento (38), una posible explicación puede ser la presencia de un factor que no se detecta y produzca estos resultados desfavorables. En el grupo de mujeres anovuladoras, letrozol es el tratamiento farmacológico de primera línea. Si no se cuenta con acceso al mismo, el citrato de clomifeno es una opción excelente así como las gonadotropinas siempre y cuando se considere el riesgo a síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple. Es importante establecer y seguir criterios estrictos para la prevención de éste último, como es el de cancelar el ciclo si se observan 3 o más folículos arriba de 15 mm en el momento de inducir la ovulación.

Es necesario tomar en cuenta la presencia de otros factores involucrados en la infertilidad. Actualmente no se recomienda el uso de IIU+EOC en mujeres que padecen endometriosis debido a los pobres resultados y es preferible llevar a cabo una fecundación in vitro para así ofrecer mejores tasas de embarazo.

Otro punto importante es el número de ciclos y el costo-beneficio del mismo. Nuestra recomendación sería un máximo de 3 ciclos de IIU+EOC en mujeres menores de 38 años. Si no se ha logrado el embarazo, es preferible acudir a la fecundación in vitro. Mujeres mayores de 38 años, tienen aumento en el riesgo de cromosopatías y por lo tanto, de aborto y menores tasas de embarazo. Nuestra recomendación es sugerir fecundación in vitro y considerar diagnóstico genético preimplantatorio (PGT-A).

Por último, la evidencia no muestra la superioridad de un protocolo específico de manera clara. Si la mujer tiene ciclos ovulatorios, probablemente las pautas para elegir el manejo es a) disponibilidad de fármacos; b) costo; c) características clínicas de la paciente (edad, índice de masa corporal, reserva ovárica, ciclos fallidos previos); y d) experiencia del médico. Hay que resaltar la necesidad de un seguimiento cercano y criterios estrictos para cancelación, con el propósito de reducir al mínimo los riesgos de síndrome de hiperestimulación ovárica y embarazo múltiple.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. **Cohlen BJ.** Should we continue performing intrauterine inseminations in the year 2004? *Gynecol Obstet Invest.* 2005;59(1):3-13.
2. **Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JP, Schats R, Rutten FF, Schoemaker J.** Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet.* 2000;355(9197):13-8.
3. **Hughes EG.** The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod.* 1997;12(9):1865-72.
4. **Hughes EG, Collins JA, Gunby J.** A randomized controlled trial of three low-dose gonadotrophin protocols for unexplained infertility. *Hum Reprod.* 1998;13(6):1527-31.
5. **Verhulst SM, Cohlen BJ, Hughes E, Te Velde E, Heineman MJ.** Intra-uterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD001838.
6. **NICE.** Fertility problems: assessment and treatment. intrauterine insemination. UK: NICE; 2017.
7. **Kim D, Child T, Farquhar C.** Intrauterine insemination: a UK survey on the adherence to NICE clinical guidelines by fertility clinics. *BMJ Open.* 2015;5(5):e007588.
8. **Settlage DS, Motoshima M, Tredway DR.** Sperm transport from the external cervical os to the fallopian tubes in women: a time and quantitation study. *Fertil Steril.* 1973;24(9):655-61.
9. **Kandavel V, Cheong Y.** Does intra-uterine insemination have a place in modern ART practice? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;53:3-10.
10. **Cohlen BJ, 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.
11. **Cissen M, Bendsdorp A, Cohlen BJ, Repping S, de Bruin JP, van Wely M.** Assisted reproductive technologies for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD000360.
12. **Tomassetti C, D'Hooghe T.** Endometriosis and infertility: Insights into the causal link and management strategies. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;51:25-33.

13. **Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al.** ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-12.
14. **Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T.** No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2006;86(3):566-71.
15. **Stripling MC, Martin DC, Chatman DL, Zwaag RV, Poston WM.** Subtle appearance of pelvic endometriosis. *Fertil Steril.* 1988;49(3):427-31.
16. **Vercellini P, Vendola N, Bocciolone L, Rognoni MT, Carinelli SG, Candiani GB.** Reliability of the visual diagnosis of ovarian endometriosis. *Fertil Steril.* 1991;56(6):1198-200.
17. **Hornstein MD, Gleason RE, Orav J, Haas ST, Friedman AJ, Rein MS, et al.** The reproducibility of the revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril.* 1993;59(5):1015-21.
18. **Rock JA.** The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. *ZOLADEX Endometriosis Study Group. Fertil Steril.* 1995;63(5):1108-10.
19. **Adamson GD, Pasta DJ.** Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril.* 2010;94(5):1609-15.
20. **Tomassetti C, Geysenbergh B, Meuleman C, Timmerman D, Fieuws S, D'Hooghe T.** External validation of the endometriosis fertility index (EFI) staging system for predicting non-ART pregnancy after endometriosis surgery. *Hum Reprod.* 2013;28(5):1280-8.
21. **Club EETI.** When more is not better: 10 'don'ts' in endometriosis management. An ETIC (*) position statement. *Hum Reprod Open.* 2019;2019(3):hoz009.
22. **Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR.** A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril.* 1990;54(6):1083-8.
23. **Fedele L, Bianchi S, Marchini M, Villa L, Brioschi D, Parazzini F.** Superovulation with human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a controlled randomized study. *Fertil Steril.* 1992;58(1):28-31.
24. **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(5):780-6.
25. **Gandhi AR, Carvalho LF, Nutter B, Falcone T.** Determining the fertility benefit of controlled ovarian hyperstimulation with intrauterine insemination after operative laparoscopy in patients with endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21(1):101-8.
26. **Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Berlanda N, Vercellini P.** Management of Endometriosis in the Infertile Patient. *Semin Reprod Med.* 2017;35(1):31-7.
27. **D'Hooghe TM, Denys B, Spiessens C, Meuleman C, Debrock S.** Is the endometriosis recurrence rate increased after ovarian hyperstimulation? *Fertil Steril.* 2006;86(2):283-90.
28. **van der Houwen LE, Schreurs AM, Schats R, Heymans MW, Lambalk CB, Hompes PG, et al.** Efficacy and safety of intrauterine insemination in patients with moderate-to-severe endometriosis. *Reprod Biomed Online.* 2014;28(5):590-8.
29. **Somigliana E, Vigano P, Benaglia L, Busnelli A, Paffoni A, Vercellini P.** Ovarian stimulation and endometriosis progression or recurrence: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2019;38(2):185-94.
30. **Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, Arroll N, Lensen S, Brown J.** Intrauterine insemination with ovarian stimulation versus expectant management for unexplained infertility (TUI): a pragmatic, open-label, randomised, controlled, two-centre trial. *Lancet.* 2018;391(10119):441-50.
31. **Veltman-Verhulst SM, Hughes E, Ayeleke RO, Cohlen BJ.** Intrauterine insemination for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2:CD001838.
32. **Nandi A, Bhide P, Hooper R, Gudi A, Shah A, Khan K, et al.** Intrauterine insemination with gonadotropin stimulation or in vitro fertilization for the treatment of unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2017;107(6):1329-35 e2.
33. **Nandi A, El-Toukhy T.** Stimulated intrauterine insemination for unexplained subfertility. *Lancet.* 2018;391(10119):404-5.
34. **van Rumste MM, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JL, Mol BW.** The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2008;14(6):563-70.
35. **Bedaiwy MA, Abdelaleem MA, Hussein M, Mousa N, Brunen-graber LN, Casper RF.** Hormonal, follicular and endometrial dynamics in letrozole-treated versus natural cycles in patients undergoing controlled ovarian stimulation. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:83.
36. **Goverde AJ, Lambalk CB, McDonnell J, Schats R, Homburg R, Vermeiden JP.** Further considerations on natural or mild hyperstimulation cycles for intrauterine insemination treatment: effects on pregnancy and multiple pregnancy rates. *Hum Reprod.* 2005;20(11):3141-6.
37. **Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ.** Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD005356.
38. **Liu J, Li TC, Wang J, Wang W, Hou Z, Liu J.** The impact of ovarian stimulation on the outcome of intrauterine insemination treatment: an analysis of 8893 cycles. *BJOG.* 2016;123 Suppl 3:70-5.
39. **Oduola OO, Ryan GA, Umara E, Conway U, Purandare N.** Ovulation induction: comparing success rates between anovulatory and ovulatory cycles using different treatment protocols. *Gynecol Endocrinol.* 2019;1-3.
40. **Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.** Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-18.
41. **Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.** Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364-79.
42. **Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.** Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(3):251-68.