

Artículo de investigación**Inseminación Artificial****Revista de Ginecología y Medicina Reproductiva****Intratubárica Direccional FemaSeed para Parejas con Factor Masculino o Infertilidad Inexplicada Asociada a un Recuento Bajo de Espermatozoides Masculinos**James H. Liu^{1,2*}, Michael Glassner³, Clarisa R. Gracia⁴, Erica B. Johnstone⁵, Vicki L. Schnell⁶, Michael A. Thomas⁷, Leavitt Morrison⁸ y Kathy Lee-Sepsick²¹Departamento de Biología Reproductiva, Universidad Case Western Reserve, Cleveland, OH, EE.UU.²Femasys Incorporated, Suwanee, GA, EE.UU.³Centro de Fertilidad y Reproducción Main Line, Bryn Mawr, PA, EE.UU.⁴Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Pensilvania, Filadelfia, PA, EE.UU.⁵Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Utah, Salt Lake City, UT, EE.UU.⁶Shady Grove Fertility, Houston, TX, EE.UU.⁷Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Cincinnati, Cincinnati, OH, EE.UU.⁸Biostatistical Consulting Inc., Lexington, KY, EE.UU.***Autor para correspondencia**

James H. Liu, Departamento de Biología Reproductiva, Universidad Case Western Reserve, Cleveland, OH, EE.UU.

Enviado: 18 de noviembre de 2024; **Aceptado:** 21 de noviembre de 2024; **Publicado:** 25 de noviembre de 2024**Citación:** Liu, J. H., Glassner, M., Gracia, C. R., Johnstone, E. B., Schnell, V. L., Thomas, M. A., Morrison, L., Lee-Sepsick, K. (2024). FemaSeed Directional Intrauterine Artificial Insemination for Couples with Male-Factor or Unexplained Infertility Associated with Low Male Sperm Count. *J Gynecol Reprod Med*, 8(2), 01-12.**Resumen****Objetivo:** Informar de los resultados de embarazo tras la inseminación intratubárica sin cateterismo utilizando el dispositivo FemaSeed en una población de parejas con bajo recuento de espermatozoides.**Métodos:** Un ensayo pivotal, prospectivo, de grupo único, con control histórico (Clinicaltrials.gov NCT04968847) de mujeres de 19-40 años con factor masculino o infertilidad inexplicada y recuento total de espermatozoides móviles de 1-20 millones sometidas a inseminación intratubárica (IIT) con el dispositivo FemaSeed, realizado en doce centros médicos académicos y privados de Estados Unidos. El embarazo se confirmó a las 3 semanas (-7 días) mediante β -hCG sérica y el seguimiento continuó a las 7 semanas (± 7 días) por motivos de seguridad, incluida la prueba de embarazo mediante β -hCG sérica y ecografía.**Resultados:** La tasa de embarazo para la IIT con FemaSeed por sujeto fue del 26,3% (IC 95%: 13,4-43,1%; n=10/38) y del 17,5% por ciclo (IC 95%: 7,6%, IC 95%: 5,7-29,4%; n=10/57), lo que fue significativamente superior al objetivo de rendimiento del 7% basado en el control histórico (P unilateral=0,041). Las tasas de embarazo acumuladas durante el primer y el segundo ciclo de IIT fueron del 15,8% (IC 95%: 7,4-31,8%) y del 30,7% (IC 95%: 16,5-52,5%), respectivamente. Los informes de seguridad fueron coherentes con la inseminación intrauterina (IIU), de los que cabe destacar el embarazo ectópico y la perforación uterina ocurridos en el 0,5% (IC 95%: <0,05-2,5%; n=1/222) y el 0,0% de los ciclos, respectivamente.**Conclusiones:** La inseminación intratubárica dirigida de espermatozoides lavados mediante el dispositivo FemaSeed IIT es una técnica de inseminación artificial segura que demostró una alta eficacia en parejas con infertilidad por factor masculino/inexplicada asociada a un recuento bajo de espermatozoides masculinos. La administración de espermatozoides lavados directamente en el ostium útero-tubárico y en la trompa de Falopio sin cateterización probablemente aumente la interacción espermatozoide-óvulo, lo que sugiere una mayor eficacia en comparación con la inseminación intrauterina convencional, en particular para la infertilidad por factor masculino.

Palabras clave: Infertilidad por factor masculino, IIU, Inseminación dirigida a las trompas de Falopio, Inseminación intratubárica, FemaSeed

1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce la infertilidad como una enfermedad y una discapacidad, y se calcula que afecta a 1 de cada 6 personas en todo el mundo [1]. La inseminación intrauterina (IIU) es uno de los métodos de reproducción asistida más antiguos, ampliamente utilizado en pacientes con infertilidad leve por factor masculino, anovulación, endometriosis e infertilidad inexplicada, mientras que la fecundación *in vitro* (FIV) o la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) se suelen emplear para la infertilidad más grave por factor masculino [2]. Aunque la FIV y la ICSI son muy eficaces, estos tratamientos son invasivos, costosos y de difícil acceso. En el caso de la IIU mínimamente invasiva, las tasas de éxito se refieren principalmente a estudios retrospectivos realizados en un único centro y son muy variables, ya que el éxito depende del diagnóstico de infertilidad, los parámetros del semen, la preparación del esperma, la edad de la mujer y los regímenes de estimulación ovárica. Para aproximadamente el 50% de las parejas, el factor masculino es una causa primaria o contribuyente de infertilidad y es la única causa hasta en el 30% de los casos [3]. El éxito de la IIU es menos eficaz en las parejas con infertilidad por factor masculino, descrita como un recuento total de espermatozoides móviles inferior a 20 millones [4,5]. Los tratamientos de IIU son más rentables que la FIV para un recuento total de espermatozoides móviles (TMSC, por sus siglas en inglés) superior a 10 millones [6].

La inseminación intratubárica (IIT) es una ampliación de la IIU mediante el depósito de una mayor concentración de espermatozoides lavados directamente en la trompa de Falopio, el lugar de la fecundación. En los primeros intentos de IIT se utilizó la cateterización transcervical o laparoscópica de la trompa de Falopio. Debido a las dificultades técnicas, incluido el riesgo de dañar la pared luminal de la trompa, y a las tasas de embarazo variables, sin que se haya informado de ninguna mejora de la eficacia con respecto a la IIU en un estudio prospectivo, los médicos clínicos han abandonado la IIT en gran medida [7-9]. Este estudio detalla los resultados de embarazo conseguidos con la IIT transcervical dirigida sin cateterismo utilizando el dispositivo FemaSeed en mujeres con al menos una trompa permeable, factor masculino y/o infertilidad inexplicada y un TMSC bajo de 1-20 millones.

2. Materiales y métodos

2.1 Diseño del estudio y sujetos

Este ensayo prospectivo, abierto y de grupo único (clinicaltrials.gov NCT04968847) se llevó a cabo en virtud de una exención para dispositivos en investigación aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) (G200334) para evaluar la seguridad y la eficacia del dispositivo FemaSeed IIT, diseñado para concentrar espermatozoides lavados en el ostium útero-tubárico y en la trompa de Falopio. El ensayo se llevó a cabo en 12 centros médicos terciarios estadounidenses a partir de julio de 2021. La inscripción en el estudio concluyó a principios de noviembre de 2023 tras recibir la autorización 510k de la FDA en septiembre de 2023 [10]. Se obtuvo la aprobación de la junta de revisión institucional (IRB, por sus siglas en inglés) para todos los centros. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito.

2.2 Dispositivo y procedimiento

El FemaSeed IIT es un dispositivo transcervical estéril de un solo uso que introduce espermatozoides lavados directamente en el ostium útero-tubárico y en la trompa de Falopio seleccionada (Fig. 1A) [11]. El catéter guía atraviesa el cuello uterino hacia la cavidad uterina hasta el fondo (Fig. 1B). El catéter de transferencia de balón flexible se despliega y sale lateralmente fuera del catéter guía y se hace avanzar una distancia preestablecida hasta el cornete de la cavidad uterina seleccionado, tras lo cual el globo se infla con aire (Fig. 1C) para impedir la salida retrógrada y favorecer la salida hacia delante de la muestra entregada posteriormente

(Fig. 1D). Una o ambas trompas de Falopio pueden ser tratadas en la misma sesión. Tras la inseminación unilateral o bilateral, se retrae el catéter de transferencia y se retira el dispositivo.

2.3 Criterios de inclusión/exclusión

Los criterios de inclusión primarios fueron: i) mujer, 19-40 años de edad, infértil; ii) reunir los requisitos para la inseminación intrauterina (IIU) [12]; iii) trompa(s) de Falopio permeable(s) sin evidencia de hidrosalpinx; y iv) estar de acuerdo con el tratamiento médico con metotrexato para un diagnóstico de embarazo ectópico. Los criterios de exclusión primarios fueron i) >3 ciclos previos de IIU o cualquier FIV previa; ii) visualización cervical difícil o instrumentación del útero; iii) infección actual o reciente del cuello uterino, endometrio o trompas de Falopio; iv) antecedentes de embarazo ectópico o cirugía tubárica; v) anomalía uterina conocida o posición uterina que pudiera interferir con la colocación del catéter guía en la línea media del fondo uterino, el acceso al cornete uterino o el despliegue lateral del catéter de transferencia; y vi) alergia o sensibilidad conocida al metotrexato.

2.4 Visitas

Los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con las instrucciones de uso de FemaSeed [11], con los siguientes parámetros documentados: i) número de ciclo; ii) uso de medicación, incluida la estimulación ovárica (p. ej., citrato de clomifeno, letrozol, menotropinas); iii) momento del procedimiento con respecto a la ovulación y método (p. ej., inyección de hCG (por ejemplo, inyección de hCG, aumento de la hormona luteinizante en orina); iv) evaluación del folículo maduro para determinar la inseminación unilateral o bilateral; v) análisis del esperma; vi) tiempo del procedimiento; vii) volumen de inseminación; viii) calificación de las molestias mediante una escala analógica visual; ix) evaluación por el investigador del funcionamiento del procedimiento, señalando cualquier fallo del dispositivo o error del usuario; y x) eventos adversos durante el procedimiento.

Las mujeres regresaron 3 semanas (-7 días) después de la IIT para obtener i) el resultado de la prueba de embarazo de β -hCG cuantitativa en suero; ii) evaluación y iii) los detalles de los eventos adversos posteriores al procedimiento. A las mujeres que no estaban embarazadas a las 3 semanas se les dio la opción de repetir el procedimiento de IIT hasta un máximo de 6 intentos de ciclo y valoraron su satisfacción. Las mujeres que estaban embarazadas a las 3 semanas volvieron 7 semanas (± 7 días) después del procedimiento para someterse a una prueba de embarazo en suero y a una ecografía de confirmación de embarazo intrauterino. Si se diagnosticaba un embarazo ectópico, el investigador se encargaba del tratamiento.

3.5 Análisis estadístico

Las variables categóricas se compararon mediante la prueba exacta de Fisher. Se calcularon intervalos de confianza (IC) exactos del 95% para las tasas/proporciones a nivel de sujeto; se calcularon límites de confianza inferior (LCI) de aproximación normal del 95% e IC del 95% para el análisis de eficacia primaria basado en la teoría del muestreo [13]. Las variables continuas se compararon mediante la prueba T de Student cuando los datos tenían una distribución normal y la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon cuando no tenían una distribución normal. El análisis de Kaplan-Meier estimó la

probabilidad acumulada de embarazo en cada ciclo consecutivo, teniendo en cuenta el diferente número de ciclos entre los sujetos, con un 95% de LCI y un 95% de IC calculados mediante aproximación normal y transformación logarítmica complementaria. Los valores $P < 0,05$ se consideraron indicativos de diferencias significativas y fueron de una o dos colas, según se indica. El programa informático utilizado fue SAS v.9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

La población objeto de estudio original incluía factores de infertilidad tanto femeninos como masculinos. Sin embargo, la FDA aprobó un cambio de protocolo a mitad del ensayo para incluir solo a parejas con factores de infertilidad masculina/inexplicable y un recuento total de espermatozoides móviles de 1-20 millones. Un cálculo de potencia revisado, basado en la hipótesis nula de que la verdadera tasa de embarazo es $\leq 7\%$, comprobada mediante una prueba binomial exacta unilateral con $\alpha=0,025$ y una potencia del 90%, requería un tamaño de muestra de hasta 214 sujetos que recibieran un total de 214 ciclos. El objetivo de rendimiento del 7% se eligió basándose en el control histórico que informó de una tasa de embarazo del 6,7% en parejas con infertilidad por factor masculino/inexplicable y TMSC superior a 1 millón (sin límite superior), que recibieron procedimientos de IIU natural o estimulada ($n=1115$ ciclos) [14,15].

3.1 Medidas de resultado

El criterio de valoración primario fue la tasa de embarazo confirmado (PR, por sus siglas en inglés) a las 3 semanas de la inseminación en parejas con con factor masculino/infertilidad inexplicable y TMSC de 1-20 millones,

que completaron al menos un procedimiento. Los análisis de eficacia evaluaron la PR acumulada por número de ciclos de IIT y subcategoría de TMSC. Los resultados de seguridad incluyeron la incidencia de embarazos ectópicos y perforaciones uterinas relacionados con el dispositivo o el procedimiento, y la existencia de cualquier otro evento adverso que estuviera posible o definitivamente relacionado con el dispositivo y/o el procedimiento.

4. Resultados

El flujo de sujetos se muestra en la figura 2. De los sujetos con intención de tratar (ITT, por sus siglas en inglés), 127 (95,5%) se sometieron a ≥ 1 procedimiento; se completaron con éxito un total acumulado de 216 ciclos (97,3%). De los 133 sujetos en los que se intentó realizar ≥ 1 procedimiento, el 48,1% ($n=64$) no tenían un factor de infertilidad femenino identificable y fueron diagnosticados como factor masculino y/o causalidad inexplicable (Tabla Suplementaria S1). Estos 64 sujetos tuvieron un acumulado de 108 ciclos de IIT intentados; 4/64 sujetos tuvieron intentos de IIT fallidos; 22/64 sujetos tuvieron TMSC menor de 1 millón o mayor de 20 millones; y 38/64 sujetos tuvieron uno o más ciclos completados que cumplieron el criterio de TMSC de 1-20 millones, para un acumulado de 57 ciclos (ver Figura 2). Este grupo se clasificó como la Cohorte de Interés en el análisis primario de eficacia (Tabla 1). Los sujetos restantes 51,9% ($n=69$) tenían uno o más factores de infertilidad femenina y constituyeron la Cohorte Residual.

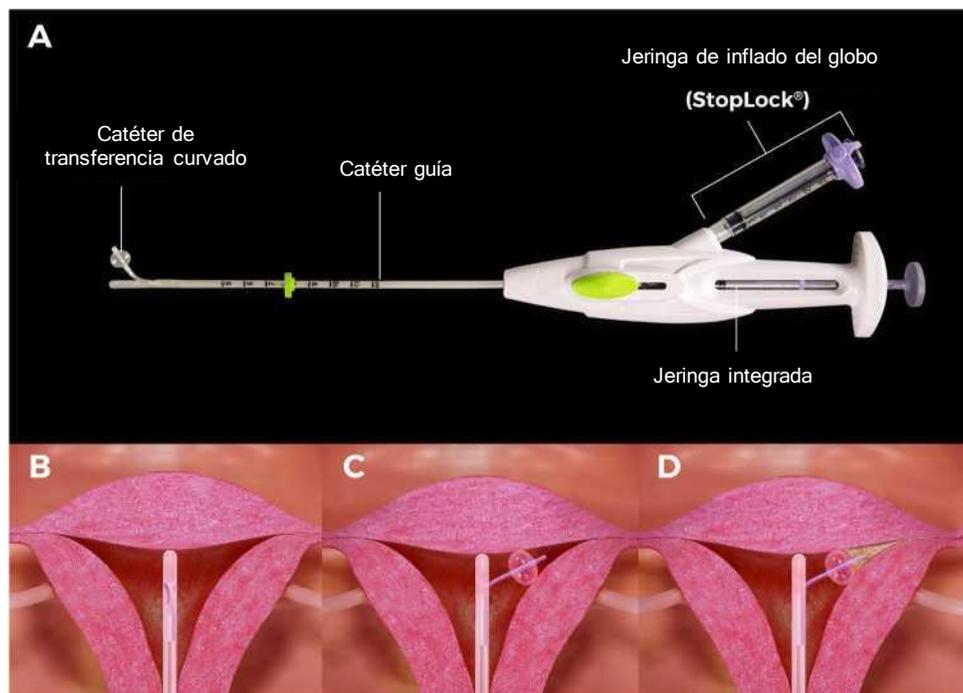


Figura 1: Dispositivo de inseminación intratubárica (IIT).

A) El FemaSeed IIT es un dispositivo transcervical estéril de un solo uso que introduce espermatozoides lavados directamente en el ostium útero-tubárico y en la trompa de Falopio seleccionada. Tras la inserción en el fondo uterino (B), el catéter de transferencia con globo flexible sale lateralmente del catéter guía y avanza una distancia preestablecida hasta el cornete de la cavidad uterina seleccionada, tras lo cual el globo se infla con aire para sellar el cornete (C). Tras la colocación del dispositivo, la muestra de espermatozoides lavados se dirige directamente hacia el orificio y la trompa de Falopio (D). Este proceso puede repetirse en la trompa de Falopio contralateral, si se desea.

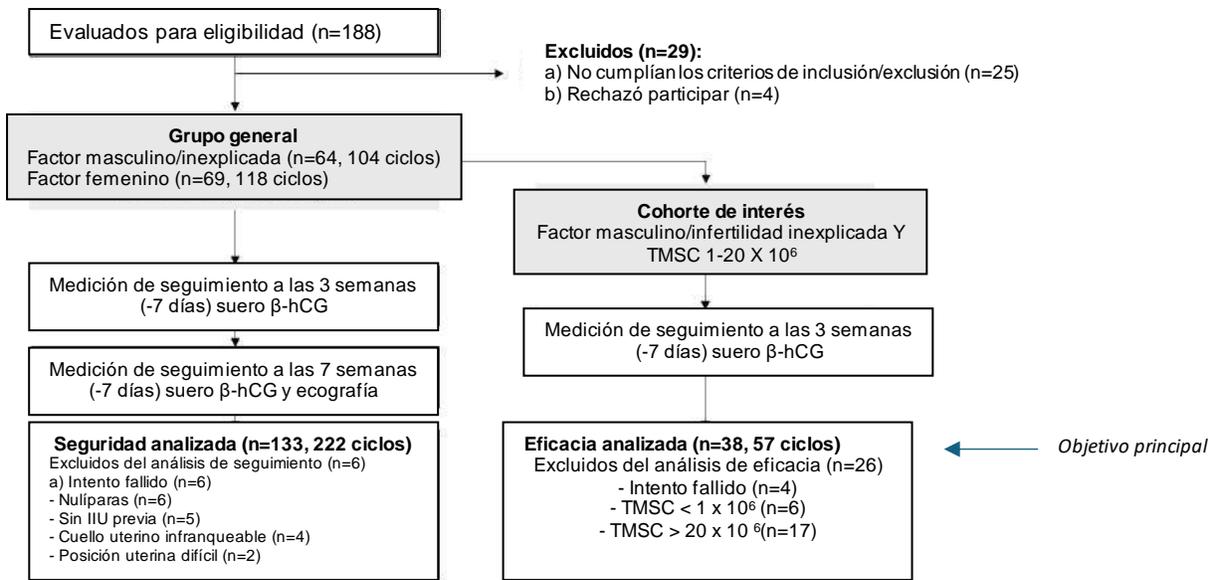


Figura 2: Diagrama de flujo de los números de asunto

La media de edad de los sujetos era de 32 años (rango 20-40 años), el 72,9% eran nulíparas con una media de 2,7 años de historia de infertilidad, una mediana de IMC de 29,4 (Tabla Suplementaria S1). Aproximadamente el 38% de los sujetos se habían sometido previamente a IIU. La mayoría de los ciclos (90,5%; n=201/222) fueron precedidos de estimulación ovárica controlada e inyección de hCG (84,7%; n=188) (Tabla suplementaria S2). La mayoría de los sujetos (78,4%) no recibieron medicación profiláctica para el dolor o la ansiedad antes del procedimiento. Las muestras de semen procedían principalmente de la pareja (88,7% de los ciclos). La preparación del semen se realizó de forma equivalente mediante lavado y centrifugación (46,4%) y gradiente de densidad (47,3%). No se utilizó el método swim-up. Aunque se observó una media de 2 folículos maduros por ciclo, no hubo embarazos múltiples.

Los médicos realizaron el 82,0% (n=182/222) de los procedimientos de IIT de FemaSeed y los proveedores de práctica avanzada (asistentes médicos y enfermeras profesionales) realizaron el 18% (n=40). Casi todos (97,3%, n=216) los procedimientos de IIT se completaron con éxito, con 5/6 intentos fallidos en nulíparas; 4/6 tenían el cuello uterino infranqueable. La duración media del procedimiento IIT (desde la inserción del espéculo hasta la retirada del dispositivo) fue de 7,24 minutos (Tabla suplementaria S3). Cuando se utilizó la ecografía como guía para la colocación del dispositivo y/o la administración de esperma, fue predominantemente transabdominal (51,4%, n=111). La mayoría (97%) de los procedimientos se completaron sin errores por parte del usuario o del dispositivo. Se trató una trompa en el 54,2% de los ciclos de IIT, con un volumen medio de esperma administrado de 0,38 ml/tubo. Muy pocas mujeres necesitaron anestesia cervical (3,6%) o medicación tras el procedimiento (2,3%). Los detalles del procedimiento en el subconjunto de factor masculino/infecundidad inexplicada fueron similares a los de la población ITT, siendo la principal diferencia un mayor número de espermatozoides administrados en ambas trompas (58,7% frente a 45,8%) y un menor uso de la ecografía (transabdominal 40,4% frente a 51,4%).

4.1 Cohorte de interés

La tasa global de embarazo (RP) en los 38 sujetos que cumplían el criterio de factor masculino/infertilidad inexplicada y TMSC (1-20 millones) y ciclo FemaSeed IIT ≥ 1 completado fue del 26,3% (IC 95%: 13,4-43,1%; n=10/38 sujetos) (Tabla 1). La RP por ciclo en los 57 ciclos de IIT de FemaSeed realizados en esta población fue del 17,5% (95% LCI: 7,6%, IC 95%: 5,7-29,4%; n=10/57) y fue estadísticamente superior al objetivo de rendimiento de RP del 7% (valor P unilateral=0,041). La PR no pareció

estar asociada con el nivel de TSMC dentro del intervalo de criterio del ensayo de 1-20 millones. La probabilidad acumulada estimada de embarazo tras someterse a cada ciclo de IIT según el análisis de Kaplan-Meier fue del 15,8% tras 1 ciclo (IC 95%: 7,4-31,8%) y del 30,7% tras 2 ciclos (IC 95%: 16,5-52,5%).

La información sobre el sujeto y el procedimiento para los 10 embarazos de la Cohorte de Interés se proporciona en la Tabla Suplementaria S4. La edad materna media de las mujeres que se quedaron embarazadas era de 30,4 años, y la edad paterna media de las fuentes de esperma identificables era de 34 años. La mayoría de las mujeres eran nulíparas (80%), la media de años de infertilidad era de 3,6, el 60% concibió en el primer intento de ciclo IIT, el 80% recibió estimulación ovárica y el 90% se sometió a una inyección programada de hCG. El método de preparación del esperma se dividió a partes iguales entre lavado y centrifugación (50%) y gradiente de densidad (50%). La media (\pm desviación típica) de TSMC fue similar tras las preparaciones por lavado y centrifugación ($10,1 \pm 6,2 \times 10^6$) y por gradiente de densidad ($9,6 \pm 5,2 \times 10^6$). En el 40% de las mujeres se utilizó una sola trompa para la inseminación. De los ciclos con resultado de embarazo, el 30% habían sido realizados por proveedores de práctica avanzada.

En la Cohorte Residual formada por 69 sujetos, 2 tuvieron intentos fallidos con 112 ciclos completados realizados en 67 sujetos diagnosticados con ≥ 1 factor(es) femenino(s), excluyendo los inexplicados; de éstos, 12 ciclos se realizaron sin tener documentada el TMSC. La utilidad se vio comprometida en mujeres con etiología complicada asociada a múltiples factores femeninos y/o TMSC bajo (≤ 20 millones). Para las mujeres con un único factor femenino y TMSC normal

(superior a 20 millones), el PR global en este subconjunto fue del 13,3% (IC 95%: 1,7-40,5%; n=2/15 sujetos) y un PR por ciclo del 11,1% (IC 95%: 2,0%; n=2/18 ciclos) (datos no mostrados).

De los 133 sujetos en los que se intentó la IIT con FemaSeed (n=222 ciclos) en el análisis de seguridad (Tabla 2), el 15,8% (IC 95%: 11,2-21,2%; n=35/222) de los ciclos notificaron ≥ 1 eventos adversos no graves, relacionados con el dispositivo o el procedimiento y el 0,5% (IC 95%: <0,05-2,5%; n=1/222) experimentaron un evento adverso grave, este último un embarazo ectópico intraductal identificado 34 días después de la IIT que se resolvió satisfactoriamente 8 días después del tratamiento con metotrexato. Los eventos adversos comunicados con más frecuencia (>1%) relacionados con el dispositivo o el procedimiento fueron dolor pélvico

(9,0%), manchado/sangrado vaginal (4,1%) y calambres abdominales (2,3%). La mayoría (60%) de estos acontecimientos se produjeron el día del tratamiento y la mayoría (97%) en el plazo de 2 días.

La comodidad de los sujetos se reflejó en las puntuaciones autoinformadas en el momento del procedimiento utilizando una escala analógica visual de 0-10, con una media de 4,5 de incomodidad (Tabla 3). Las puntuaciones medias de incomodidad fueron ligeramente inferiores en las múltiparas (4,1) que en las nulíparas (4,6). La gran mayoría de los sujetos (94,3% de los ciclos) declararon que probable o definitivamente recomendarían el procedimiento IIT FemaSeed a amigos y familiares. La satisfacción de los investigadores fue igualmente alta.

Criterio de valoración / Estadística / Subgrupo o categoría	Resultados
Tasa de embarazo (por sujeto)	N=38 sujetos ^a
Global, % (n/N) [IC 95% exacto]	26,3% (10/38) [13,4-43,1%]
Tasa de embarazo (por ciclo)	N=57 Ciclos ^b
Global, % (n/N)	17,5% (10/57)
Estimación del muestreo por conglomerados (desviación típica) (95% LCI) Valor P unilaterial [IC 95%]	17,5% (6,1) (7,6%) p=0,041 [5,7-29,4%]
Subcategoría TMSC, % (n/N) [IC 95% exacto].	
TMSC 1 a 5 millones	21,4% (3/14) [4,7-50,8%]
TMSC >5 a 10 millones	15,4% (2/13) [1,9-45,5%]
TMSC >10 a 15 millones	23,5% (4/17) [6,8-49,9%]
TMSC >15 a 20 millones	7,7 % (1/13) [0,2-36,0%]
Probabilidad acumulada de embarazo ^{c,d}	
Ciclo FemaSeed, % de tasa de embarazo (IC 95%) (LCI 95%)	
Ciclo n.º 1	15,8% [7,4-31,8%] (8,4%)
Ciclo n.º 2	30,7% [16,5-52,5%] (18,3%)

Tabla 1: Evaluaciones de eficacia en la cohorte de interés (factor masculino/infertilidad inexplicada y TMSC 1-20 millones)

IC: Intervalo de confianza; LCI = Límite de confianza inferior; TSMC = Recuento total de espermatozoides móviles.

^a N=38 sujetos que se sometieron a un procedimiento FemaSeed IIT completo y se clasificaron como factor masculino o inexplicado por causa de infertilidad con TMSC 1-20 millones.

^b N=57 ciclos acumulativos FemaSeed IIT completados para 38 sujetos, con un nivel de TMSC de 1-20 millones.

^c Se utilizaron métodos de Kaplan-Meier para estimar la probabilidad acumulada de embarazo en cada ciclo.

^d Se omitieron los resultados de los ciclos 3 a 5 debido al reducido número de sujetos.

Categoría de evento adverso ^a	Sujetos que notificaron evento adverso N=133 ^b	Ciclos con evento adverso N=222 ^c
Evento adverso grave (SAE, por sus siglas en inglés), cualquiera, n (%; IC 95% exacto)	1 (0,8%; <0,05-4,1%)	1 (0,5%; <0,05%-2,5%)
SAE, relacionados con los dispositivos	0	0
Perforación uterina (1º resultado de seguridad)	0	0
SAE, relacionado con el procedimiento	1 (0,8%; <0,05-4,1%)	1 (0,5%; <0,05%-2,5%)
Embarazo ectópico (1º resultado de seguridad)	1 (0,8%; <0,05-4,1%)	1 (0,5%; <0,05%-2,5%)
EA no graves, relacionados con el dispositivo o el procedimiento, ≥1% de los ciclos, n (%; IC 95% exacto)	32 (24,1%; 17,1-32,2%)	35 (15,8%; 11,2-21,2%)
Dolor pélvico ^d		20 (9,0%; 5,6-13,6%)
Manchado o sangrado vaginal ^e		9 (4,1%; 1,9-7,6%)
Calambres abdominales ^f		5 (2,3%; 0,7-5,2%)
Cualquier evento adverso, independientemente de su gravedad o relación, n (%; IC 95% exacto)	40 (30,1%; 22,4-38,6%)	44 (19,8%; 14,8-25,7%)

Cuadro 2: Evaluación de la seguridad

^a Los eventos adversos enumerados se consideraron posible o definitivamente relacionados con el dispositivo o el procedimiento.

^b N=133 sujetos en total que habían intentado o completado un procedimiento IIT de FemaSeed.

^c N=222 ciclos totales para sujetos que se sometieron a un procedimiento IIT FemaSeed intentado o completado.

^d Incluye eventos adversos codificados como "Dolor pélvico" y un evento adverso adicional codificado como "Dolor durante el procedimiento" que se notificó como "Dolor pélvico durante el procedimiento".

^e Incluye eventos adversos codificados como "Hemorragia vaginal" y "Manchado vaginal", así como un evento adverso adicional codificado como "Hemorragia posterior al procedimiento" que se notificó como "Manchado tras el procedimiento FemaSeed".

^f Incluye eventos adversos codificados como "Calambres abdominales" y un evento adverso adicional codificado como "Dolores abdominales tipo calambre".

Parámetro	N=216 Ciclos ^a	N=104 Ciclos ^a
Malestar declarado por el sujeto, todos ^b		
Media ± desviación típica	4,5 ± 2,5	5,0 ± 2,4
Mediana (intervalo)	4,0 (0,0-10,0)	5,0 (0-10)
Malestar reportado por el sujeto, nulíparas ^b	N= 160 Ciclos	N=75 Ciclos
Media ± desviación típica	4,6 ± 2,5	5,0 ± 2,4
Mediana (intervalo)	4,0 (0-10)	5,0 (0-10)
Malestar reportado por el sujeto, múltiparas ^b	N=56 Ciclos	N=29 Ciclos
Media ± desviación típica	4,1 ± 2,5	4,8 ± 2,6
Mediana (intervalo)	4,0 (0-10)	6 (0-8)
Recomendación del sujeto a amigos y familiares ^c , n (%)		
Sí	124 (58,5)	62 (61,4)
Probablemente	76 (35,8)	31 (30,7)
No	12 (5,7)	8 (7,9)
Índice de satisfacción general del investigador ^d		
Media ± desviación típica	2,2 ± 0,7	2,3 ± 0,6
Mediana (intervalo)	2 (1-4)	2 (1-4)
Recomendación del investigador a un compañero, n (%)		
Sí	91 (42,1)	37 (35,6)
Posiblemente	106 (49,1)	55 (52,9)
No	19 (8,8)	12 (11,5)

Tabla 3: Valoraciones de malestar y satisfacción (ciclos completos de FemaSeed IIT en general y subconjunto de factor masculino/infertilidad inexplicada)

^a Se completaron un total de 216 ciclos de IIT de FemaSeed en 127 sujetos en general y un total de 104 ciclos de IIT de FemaSeed en 60 sujetos en el subconjunto de factor masculino/infertilidad inexplicada.

^b El dolor se evaluó mediante la puntuación de la escala analógica visual (EAV) de Wong-Baker FACES® Pain Rating en una escala de 0 a 10.

^c Los resultados de satisfacción de los sujetos se consultaron a las 3 semanas de seguimiento, antes de evaluar el estado de embarazo. Se dispuso de recomendaciones de los sujetos para 212/216 ciclos totales de IIT y 101/104 ciclos de IIT por factor masculino/infertilidad inexplicada.

^d Las calificaciones de la satisfacción del investigador y la tolerabilidad del sujeto se convirtieron de la siguiente manera: 1 - Extremadamente satisfecho, 2 - Muy satisfecho, 3 - Ni satisfecho ni insatisfecho, 4 - Muy insatisfecho, 5 - Extremadamente insatisfecho.

Características iniciales	Todos los sujetos	Factor masculino/Infertilidad inexplicada
Edad, años	N=133 ^a	N=64 ^b
Media ± desviación típica	32,1 ± 4,4	32,6 ± 3,9
Mediana (intervalo)	32 (20-40)	33 (24-40)
Origen étnico, n (%)		
Hispano o latino	11 (8,3)	6 (9,4)
No hispano o latino	122 (91,7)	58 (90,6)
Raza, n (%)		
Indio americano o nativo de Alaska	1 (0,8)	1 (1,6)
Asiático	8 (6,0)	6 (9,4)
Negro o afroamericano	10 (7,5)	4 (6,3)
Nativo de Hawái u otras islas del Pacífico	1 (0,8)	0 (0)
Otros ^c	3 (2,3)	3 (4,7)
Blancos o caucásicos	110 (82,7)	50 (78,1)
Fumador, n (%)		
Nunca	112 (84,2)	53 (82,8)
Actual (en el último año)	2 (1,5)	0 (0)
Anterior	19 (14,3)	11 (17,2)
Peso, libras, media ± desviación típica	182,3 ± 48,9	170,6 ± 44,7
Estatura, pulgadas, media ± desviación típica	64,7 ± 2,9	65,2 ± 2,9
IMC, lb/pulg ² ×703		
Media ± desviación típica	30,6 ± 7,8	28,2 ± 7,0
Mediana (intervalo)	29,4 (18,6-58,4)	27,9 (18,6-58,4)
Antecedentes de embarazo, n (%)		
Nulíparas	97 (72,9)	46 (71,9)
Múltiparas	36 (27,1)	18 (28,1)
Tipo de infertilidad, n (%)		
Principal	83 (62,4)	40 (62,5)
Secundaria	50 (37,6)	24 (37,5)
Duración de la infertilidad, años, media ± desviación típica	2,7 ± 2,0	2,4 ± 2,0
< 1 año, n (%)	9 (6,8)	5 (7,8)
>1-2 años	51 (38,3)	28 (43,8)
>2-3 años	30 (22,6)	16 (25,0)
>3-4 años	19 (14,3)	7 (10,9)
>4-5 años	7 (5,3)	3 (4,7)
>5-10 años	15 (11,3)	3 (4,7)
>10 años	2 (1,5)	2 (3,1)
Causa de la infertilidad, n (%)		
Factor masculino ^d	26 (19,5)	26 (40,6)
Inexplicable	38 (28,6)	38 (59,4)
Factor masculino más factor femenino	6 (4,5)	No aplicable
Factor femenino, soltero ^e	15 (11,3)	No aplicable
Factor femenino, múltiple ^f	48 (36,1)	No aplicable
Inseminación intrauterina previa, IIU, n (%)	51 (38,3)	24 (37,5)

Tabla suplementaria S1: Características demográficas y basales (población ITT (intención de tratamiento, por sus siglas en inglés) y subconjunto de factor masculino/infertilidad inexplicada).

Abreviaturas: IMC=índice de masa corporal; ITT=intención de tratamiento; DE=desviación típica.

^a N=133 sujetos en total que se sometieron a un intento de procedimiento FemaSeed.

^b N=64 sujetos en total que se sometieron a un intento de procedimiento FemaSeed y se clasificaron como infertilidad por factor masculino/inexplicada.

^c Otros incluye dos sujetos que declararon varias razas; todas las demás categorías incluyen una sola raza.

^d Incluye 1 sujeto señalado como factor masculino/inexplicada.

^e Incluye 3 categorías para el factor femenino único.

^f Incluye 18 categorías para más de un factor femenino

Parámetro previo al procedimiento	N=222 Ciclos ^a	N=108 Ciclos ^b
Estimulación ovárica controlada durante el ciclo, n (%)	201 (90,5)	92 (85,2)
Predicción de la ovulación, n (%)		
Inyección de hCG recibida	188 (84,7)	91 (84,3)
Control ecográfico	24 (10,8)	17 (15,7)
Kit de predicción de la ovulación	4 (1,8)	0 (0)
Control ecográfico y kits de predicción de la ovulación	6 (2,7)	0 (0)
Medicación previa al procedimiento, n (%)		
Ibuprofeno	4 (1,8)	2 (1,9)
Acetaminofeno, paracetamol	19 (8,6)	12 (11,1)
Excedrin (paracetamol+aspirina+cafeína)	1 (0,5)	0 (0)
Diazepam	24 (10,8)	15 (13,9)
Tipo de esperma utilizado, n (%)		
Homólogo	197 (88,7)	88 (81,5)
Donante	25 (11,3)	20 (18,5)
Método de preparación del esperma, n (%)		
Swim-up	0 (0)	0 (0)
Lavado y centrifugado	103 (46,4)	47 (43,5)
Gradiente de densidad	105 (47,3)	52 (48,1)
Dispositivo de separación de esperma Zymot	9 (4,1)	4 (3,7)
Otros ^c	5 (2,3)	5 (4,6)
# Folículo maduro presente		
Media (desviación típica)	2,3 (1,7)	2,5 (1,6)
Mediana (intervalo)	2,0 (1-11)	2,0 (1-11)
Tamaño del folículo maduro (mm)		
Media (desviación típica)	17,9 (4,5)	18,2 (4,8)
Mediana (intervalo)	18,0 (2-37)	18,0 (7-37)

Tabla suplementaria S2: Evaluaciones previas a la IIT por ciclos de IIT de FemaSeed realizados intentados (población ITT y subconjunto de factor masculino/infertilidad inexplicada).

^aSe intentó realizar un total de 222 ciclos IIT de FemaSeed en 133 sujetos.

^bSe intentó realizar un total de 108 ciclos de IIT FemaSeed en 64 sujetos clasificados como subgrupo de infertilidad por factor masculino/inexplicada.

^c Otros incluyen 4 lavados simples y 1 descongelado congelado, lavado y centrifugado. Los métodos de preparación del esperma se seleccionaron según la preferencia del investigador.

Parámetro - Todos los ciclos IIT	N=222 Ciclos ^a	N=108 Ciclos ^a
Ciclo FemaSeed IIT, n (%)		
Procedimiento finalizado	216 (97,3)	104 (96,3)
Procedimiento intentado	6 (2,7) ^b	4 (3,7) ^b
Uso de anestesia cervical durante el procedimiento, n (%) ^c		
No	214 (96,4)	102 (94,4)
Sí	8 (3,6)	6 (5,6)
Uso de instrumentos, n (%)		
Tenáculo	41 (18,5)	31 (28,7)
Dilatador	31 (14,0)	21 (19,4)
Parámetro - Ciclos IIT completados	N=216 Ciclos ^d	N=104 Ciclos ^d
Duración del ciclo FemaSeed, min:seg ^e		
Media (desviación típica)	07:24 (05:29)	07:10 (05:37)
Mediana (intervalo)	06:00 (02:00-35:00)	05:00 (02:00-35:00)
Uso de ultrasonidos, n (%)		
Transabdominal	111 (51,4)	42 (40,4)
Transvaginal	1 (0,5)	0 (0)
# Espermatozoides de trompa de Falopio entregados, n (%)		
Un solo tubo	117 (54,2)	43 (41,3)
Ambos tubos	99 (45,8)	61 (58,7)
Volumen de esperma, tubo derecho, mL		
Media (desviación típica)	0,38 (0,13)	0,38 (0,13)
Mediana (intervalo)	0,50 (0,10-0,50)	0,50 (0,10-0,50)
Volumen de esperma, tubo izquierdo, mL		
Media (desviación típica)	0,38 (0,13)	0,36 (0,13)
Mediana (intervalo)	0,50 (0,10-0,50)	0,30 (0,10-0,50)
Medicación tras el procedimiento, n (%) ^f		
No	211 (97,7)	103 (99,0)
Sí	5 (2,3)	1 (1,0)

Tabla suplementaria S3: Detalles del procedimiento según los ciclos de IIT de FemaSeed intentados (población ITT y factor masculino/subgrupo de infertilidad inexplicada)

^a En total, se intentaron 222 ciclos de IIT de FemaSeed en 133 sujetos y 108 ciclos de IIT de FemaSeed en 64 sujetos para el subconjunto de factor masculino/infertilidad inexplicada.

^b Seis sujetos habían fracasado en un intento de FemaSeed, 5/6 eran nulíparas, 5/6 no habían tenido una IIU previa y 1/6 habían tenido una IIU previa. Las razones del fracaso incluyeron 4/6 cuello uterino infranqueable y 2/6 posición uterina. Cuatro de estos sujetos pertenecían al subconjunto de factor masculino/infertilidad inexplicada.

^c La anestesia cervical incluía lidocaína y benzocaína anestésica tópica en spray.

^d Se completaron un total de 216 ciclos de IIT de FemaSeed en 127 sujetos en general y 104 ciclos de IIT de FemaSeed en 60 sujetos para el subconjunto de factor masculino/ infertilidad inexplicada.

^e La duración del ciclo de IIT se determinó por la hora de finalización del procedimiento (hora en que se retiró el espéculo o el dispositivo del sujeto, la que fuera posterior) menos la hora de inicio del procedimiento (hora en que se colocó el espéculo en el sujeto).

^f Excluye el uso de medicación existente.

ID	Edad, años (materna)	Edad, años (paterna)	Historial de embarazo (Nulípara/Múltiple)	N.º de años fértiles	N.º de ciclo	Estimulación ovárica	Inyección de hCG (tipo, n.º de horas antes del ciclo)	Recuento total de espermatozoides móviles (10) ⁶	Método de preparación del esperma	Medicación previa	Administración de esperma (un tubo/ambos tubos)
1	32	34	Nulípara	3	2	No	Sí (Letrozole, Menopur)	4,61	Lavado y centrifugado	No	Ambos
2	29	Sin datos	Nulípara	10	5	Sí (Clomid) ^a	Sí (Ovidrel ^b , 35)	10,37	Gradiente de densidad	Sí (Valium) ^c	Ambos
3	26	53	Múltipara	3	1	Sí (Gonal F) ^d	Sí (Pregnyl ^e , 37)	19,00	Lavado y centrifugado	No	Ambos
4	34	Sin datos	Nulípara	2	2	Sí (Clomid)	Sí (Ovidrel, 35)	13,80	Gradiente de densidad	Sí (Valium)	Uno
5	39	36	Nulípara	10	1	Sí (Letrozolef, Gonal F)	Sí (Ovidrel, 33)	15,00	Gradiente de densidad	No	Ambos
6	27	27	Múltipara	1	1	No	Sí (Ovidrel, 35)	2,75	Gradiente de densidad	No	Uno
7	30	32	Nulípara	3	1	Sí (Clomid)	Sí (sin revelar, 36)	13,68	Lavado y centrifugado	No	Ambos
8	33	33	Nulípara	2	2	Sí (Clomid)	Sí (Ovidrel, 34)	6,00	Gradiente de densidad	Sí (Tylenol) ^g	Ambos
9	28	28	Nulípara	1	1	Sí (Letrozole, Menopur) ^h	Sí (Ovidrel, 35)	4,48	Lavado y centrifugado	No	Uno
10	26	27	Múltipara	1	1	Sí (Letrozole, Menopur)	Sí (Ovidrel, 35)	8,75	Lavado y centrifugado	No	Uno

Tabla suplementaria S4. Detalles del sujeto y del procedimiento para los embarazos asistidos por la IIT de FemaSeed

^a Clomid = citrato de clomifeno; modulador selectivo de los receptores de estrógenos; aumenta la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropina

^b Ovidrel = gonadotropina coriónica humana recombinante

^c Valium = diazepam; ansiolítico

^d Gonal F = folitropina- α humana recombinante; análogo de la hormona foliculoestimulante.

^e Pregnyl = gonadotropina coriónica humana natural derivada de la orina

^f Letrozol = inhibidor de la aromatasa que aumenta la producción de hormona foliculoestimulante.

^g Tylenol = acetaminofeno, paracetamol; analgésico

^h Menopur = mezcla natural derivada de la orina de la hormona foliculoestimulante y la hormona luteinizante.

5. Discusión

La inseminación intratubárica dirigida sin cateterización en la trompa de Falopio mediante la administración de espermatozoides lavados en el ostium útero-tubárico utilizando el dispositivo FemaSeed IIT dio lugar a una tasa de embarazo (RP) del 26,3% de los sujetos y del 17,5% de los ciclos con infertilidad documentada por factor masculino/inexplicada y TMSC de 1-20 millones. La probabilidad acumulada de embarazo calculada por Kaplan-Meier fue del 15,8% para el primer ciclo y del 30,7% para un segundo ciclo. Esta PR demostrada superó significativamente la PR de control histórica del 6,7% en una población de pacientes similar (n=1115 ciclos, n=332 mujeres) [14,15]. El dispositivo FemaSeed IIT fue fácil de usar, se asoció con una alta satisfacción del profesional y con molestias leves notificadas por los sujetos. No se observaron perforaciones uterinas y se produjo un evento adverso grave (embarazo ectópico que se resolvió mediante tratamiento con metotrexato). Los eventos adversos no graves notificados en el 15,8% de los ciclos fueron principalmente dolor pélvico periprocedimiento de bajo grado, hemorragia vaginal y calambres abdominales que se resolvieron rápidamente sin secuelas. En general, el procedimiento IIT demostró una alta eficacia en la PR y un aceptable perfil de seguridad en la superación de la subfertilidad asociada al factor masculino/parejas inexplicadas.

Este método mínimamente invasivo de administración dirigida de espermatozoides en la trompa de Falopio mediante FemaSeed difiere de otros métodos anteriores de inseminación intratubárica (IIT) más invasivos, técnicamente difíciles y menos exitosos que utilizaban la cateterización laparoscópica transcervical o retrógrada de las trompas de Falopio [7-9]. El

contacto entre la punta del catéter y la superficie luminal de la trompa de Falopio puede inducir contracciones tubáricas que podrían perturbar la interacción espermatozoide-ovocito incluso expulsar el ovocito fuera de la trompa de Falopio [16].

En muchos estudios de IIU, la TMSC influye significativamente en la tasa de embarazo en la infertilidad por factor masculino/inexplicada. La mayoría de los estudios de IIU son retrospectivos, de un solo centro y varían ampliamente en su diseño y realización, lo que dificulta la comparación de los hallazgos. Se seleccionó como control histórico para este ensayo el único estudio retrospectivo que comprendía la hiperestimulación ovárica natural y controlada e incluía el factor masculino/la infertilidad inexplicada con un umbral de TMSC tras el lavado [14,15].

Ese estudio informó de tasas de embarazo del 2,1% y el 6,7% para TMSC < 1 millón y ≥ 1 millón respectivamente. Una evaluación retrospectiva de un solo centro de 1039 parejas (edad materna media de 32 años) que se sometieron a 3479 ciclos de IUI (ciclos naturales mixtos y ovulación inducida) experimentaron una RP de 1^{er} -ciclo del 1,5% con TMSC <10 millones frente al 10,5% cuando la TMSC era de 10-30 millones, lo que sugiere que 10 millones de TMSC es un umbral útil a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento con IUI o FIV [6]. Otro informe retrospectivo que incluyó a todos los pacientes que se sometieron a IUI durante un periodo de 14 años sugirió un umbral de TMSC más bajo para la IUI en la infertilidad por factor masculino de 5 millones [17]. Un análisis retrospectivo más reciente de 2021 de 62.758 ciclos de IUI (edad materna media 34,5 años) para todos los factores de infertilidad durante un periodo de 16 años identificó un descenso gradual de la RP a medida que la TMSC disminuía desde un nivel estable del 16,7% con TMSC ≥9 millones hasta un 3-4% por debajo de 1 millón [18]. Seleccionamos 1 millón como el límite inferior de TMSC aplicado en nuestro ensayo prospectivo. Las directrices de la Asociación Americana de Urología (AUA, por sus siglas en inglés) y la ASRM (Sociedad Americana de Medicina Reproductiva) indican que "los hombres con un recuento total de espermatozoides móviles bajo (<5 millones de espermatozoides móviles después del procesamiento) tendrán pocas posibilidades de contribuir a una tasa de embarazo después de la IUI" [19]. En nuestro estudio, en la categoría más baja de TMSC (es decir, 1-5 millones), la RP fue del 21,4% de los ciclos. La mitad de los embarazos se produjeron con TMSC <10 millones, y el 30% de los embarazos se produjeron en parejas con TMSC por debajo del umbral de eficacia AUA/ASRM de 5 millones, aunque nuestro ensayo no tenía potencia para este tipo de análisis post hoc. Esto sugiere que el procedimiento IIT de FemaSeed puede superar los umbrales de TMSC teorizados para la IUI estándar. Por lo tanto, la IIT puede ser un método útil para lograr el embarazo incluso en parejas con subfertilidad grave por factor masculino a las que, de otro modo, se les recomendarían métodos más costosos de FIV o ICSI.

La utilización de proveedores de práctica avanzada en medicina reproductiva aumenta el acceso a la atención y reduce los costes [20]. En consecuencia, 3 de nuestros 12 centros de ensayo (25%) emplearon asistentes médicos (AM) o enfermeras profesionales (EP) además de médicos, que realizaron un 18% acumulativo de ciclos de IIT en nuestra población de seguridad y representaron el 30% de los embarazos en la cohorte con infertilidad por factor masculino/inexplicada. Nuestra experiencia es coherente con los estudios en los que la IUI realizada por EP tiene una probabilidad similar de resultar en embarazo que la IUI realizada por médicos [21].

Las limitaciones del ensayo fueron la ausencia de una cohorte de control concurrente que recibiera la IUI tradicional y el modesto tamaño de la muestra. La comparación de nuestros datos con los de la bibliografía puede ser complicada debido al alto grado de heterogeneidad en los diseños de los estudios de IUI con respecto al diagnóstico y la clasificación de la infertilidad, los métodos de preparación y análisis del semen, los distintos productos de IUI y el uso de protocolos divergentes de inducción de la ovulación. Además, muchos estudios sobre el factor masculino/la infertilidad inexplicada son análisis retrospectivos de un solo centro. Los ensayos multicéntricos aleatorizados más amplios que estandaricen estas variables aclararán con mayor precisión los resultados de eficacia de la IIT frente a la IUI convencional.

En conclusión, el dispositivo FemaSeed IIT que se dirige a la colocación de espermatozoides directamente en la trompa de Falopio mediante la concentración de la entrega al ostium útero-tubárico ofrece una opción de tratamiento segura y eficaz para lograr el embarazo en parejas con infertilidad por factor masculino/inexplicada y bajo recuento de espermatozoides masculinos.

Para valores de recuento total de espermatozoides móviles de 1-20 millones, el dispositivo se asoció a tasas de embarazo del 26,3% por sujeto y del 17,5% por ciclo, y la tasa por ciclo fue significativamente superior al objetivo de rendimiento del 7% basado en el control histórico.

Abreviaturas:

IIT - Inseminación intratubárica
 IUI - Inseminación intrauterina
 FIV - Fecundación in vitro
 ICSI - Inyección intracitoplasmática de espermatozoides
 IC - Intervalo de confianza
 LCI - Límite de confianza inferior
 β-hCG - Gonadotropina coriónica humana beta
 TMSC - Recuento total de espermatozoides móviles
 PR - Tasa de embarazo

Declaraciones

Declaración de intercambio de datos: Los conjuntos de datos anonimizados utilizados en el presente ensayo están disponibles a través del autor correspondiente previa solicitud razonable.

Financiación: Este ensayo contó con el apoyo de Femasys Inc. (Suwanee, GA), el fabricante del dispositivo del estudio.

Divulgación: KLS es el fundador de Femasys Inc., el fabricante del dispositivo del estudio, es directivo y miembro del consejo de Femasys, tiene acciones y opciones sobre acciones en Femasys y es titular de patentes relacionadas con el dispositivo del estudio. JHL es el director médico de Femasys y recibe un estipendio por los servicios prestados. LM recibió una compensación por servicios estadísticos. Los autores no declaran otros posibles conflictos de intereses, financieros o de otro tipo.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Infertility Fact-Sheet. 22 de mayo 2024.
2. Starosta, A., Gordon, C. E., & Hornstein, M. D. (2020). Predictive factors for intrauterine insemination outcomes: a review. *Fertility Research and Practice*, 6, 1-11.
3. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, Arava M, Selvam MKR, Shah R. Male Infertility. *Lancet*. 2021; 397:319-33.
4. Hamilton, J. A. M., Cissen, M., Brandes, M., Smeenk, J. M. J., De Bruin, J. P., Kremer, J. A. M., ... & Hamilton, C. J. C. M. (2015). Total motile sperm count: a better indicator for the severity of male factor infertility than the WHO sperm classification system. *Human Reproduction*, 30(5), 1110-1121.
5. Hajder, M., Hajder, E., & Husic, A. (2016). The effects of total motile sperm count on spontaneous pregnancy rate and pregnancy after IUI treatment in couples with male factor and unexplained infertility. *Medical Archives*, 70(1), 39.
6. Van Voorhis, B. J., Barnett, M., Sparks, A. E., Syrop, C. H., Rosenthal, G., & Dawson, J. (2001). Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrateurine insemination and in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, 75(4), 661-668.
7. Oei, M. L., Surrey, E. S., McCaleb, B., & Kerin, J. F. (1992). A prospective, randomized study of pregnancy rates after transuterotubal and intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 58(1), 167-171.
8. Hurd, W. W., Menge, A. C., Randolph Jr, J. F., Ohl, D. A., Ansbacher, R., & Brown, A. N. (1993). Comparison of intracervical, intrauterine, and intratubal techniques for donor insemination. *Fertility and Sterility*, 59(2), 339-342.
9. Berger, G. S. (1987). Intratubal insemination. *Fertility and Sterility*, 48(2), 328-330.
10. United States Food and Drug Administration. 510(k) Premarket Authorization K231730. Fema Seed Intratubal Insemination 2023.
11. Femasys, Inc. FemaSeed Intratubal Insemination. Instructions for use.

12. American Society for Reproductive Medicine. Intrauterine Insemination Fact Sheet. 2016.
13. Cochran, W. G. (1977). Sampling techniques. *John Wiley & Sons Inc.*
14. Campana, A., Sakkas, D., Stalberg, A., Bianchi, P. G., Comte, I., Pache, T., & Walker, D. (1996). Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Human Reproduction*, 11(4), 732-736.
15. Duran, H. E., Morshedi, M., Kruger, T., & Oehninger, S. (2002). Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Human Reproduction update*, 8(4), 373-384.
16. Jansen, R. P. (1984). Endocrine response in the fallopian tube. *Endocrine Reviews*, 5(4), 525-551.
17. Gubert, P. G., Pudwell, J., Van Vugt, D., Reid, R. L., & Velez, M. P. (2019). Number of motile spermatozoa inseminated and pregnancy outcomes in intrauterine insemination. *Fertility Research and Practice*, 5, 1-9.
18. Muthigi, A., Jahandideh, S., Bishop, L. A., Naeemi, F. K., Shipley, S. K., O'Brien, J. E., ... & Tanrikut, C. (2021). Clarifying the relationship between total motile sperm counts and intrauterine insemination pregnancy rates. *Fertility and Sterility*, 115(6), 1454-1460.
19. Schlegel, P. N., Sigman, M., Collura, B., De Jonge, C. J., Eisenberg, M. L., Lamb, D. J., ... & Zini A. (2021). Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *Fertility and Sterility*, 115(1), 62-69.
20. Casey, M., O'Connor, L., Cashin, A., Smith, R., O'Brien, D., Nicholson, E., ... & Egan, C. (2017). An overview of the outcomes and impact of specialist and advanced nursing and midwifery practice on quality of care, cost and access to services: A narrative review. *Nurse Education Today*, 56, 35-40.
21. Iyer, S., Bortoletto, P., Romanski, P. A., & Spandorfer, S. D. (2022). Intrauterine insemination outcomes between Reproductive Endocrinology and Infertility (REI) fellows and Women's Health Nurse Practitioners (NP). *Fertility and Sterility*, 118(4), e64-e65.

Copyright: © 2024 James H. Liu, et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia de Atribución Creative Commons, que permite el uso, distribución y reproducción sin restricciones en cualquier medio, siempre que se acredite al autor original y la fuente.