

## Esterilidad de origen desconocido: La inseminación artificial como primer tratamiento

### Sterility of unknown origin: Artificial insemination as first treatment

Alejandra Santana Suárez, Mónica Álvarez Sánchez, Lourdes Roldán Gutiérrez, Nelda Benítez Castillo, Marta Armas Roca, José Tabares Concepción, Victoria Sánchez Sánchez, Alicia Martín Martínez

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria (Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España).

#### RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo principal del estudio es conocer la tasa de gestación de las inseminaciones artificiales (IA) y de la fecundación in vitro (FIV) en parejas con diagnóstico de esterilidad de origen desconocido (EOD). Como objetivos secundarios se pretende estudiar y analizar posibles factores predictores de fallo de la inseminación. **Material y métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo en el que se incluyeron todas las inseminaciones realizadas en parejas con diagnóstico de EOD, entre enero 2008 y diciembre 2019. **Resultados:** La tasa de embarazo por ciclo en la IA fue del 13 % con una tasa acumulada del 30,6 %. La tasa de embarazo acumulado disminuyó con los sucesivos ciclos de inseminación ( $p < 0,000$ ). No se ha detectado ningún factor predictor en este grupo de pacientes para valorar la necesidad de una técnica in vitro. En las mujeres sometidas posteriormente a FIV por no éxito con las IA, la tasa de embarazo acumulada por ciclo, incluyendo transferencias en fresco y vitrificados, fue de 44,2 %. Cuando se compararon las características de los ciclos de FIV entre las pacientes que se embarazaron

Correspondencia: Alejandra Santana  
xela\_ss@hotmail.com  
SOLICITUD REIMPRESIÓN: Email: fertilidad@editorialmedica.com

---

y las que no, se objetivó que la dosis de FSHr fue superior en el grupo de las que lograron embarazo ( $p=0,01$ ) así como la dosis de HMGu ( $p=0,022$ ). **Conclusiones:** No se ha podido establecer unos factores predictores para conocer el fracaso de las inseminaciones en estas parejas y la necesidad de continuar con técnicas in vitro. Por lo tanto, el manejo de las parejas con diagnóstico de EOD debe ser personalizado e individualizado.

( Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2020; 38; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

**Palabras clave:** Esterilidad origen desconocido, inseminación artificial, fecundación in vitro

## SUMMARY

**Objective:** The main objective of the study is to know the gestation rate of artificial inseminations (AI) and in vitro fertilization (IVF) in couples with a diagnosis of unexplained infertility. As secondary objectives, it is intended to study and analyze possible predictors of insemination failure. **Material and methods:** Retrospective cohort study in which all inseminations performed in couples diagnosed with unexplained infertility were included, between January 2008 and December 2019. **Results:** The pregnancy rate per cycle in AI was 13% with a cumulative rate 30.6%. The cumulative pregnancy rate decreased with successive insemination cycles ( $p < 0.000$ ). No predictive factor has been detected in this group of patients to assess the need for an in vitro technique. In women who subsequently underwent IVF due to unsuccessful AI, the cumulative pregnancy rate per cycle, including fresh and vitrified transfers, was 44.2%. When the characteristics of the IVF cycles were compared between the patients who became pregnant and those who did not, it was observed that the dose of rFSH was higher in the group that achieved pregnancy ( $p = 0.01$ ) as well as the dose of HMGu ( $p = 0.022$ ). **Conclusions:** It has not been possible to establish some predictive factors to know the failure of inseminations in these couples and the need to continue with in vitro techniques. Therefore, the management of couples diagnosed with unexplained infertility must be personalized and individualized.

( Rev. Iberoam. Fert Rep Hum, 2020; 38; © Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana)

**Key words:** unexplained infertility, artificial insemination, in vitro fertilization.

## INTRODUCCIÓN

La esterilidad es definida como la no consecución de un embarazo tras un año de relaciones sexuales regulares y sin protección. Se estima que entre el 9 y el 18 % de las parejas van a presentar algún problema de esterilidad (1). Es por ello que a lo largo de los años se han descrito múltiples factores que pueden afectar a la reproducción, entre los que destacan factores uterinos, factores relacionados con el moco cervical, disfunción tubárica, factores inmunológicos, factores genéticos, dificultades coitales, factores masculinos y enfermedades sistémicas como la endometriosis. Sin embargo, el aspecto más determinante es la edad de la mujer, con una depleción fisiológica de la reserva ovárica y de la calidad de los ovocitos a partir de los 35 años, siendo un fuerte predictor de las tasas de recién nacido vivo tras un tratamiento de fertilidad (2). Sin embargo, hay una proporción de parejas, nada desdeñable, en las que no encontramos una causa que justifique esa dificultad para conseguir un embarazo. Esto es lo que se conoce como “esterilidad de

origen desconocido” (EOD) y se estima en aproximadamente un 16 %, aunque los rangos varían de 0 al 37 % (3). De modo que no es más que un diagnóstico de exclusión, en el que la reserva ovárica, la función tubárica y el seminograma se encuentran en parámetros establecidos como dentro de la normalidad (4).

La dificultad del manejo de este tipo de pacientes radica en que no existe un consenso sobre cuál debe ser la primera línea de tratamiento. Algunos autores defienden el manejo expectante y otros optan por una actitud más activa realizando inseminaciones artificiales o, incluso, una Fecundación In Vitro (FIV) directamente (4-8). El manejo es típicamente empírico, teniendo en cuenta la eficacia, la seguridad, el coste y los riesgos de cada opción de tratamiento. Históricamente, se ha llevado a cabo una progresión gradual en el tratamiento, comenzando con la opción menos invasiva y menos costosa. Sin embargo, algunas prácticas recientes han abogado por avanzar más rápidamente y realizar directamente un tratamiento de FIV (9).

---

El objetivo principal del estudio es conocer la tasa de gestación de las inseminaciones artificiales en parejas con diagnóstico de EOD y buen pronóstico reproductivo. Como objetivos secundarios pretendemos estudiar y analizar posibles factores predictores de fallo de la inseminación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes retrospectivo realizado en la Unidad de Reproducción Humana del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil (Las Palmas de Gran Canaria, Las Palmas, España). Se incluyeron todas las inseminaciones realizadas en parejas con diagnóstico de EOD entre enero de 2008 y diciembre de 2019. Según nuestro protocolo de trabajo diario, concluimos con el diagnóstico de EOD en aquellos casos en los que la pareja consulta tras búsqueda de embarazo de un año o más, con una función ovárica normal (ciclos menstruales regulares con un recuento de folículos antrales superior a 7 o una AMH superior a 1,1 ng/ml), permeabilidad tubárica bilateral y seminograma con un recuento de espermatozoides móviles (REM) superior a 6 millones por mililitro. Se han excluido aquellas parejas que fueron diagnosticadas de malformaciones müllerianas, miomatosis uterina, síndrome de ovario poliquístico y disfunción sexual. Del total de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, finalmente se analizaron aquellas que eran menores de 35 años y nuligestas con el fin de minimizar el efecto edad.

Los datos se obtuvieron de la base de datos informatizada de la Unidad. En primer lugar se ha realizado un estudio descriptivo del total de inseminaciones realizadas con el grupo de pacientes incluido en el estudio, utilizando la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas y las frecuencias relativas y absolutas para las variables cualitativas. Posteriormente, se ha comparado la tasa de éxito de dicha técnica, comparando las variables cualitativas según el test Chi Cuadrado y las variables cuantitativas mediante el test t de Student de muestras independientes, considerando la significación estadística para un p valor inferior a 0,05. Para esto, se utilizó el programa SPSS para Mac versión 22.0.

## RESULTADOS

Durante el tiempo de estudio se atendieron un total de 8.174 primeras visitas. Tras la realización de las pruebas diagnósticas para el estudio inicial de esterilidad, se estableció el diagnóstico de EOD en 1162 parejas, con una prevalencia anual media del 13,6 %. Teniendo en cuenta los criterios de

inclusión y exclusión, finalmente obtuvimos una muestra de 329 pacientes a las que se les realizó un total de 806 ciclos de inseminaciones (Figura 1). La edad media de las pacientes fue 31,63 años (23,36-35,10), con un tiempo medio de la esterilidad de 2,53 años (1-10) y un IMC medio de 23,62 kg/m<sup>2</sup> (16,26-37,26). Las pacientes que no consiguieron gestación tras 3-5 inseminaciones fueron sometidas posteriormente de uno a tres ciclos de FIV.

Con respecto a los parámetros de la estimulación ovárica, la duración media fue de 7,54 días (DE 2,60), realizando la maduración ovocitaria final (*triggering*) en el día 11,68 (DE 2,93). La media de folículos mayores a 14 mm fue de 1,46 (DE 0,70) y mayores a 18 mm de 0,61 (DE 0,59) con un grosor endometrial medio de 8,82 mm (DE 2,01). En cuanto al seminograma, el REM medio fue de 19,26 millones/ml (DE 10,99).

La tasa de gestación por inseminación fue del 13 % con una tasa de gestación acumulada del 30,6 %. La tasa global de recién nacido vivo fue del 86,7 %, de los cuales el 7,6 % fueron gestaciones gemelares.

Al analizar las características de las pacientes en función de la tasa de gestación no hubo diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad ni al tiempo de evolución de la esterilidad ( $p = 0,742$  y  $p = 0,210$ , respectivamente). Sin embargo, el IMC de las pacientes que se embarazaron fue mayor (25,04 vs 23,40,  $p < 0,000$ ). Se objetivó que la tasa de gestación disminuía de manera estadísticamente significativa a partir de la tercera inseminación ( $p < 0,000$ ) (Figura 2). No hubo diferencias significativas con respecto a los días de estimulación, día del *trigger*, cantidad de folículos mayores a 14 y 18 mm, grosor endometrial ni REM (Tabla 1).

Aquellas pacientes que fueron sometidas a ciclos de inseminación y no lograron embarazo, fueron sometidas posteriormente de uno a tres ciclos de FIV, según el caso, realizándose en total 148 ciclos en 97 parejas (29,48 %). En un 48 % la técnica de fecundación utilizada fue la inyección intracitoplasmática o ICSI, en un 25 % fue por fecundación in vitro clásica y en un 27 % una combinación de ambas. La media de días de estimulación fue de 10,04 días. La media de dosis total de hormona folículo estimulante (FSH) fue de 1703,29 UI y de menopina (HMG) 746,19 UI. El estradiol medio del día del *trigger* fue de 2653,89 pg/ml. La media de folículos >14 mm fue de 10,31 y >18 mm de 5,85. El grosor endometrial medio fue 10,53 mm. La media de ovocitos rescatados fue de 7,69 de los cuales 6,72 de media estaban en metafase II. El número medio de embriones transferidos fue de 1,63 y de embriones vitrificados 0,85. En el 91 % de los casos la transferencia se realizó en fresco,

FIGURA 1

Selección de las pacientes incluidas en el estudio

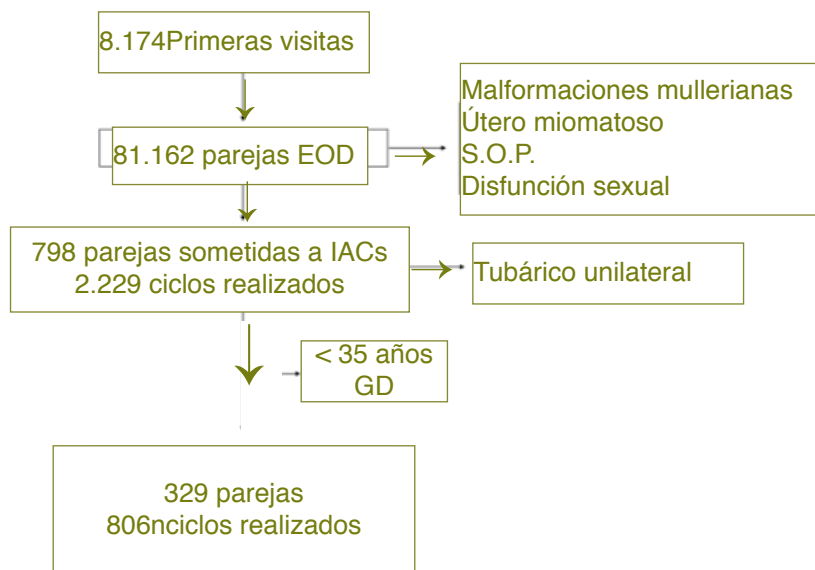


FIGURA 2

Tasa de embarazo acumulada de las inseminaciones

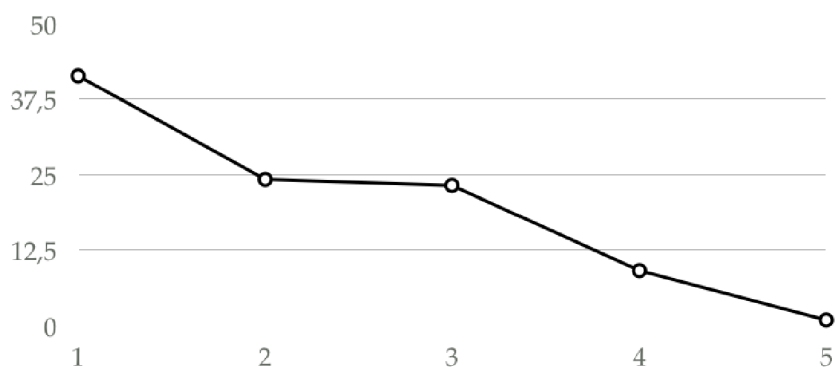


TABLA 1

Comparación de parámetros de la estimulación ovárica en ciclos de inseminación según la tasa de embarazo

	Embarazo	Media	Desviación típica	
Total días de estimulación	No	7,51	2,47	p = 0,439
	Sí	7,77	3,32	
Día del trigger	No	11,81	5,01	p = 0,935
	Sí	11,85	3,56	
Folículos >14 mm	No	1,45	0,71	p = 0,117
	Sí	1,56	0,66	
Folículos >18 mm	No	0,60	0,55	p = 0,436
	Sí	0,65	0,55	
Grosor endometrial (mm)	No	8,83	2,03	p = 0,825
	Sí	8,78	1,91	
REM (mill/ml)	No	19,21	11,12	p = 0,754
	Sí	19,58	10,16	

en estadio de preembrión día 2 o día 3, con una vitrificación electiva debido al riesgo de hiperestimulación ovárica, en estadio de preembrión día 3 o blastocisto (41 % y 59 %, respectivamente), en el resto de las pacientes. En el grupo de pacientes sometidas a transferencia de embriones vitrificados, la edad media de las pacientes fue de 31,91 (frente a 32,19 en el grupo de transferencia en fresco) y el IMC medio fue de 21,89 kg/m<sup>2</sup> (frente a 22,58 en el grupo de transferencia en fresco).

Cuando se compararon las características de los ciclos de FIV entre las pacientes que se embarazaron y las que no, se objetivó que la dosis de gonadotropinas utilizada fue significativamente más alta en el grupo de las que lograron embarazo (2035,19 UI de FSH frente a 1520,41 UI, p=0,01 y 1021,08 UI de HMG frente a 581,25 UI, p=0,022). Así mismo, el número de embriones transferidos fue mayor en el grupo de las pacientes que consiguieron gestación (1,98 frente a 1,42, p<0,000). No hubo diferencias significativas en el resto de las variables estudiadas (Tabla 2). Tampoco se encontró diferencias significativas en las tasas de embarazo utilizando una técnica u otra (p=0,907) ni en las tasas de embarazo por ciclo respecto al tipo de estimulación: ciclo con antagonistas de GnRh, ciclo con agonista de GnRh y ciclo con impregnación de andrógenos (p=0,053).

La tasa de embarazo por ciclo fue del 44,8 % con una tasa de embarazo acumulada del 62,9 %. No se encontraron diferencias significativas respecto a la tasa de aborto, gestación ectópica, tipo de parto o muerte fetal anteparto comparando las gestaciones conseguidas tras transferencia de embriones en fresco frente a los vitrificados. Tampoco en la tasa de gestaciones múltiples (28,6 % de gestación gemelar en el grupo de transferencia en fresco y 33,3 % en el grupo de criotransferencia).

## DISCUSIÓN

Hoy en día sigue habiendo bastantes dudas con respecto al manejo de una pareja estéril en la que no hemos reconocido ningún factor que justifique esa esterilidad. Hay varios estudios que defienden el manejo expectante, y de esta manera, la Guía NICE recomienda de igual manera, un manejo expectante durante 2 años en estas parejas antes de iniciar una técnica de reproducción (5). En un ensayo clínico randomizado, que comparó la tasa de embarazo en mujeres sometidas a inseminación versus manejo expectante, se concluyó que la IA con estimulación ovárica era un tratamiento seguro y efectivo para mujeres con EOD en comparación con el manejo expectante y con mayores tasas de recién nacido vivo (31 % frente a 9 %, RR 3,41, IC 95 %

TABLA 2

Comparación de parámetros de la estimulación ovárica en ciclos de FIV según la tasa de embarazo

	Embarazo	Media	Desviación típica	
Total días de estimulación	No	9,89	1,68	p = 0,193
	Sí	10,29	1,93	
Dosis total FSH	No	1520,41	587,98	p = 0,001
	Sí	2035,19	708,44	
Dosis total HMG	No	581,25	266,70	p = 0,022
	Sí	1021,08	553,06	
Estradiol día 0	No	2739,44	1034,22	p = 0,165
	Sí	2510,09	795,57	
Folículos >14 mm	No	10,16	4,60	p = 0,558
	Sí	10,59	3,70	
Folículos >18 mm	No	5,87	2,46	p = 0,903
	Sí	5,82	2,09	
Grosor endometrial (mm)	No	10,35	2,64	p = 0,268
	Sí	10,82	2,30	
Ovocitos rescatados	No	7,40	4,25	p = 0,277
	Sí	8,16	3,84	
Metafase II	No	6,28	4,13	p = 0,090
	Sí	7,43	3,67	
Nº embriones transferidos	No	1,42	0,88	p < 0,000
	Sí	1,98	0,30	
Nº de embriones vitrificados	No	0,81	1,66	p = 0,653
	Sí	0,93	1,37	

1,71-6,79,  $p=0,0003$ ) (6). Además, se ha visto que el uso de citrato de clomifeno o inhibidores de la aromatasas no aumentan las tasas de gestación con respecto al manejo expectante (4). Resultados similares se obtuvieron en otro estudio de cohortes prospectivo, en el que las tasas de gestación tras IA fueron mayores con un HR 1,96 (IC 95 % 1,47-2,62) (10). En otra publicación de un estudio retrospectivo se observó además, como influía en la tasa de gestación la edad de la mujer y el tiempo de esterilidad, con una tasa acumulada de embarazo a los 2 años del 72 %, disminuyendo al 45 % en mujeres mayores de 35 años y al 30 % en parejas con más de 5 años de esterilidad (13). Nuestra tasa de gestación por ciclo tras IA por debajo de los 35 años fue de 13 % con una tasa de gestación acumulada del 30,6 %. Hay que tener en cuenta que en nuestro estudio no hemos realizado manejo expectante, por lo que no tenemos datos a este respecto que podamos comparar.

Según muestran nuestros resultados, la tasa de gestación disminuye de manera significativa a partir de la tercera inseminación ( $p>0,000$ ). Por esta razón, parece estar justificado no realizar más de tres IA, y derivar a las parejas a un tratamiento de FIV cuando no se ha conseguido gestación tras tres ciclos de IA. En nuestra Unidad, obtuvimos una tasa de embarazo acumulada del 62,9 % cuando realizamos una técnica in vitro y una tasa de embarazo por ciclo, incluyendo las transferencias embrionarias en fresco y vitrificados, del 44,2 %.

Uno de los objetivos del estudio ha sido valorar si existe algún factor que nos permita identificar a aquellas parejas con un peor pronóstico reproductivo y que justificara, por tanto, realizar directamente un tratamiento de FIV. Hay varios estudios que han descrito que tanto la edad materna avanzada como un tiempo de esterilidad prolongado se re-



lacionan con peores tasas de gestación tras tratamientos de fertilidad. Sin embargo, en la muestra estudiada de 329 parejas no hemos detectado ningún factor predictor en el grupo de pacientes sometidas a IA. En un ensayo clínico prospectivo objetivaron que factores como la edad, la duración de la esterilidad y la historia de abortos previos, eran predictores de gestación en pacientes con EOD sometidas a tratamiento con IA (7). En otro estudio que realizó un análisis de un ensayo clínico ya publicado, intentaron hallar algún factor predictivo en parejas con EOD con el fin de poder derivarlas directamente hacia un tratamiento de FIV, sin encontrarlo. Como se vio en el ensayo original, la inseminación tuvo una efectividad similar y fue menos costosa que la FIV. Por tanto, concluyeron que debería seguir siendo el tratamiento de primera línea para estas parejas con EOD, esterilidad masculina leve y edad femenina entre 18 y 38 años (11). Otro ensayo clínico randomizado en el que se incluyeron mujeres de entre 23 y 37 años, compararon dos grupos: uno sometido a tres ciclos de IA frente a otro sometido a un ciclo de FIV y no objetivaron diferencias significativas en las tasas de embarazo entre ambos grupos (8). No obstante, existe evidencia de que mujeres con edades de 38 años o mayores se beneficiarían de hacer directamente tratamiento con técnicas in vitro (12). En la revisión Cochrane de 2019, no se han encontrado diferencias en las tasas de recién nacido vivos al realizar manejo expectante comparado con realizar IA o FIV en parejas con EOD. Solamente en parejas con mal pronóstico reproductivo, objetivaron mayores tasas de recién nacido vivo tras la inseminación (OR 4,48, IC 95 % 2,00 - 10,1) y tras FIV (OR 4,99, IC 95 % 2,07 - 12,04). Sin embargo, no encontraron diferencias en las tasas al comparar ambos tratamientos entre sí (OR 1,11, IC 95 % 0,78 - 1,60) (13). Finalmente, en dos ensayos clínicos que compararon FIV versus manejo expectante la tasa de gestación fue significativamente más alta en el grupo de FIV (OR: 3,24; IC del 95 %:1,07-9,8) así como la de recién nacido vivo (OR: 22, IC 95 %:2,56 a 189,38) (14).

A pesar de que los resultados de los estudios son algo heterogéneos, parece haber cierto beneficio en la tasa de recién nacido vivo después de un ciclo de FIV en comparación con el manejo expectante y las inseminaciones. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, en la mayoría de los trabajos, los efectos adversos y los costes no han sido valorados. Además, hay que tener en cuenta que la FIV es una carga para las parejas en términos de estrés mental y físico, ya que se asocia con altas expectativas y conlleva una considerable inversión de tiempo y dinero (15). Clásicamente, la elección de la IA ha sido meramente empírica, basándonos en la eficacia, seguridad, coste y riesgos de cada opción terapéutica.

No obstante, el número de ciclos de FIV realizados aumenta anualmente, lo que representa una carga cada vez mayor para los servicios de salud en países donde este tipo de tratamientos está financiado con fondos públicos (16). Este aumento puede deberse a la utilización cada vez más liberal de la FIV para una mayor variedad de indicaciones, incluida entre ellas la EOD (17). Es por ello que teniendo en cuenta todo lo publicado parece razonable ofrecer a las parejas jóvenes la opción de comenzar tres ciclos de inseminación antes de embarcarse en un tratamiento de FIV (18).

## CONCLUSIONES

Dado que no hemos podido establecer unos factores predictores que afecten al pronóstico, el manejo de las parejas con diagnóstico de EOD debe ser personalizado e individualizado. En términos generales, el pronóstico va a depender fundamentalmente de la edad (<35 años) y de la duración de la esterilidad (<2 años). Hoy en día muchos pacientes demandan ser orientados al tratamiento más efectivo y al que más información pueda dar. Así, la FIV es el tratamiento que más información clínica va a aportar y hoy en día el que más efectividad clínica tiene. Sin embargo, dado la sencillez de la técnica y acorde a lo publicado en la literatura, el manejo empírico de estas pacientes podría comenzar con inseminaciones al año de intentar la búsqueda espontánea de gestación, siempre en función de la edad de la mujer y el tiempo de esterilidad y, solamente realizar un ciclo de FIV tras tres ciclos sin éxito, que dará, no sólo mucha más información, sino también, mejores resultados.

Evidencia reciente de alta calidad sugiere que las clásicas conclusiones deberían actualizarse, lo que requiere de estudio más amplios y mejores diseñados. Los prejuicios que rodean a la inseminación deberían ser evaluados de nuevo, aunque el interés financiero relacionado con la oferta de costosos procedimientos de FIV puede interponerse en ello. Un mayor uso de las inseminaciones aumentará la posibilidad de financiar el tratamiento de FIV cuando sea necesario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aghajanova L, Hoffman J, Mok-Lin E, et al. Obstetrics and gynecology residency and fertility needs. *Reprod Sci* 2017;24:428-34.
2. Kamel R.M. Management of the infertile couple: an evidence-based protocol. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2010; 8: 21-28.
3. Ray A, Shah A, Gudi A, Homburg R. Unexplained infertility: an update and review of practice. *Reproductive Biomedicine Online* 2012; 24:591-602.
4. Buckett W, Sierra S. The management of unexplained infertility: an evidence-based guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society. *RBMO VOLUME 00 ISSUE 0 2019.*
5. National Institute for Health and Care Excellence. Fertility: for people with fertility problems. NICE clinical guideline. 2013.

---

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg156/evidence/full-guidelinepdf-188539453> (accessed June 17, 2017).

6. **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 Feb 3;391(10119):441-450.
7. **Hansen K, Linnea A, He W, Styer AK, Wild RA.** Predictors of pregnancy and live-birth in couples with unexplained infertility after ovarian stimulation-intrauterine insemination. *Fertility and Sterility* Vol. 105, No. 6, June 2016 0015-0282.
8. **Nandi A, Bhide P, Hooper R, Gudi A.** Intruterine insemination with gonadotropin stimulation or in vitro fertilization for the treatment of unexplained subfertility: a randomized controlled trial. *Fertility and Sterility* Vol. 107, No. 6, June 2017 0015-0282.
9. **Reindollar R.H, Regan M.M, Neumann P.J, Levine B.S., Thornton K.L, Alper M.M, Goldman M.B.** A randomized clinical trial to evaluate optimal treatment for unexplained infertility: the fast track and standard treatment (FASTT) trial. *Fertil. Steril*. 2010; 94: 888-899.
10. **Van Eckelen R, Van Geloven N, Van Wely M, McLernon DJ, Mol F, Custers IM, Steures P, Bhattacharya S, Mol BW, Van der Veen F, Eijkemans MJ.** Is IUI with ovarian stimulation effective in couples with unexplained subfertility? *Human Reproduction*, pp.1-8, 2018 doi:10.1093/humrep/dey329.
11. **Tjon-Kon Fat RI, Tajik P, Zafarmand MH, Bendsorp AJ.** IVF or IUI as first-line treatment in unexplained subfertility: the conundrum of treatment selection markers. *Human Reproduction*, Vol.32, No.5pp. 1028-1032, 2017.
12. **Goldman M, Thornton K, Ryley D, Alper M, Fung J, Hornstein M, et al.** A randomized clinical trial to determine optimal infertility treatment in older couples: The Forty and Over Treatment Trial (FORT-T). *Fertil Steril* 2014;101:1574-81.
13. **Wang R, Danhof NA, Tjon-Kon-Fat RI, Eijkemans MJC, Bossuyt PMM, Mochtar MH, van der Veen F, Bhattacharya S, Mol BWJ, van Wely M.** Interventions for unexplained infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 9. Art. No.: CD012692.
14. **Pandian Z, Gibreel A, Bhattacharya S.** In vitro fertilization for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;(4):CD003357.
15. **Rooney KL, Domar AD.** The impact of stress on fertility treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28:198-201.
16. **Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, Erb K, Mocanu E, Motrenko T, Scaravelli G, Wyns C, Goossens V.** Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2017; 32:1957-1973.
17. **Kamphuis EI, Bhattacharya S, van der Veen F, Mol BW, Templeton A.** Are we overusing IVF? *BMJ* 2014;348: g252.
18. **Nandi A, El-Toukhy T.** Stimulated intrauterine insemination for unexplained subfertility. *Lancet*. 2018 Feb 3;391(10119):404-405.