

Reproducción Asistida

Análisis de 2304 ciclos de Inseminación Artificial Intrauterina

Analysis of 2304 intrauterine artificial insemination cycles

Plasencia W, García R, Torres A, Guillén V, Sánchez V, Domingo J, García JA.

Unidad de Reproducción Humana. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria. España.

Resumen

Objetivo: Valorar el resultado final de las parejas que inician tratamiento mediante inseminación artificial en cuanto a embarazos, derivaciones a FIV-ICSI y abandonos.

Diseño: Estudio retrospectivo, descriptivo.

Ambito: Unidad de Reproducción Humana, Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias (Las Palmas GC).

Sujetos: Se analiza la evolución de 714 pacientes que iniciaron su primer ciclo de inseminación artificial (605 homólogas (IAC) y 109 heterólogas (IAD)) entre enero de 1999 y diciembre de 2002, llegando a realizar un total de 2304 ciclos. Se valora la tasa de pacientes que consiguen embarazo, tasa de pacientes derivadas a FIV-ICSI, tasa de embarazos y abortos por edad de forma global y según la causa de esterilidad.

Resultados: Un 44,1% de las parejas que iniciaron IAC consiguieron un embarazo, mientras que un 46,3% fueron derivados a FIV-ICSI. La tasa de abandonos fue del 9,6%. En el grupo de las IAD, el 65,7% de las pacientes consiguió un embarazo, mientras que el 32,4% fue derivado a FIV-D. Un 1,9% abandonó el tratamiento. Por edades, la tasa de pacientes embarazadas en el grupo de IAC oscila entre un 48,6% en el grupo de menos de 30 años y un 29% para las de 38 o mayores, y la tasa de abortos de un 11,2% a un 59%. En el grupo de IAD, los embarazos disminuyen de un 82,7% a un 25% y los abortos aumentan de un 12,5 a un 33,3% para los mismos grupos de edad.

Conclusiones: La mejora de las tasas de embarazo para la inseminación artificial pasa por una buena selección de las pacientes, teniendo en cuenta la edad, el factor causante de esterilidad y el número de ciclos a realizar.

Palabras clave: Inseminación artificial intrauterina. Técnicas de reproducción asistida. Esterilidad

Correspondencia: Dr. Walter Plasencia Acevedo
Hospital Universitario Materno Infantil de Canarias
(Servicio de Obstetricia y Ginecología).
Avenida Marítima del Sur, s/n.
35016 Las Palmas de Gran Canaria. España.
walterplasencia@mixmail.com

Summary

Objective: *To observe the result of couples who underwent treatment with artificial insemination, in terms of pregnant patients, patients who underwent IVF-ICSI and who uncompleted treatment.*

Design: *A retrospective, descriptive study.*

Setting: *Human Reproduction Department, at Canarias Maternal and Pediatrics Hospital (Las Palmas GC).*

Subjects: *We analyze the evolution of 714 patients who began a first artificial insemination cycle (605 partner's and 109 donor's sperm) between January 1999 and December 2002, with a total practice of 2304 cycles. Pregnant patients' rate, who underwent IVF-ICSI rate, pregnancy and miscarriage rates by age and results by infertility cause are analyzed.*

Results: *44.1% of couples which began with CAI got pregnant, while 46.3% of them underwent IVF-ICSI. Uncompleted treatment rate was 9.6%. In DAI group, 65.7% got pregnant, while 32,4% underwent D-IVF. 1.9% of patients didn't finish their treatment. By ages, pregnant patients' rate in CAI group is between 48,6% in under 30 years old group and 29% for 38 or older, and miscarriage rate from 11,2% to 59%. In donor's group, pregnancies low down from 82,7% to 25%, and miscarriages reach 33,3% from 12,5% for the same ages.*

Conclusions: *Artificial insemination pregnancy rates can be improved with a better selection of patients, attempting to age, the sterility cause and the number of cycles to be practiced.*

Key words: Intrauterine insemination. Assisted reproduction. Infertility.

INTRODUCCIÓN

La inseminación artificial constituye en muchos casos el primer escalón dentro de los tratamientos de reproducción asistida. Muchos de los protocolos existentes se preocupan más de las dosis a utilizar y el número de folículos a conseguir que de las indicaciones de las inseminaciones artificiales en sí y su pronóstico. Esto, unido a su fácil manejo y reproducibilidad, hacen que en muchos casos se trate a todas las parejas por igual a la hora de indicar y realizar un número de ciclos, llegando a abusar de la técnica.

Los resultados de la Inseminación Artificial (IA), en términos de tasas de embarazo por ciclo de tratamiento, son muy variables, posiblemente por la heterogeneidad de los grupos estudiados. La mayoría de los estudios realizados son de carácter retrospectivo y con un relativo bajo número de casos¹ (tablas 1 y 2).

La tasa de embarazo por ciclo no es más que un indicador que relaciona el número de embarazos conseguidos y los ciclos empleados para ello. Dicha tasa no nos da una información exacta de los resultados en términos de embarazos totales, y por otro lado, la información puede estar sesgada debido a que para un mismo número de embarazos se pueden utilizar más o menos ciclos, con la consiguiente variación en las tasas correspondientes. No es que haya que desechar este dato, ni mucho menos, pues existe un alto por-

centaje de pacientes que van a realizar un gran número de ciclos sin conseguir el embarazo, y la tasa de embarazo por ciclo nos va a servir como indicador de rentabilidad de la técnica.

Una información más útil para las parejas y para la propia unidad de Reproducción es conocer el porcentaje de pacientes que consigue un embarazo al final del tratamiento en los respectivos programas de inseminación, y ese es, entre otros, el principal objetivo del estudio realizado.

MATERIAL Y MÉTODO

Para conocer el porcentaje de pacientes que conseguía un embarazo o continuaba tratamiento con técnicas in vitro, analizamos la evolución de un total de 714 pacientes que iniciaron un primer ciclo de inseminación artificial, 605 homólogas (IAC) y 109 heterólogas (IAD), entre enero de 1999 y diciembre de 2002.

Se trataba de aquellas pacientes que, tras diagnóstico de esterilidad, habían sido incluidas en nuestro programa de inseminación artificial. La indicación era realizar entre 3 y 6 ciclos en función del diagnóstico de esterilidad y la edad, aunque según el desarrollo de los mismos y las cancelaciones existentes, se pudo aumentar hasta 8 ciclos (generalmente pacientes diagnosticadas de ovario poliquístico canceladas por

Tabla 1
Resultados de la IAC-IU en la bibliografía.

	Nº de ciclos	Tasa de embarazo/ciclo
Huang y cols. (1996)	1375	15,1%
Camprana y cols. (1996)	1115	18,7%
Karabinus y cols. (1997)	538	13,6%
Berg y cols. (1997)	3037	10,2%
Shulman y cols. (1998)	544	10,8%
Paulmyer-Lacroix (1998)	936	11,4%
Cohlen y cols. (1998)	308	13,7%
Dickey y cols. (1999)	4056	11,1%
Stone y cols. (1999)	9963	13,4%
Registro SEF (1999)	8155	12,4%
Khalil y cols. (2001)	2473	11,9%

Tabla 2
Resultados de la IAD-IU en la bibliografía

	Nº de ciclos	Tasa de embarazo/ciclo
Registro SEF (1999)	2691	18,1%
Kably y cols. (1999)	243	19,9%
O'Brien y cols. (2000)	2215	18%
IVI Madrid (2000)	163	34,2%
Carroll y cols. (2001)	189	15%
Khalil y cols. (2001)	1131	22,3%

falta de respuesta). Todas las parejas presentaban un recuento superior a 3 millones de espermatozoides tras la capacitación del semen en el momento del diagnóstico.

Como uno de los objetivos era valorar la efectividad de la técnica, se estableció como condición un mínimo de tres ciclos de inseminación realizados en los casos fallidos para ser incluida en el estudio. De esta manera, se excluyeron 33 pacientes del grupo de IAC y 7 del de IAD por abandonar o cambiar de pauta de tratamiento antes de realizar tres ciclos.

Las estimulaciones ováricas se realizaron mediante la administración subcutánea de FSHr o FSH-HP (entre 50 y 150 UI) hasta conseguir al menos un folículo entre 17 y 20 mm, administrándose entonces 5000 - 10000 UI de hCG (ultrapura o recombinante), realizándose una sola inseminación intrauterina a las 36 horas tras capacitación de la muestra seminal. A todas se les prescribió soporte de la fase lútea con progesterona vaginal micronizada (200 mg cada 12 horas).

Los datos fueron recogidos en una base de datos (Microsoft Access, Microsoft Office) y analizados posteriormente. Se realizó estudio estadístico mediante el programa epi-info 2000, se calcularon las medi-

das de asociación, utilizando (2 para variables cualitativas con corrección de Yates y Test exacto de Fisher si era requerido).

RESULTADOS

Dividimos el total de pacientes en dos grupos, por un lado las inseminaciones artificiales homólogas (IAC) y por otro las heterólogas (IAD), estudiándolos por separado. Del total de las 572 pacientes incluidas en el grupo de las IAC, se embarazaron un total de 252 pacientes (44,1%), y no concluyeron el tratamiento propuesto 55 pacientes (9,6%), no acudiendo más a la consulta. Las 265 pacientes restantes continuaron tratamiento de reproducción asistida mediante técnicas in vitro (46,3%). Del total de embarazos, 203 fueron conseguidos en un ciclo de inseminación (35,5%) y 49 de forma espontánea durante o tras finalizar el tratamiento (8,6%), que fueron excluidos a la hora de calcular las tasas de embarazo por ciclo. De las 102 pacientes que componían el grupo de las IAD, 67 quedaron gestantes (65,7%) y 33 continuaron tratamiento mediante FIV-Donante (32,4%). Hubo 2 abandonos (1,9%).

La edad media de las pacientes era de 33 años (22-42) en el grupo de las IAC y de 32 (22-40) en el de las IAD.

Se realizaron un total de 2304 ciclos, 1983 de IAC y 321 de IAD, siendo cancelados 126 y 22 ciclos respectivamente, lo que nos da unas tasas de embarazo de 10,2% para las IAC y 20,9% para las IAD por ciclo iniciado y de 10,9% para las IAC y 22,4% para las IAD por ciclo realizado.

De las 319 gestaciones conseguidas con inseminación artificial, 302 fueron únicas (94,6%) y 17 múltiples (5,3%), siendo la tasa de gemelares de un 4,7%, de trillizos un 0,3% y de cuatrillizos otro 0,3%. Por grupos, en el de las IAC la tasa de embarazo múltiple fue de 5,1% y en el de las IAD de 5,9%.

En cuanto a la evolución de las gestaciones (tabla 3), se produjeron un total de 70 abortos y 2 ectópicos, lo que nos da unas tasas globales de aborto del 21,9% y de embarazo ectópico del 0,6%. El 50% de los abortos ocurrieron en pacientes de 35 años o más (OR 2,95 (IC 1,65 - 5,30), $p < 0,005$). De las 25 gestaciones logradas en el grupo de edad de (38 años (un 7,8% del total de gestaciones), un 56% terminó en aborto, constituyendo un claro factor de riesgo (OR 5.41 (IC 2,17 - 3,60), $p < 0,005$). De un total de 86 mujeres con edad igual o superior a 38 años, sólo 11 (12,79%) consiguieron un embarazo evolutivo; por tanto la edad se demuestra como un importante factor

Tabla 3

Distribución de pacientes y embarazos por edad (IAC + IAD)

EDAD	Nº de pacientes			Nº embarazos			Abortos		
	IAC	IAD	Total	IAC	IAD	Total	IAC	IAD	Total
22	5	2	7	3	2	5	0	0	0
23	1	0	1	0	0	0	0	0	0
24	3	0	3	2	0	2	0	0	0
25	12	1	13	5	1	6	0	0	0
26	10	2	12	6	1	7	0	0	0
27	15	3	18	7	2	9	1	0	1
28	26	4	30	9	4	13	2	1	3
29	34	6	40	17	4	21	4	0	4
30	40	11	51	22	10	32	1	2	3
31	51	9	60	22	7	29	2	2	4
32	43	11	54	19	9	28	3	1	4
33	65	8	73	37	4	41	8	2	10
34	53	8	61	22	6	28	6	0	6
35	56	9	65	27	5	32	9	0	9
36	52	9	61	20	6	26	4	3	7
37	32	7	39	12	3	15	4	1	5
38	23	4	27	8	1	9	6	0	6
39	26	3	29	7	1	8	2	1	3
40	22	5	27	5	1	6	4	0	4
41	1	0	1	1	0	1	1	0	1
42	2	0	2	1	0	1	0	0	0

de riesgo de aborto (OR 4,64 (IC 2.33 - 9.45), $p < 0,005$) (Gráficos 1 y 2).

Respecto al número de ciclo en que se consiguió el embarazo en el grupo de las IAC, observamos como el 87,7% de los embarazos se consiguen en los 4 primeros ciclos y el 92,6% en los 5 primeros ciclos (OR 3,36 (IC 1,65-5,46), $p < 0,005$). En el grupo de las IAD, el 80,6% de los embarazos se consiguió en los 3 primeros ciclos, y el 89,5% en los 4 primeros (tabla 4).

Al calcular las tasas de embarazo por ciclo para cada número de ciclo, en las IAC hasta el 4º ciclo las tasas son aceptables, con un 16,4% emb/ciclo, y a partir de aquí decrece a un 12,4% tras 5 ciclos y a 10,5% tras 6 (OR 2,78 (IC 1,92-3,56), $p < 0,005$). En las IAD hasta el 5º ciclo la tasa de embarazo/ciclo es del 29%, disminuyendo a un 22% a partir del 6º (OR 4,55 (IC 3,25-6,70), $p < 0,005$).

La tasa de embarazo por ciclo respecto la edad en el grupo de las IAC disminuye del 14,3% emb/ciclo iniciado en el grupo de 30 a 34 años a un 8,3% emb/ciclo iniciado en pacientes (38 años. En el grupo de las IAD y para los mismos intervalos de edades, la tasa de embarazo por ciclo cae de un 24,5% a un 5,9% emb/ciclo iniciado.

De igual forma, si analizamos el porcentaje de pacientes embarazadas con IAC por grupos de edades,

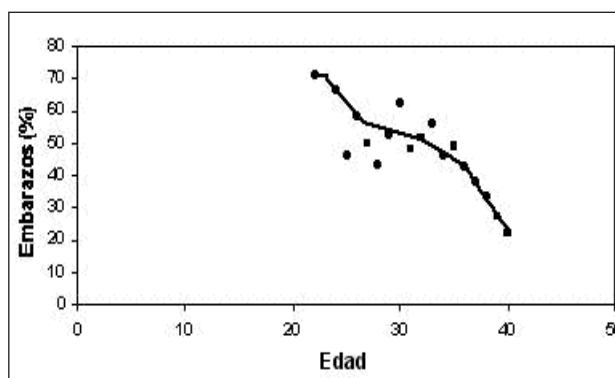


Figura 1

Porcentaje de embarazos según la edad

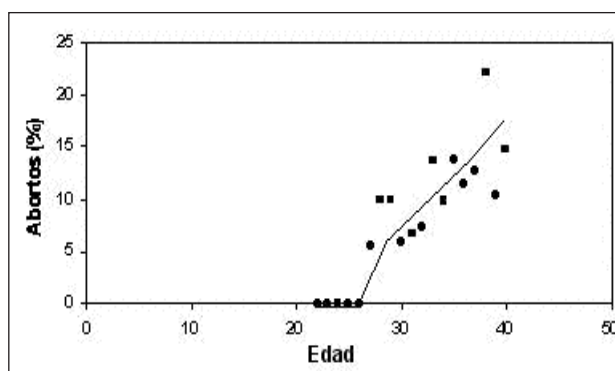


Figura 2

Porcentaje de abortos según edad

observamos como del 48,6% de pacientes embarazadas en el intervalo de 30 a 34 años pasa a un 29,7% cuando nos referimos a las pacientes con 38 años o más. En el grupo de las IAD, esta diferencia aún es más marcada, disminuyendo de un 82,76% para las pacientes (30 años a un 25% cuando éstas son (38 años (tabla 5).

La tasa de abortos, por el contrario, aumenta con la edad. Así, en las IAC, se pasa de un 11,2% en el grupo de menores de 30 años a un 28,39% para los 34-38 años, 59% por encima de los 38 años y 71,4% para las edades mayores o iguales de 40 años. De la misma manera, en el grupo de las IAD aumenta de un 12,5% para las pacientes menores de 30 años a un 33,3% para las edades iguales o superiores a 38 años (tabla 5).

Del total de las 572 parejas del grupo de las IAC, sólo 288 presentaban un único factor relacionado con la esterilidad. Las otras 284 presentaban dos o más causas de esterilidad (tabla 6). Los diagnósticos fueron: factor masculino (238 casos), factor ovárico (177 casos), factor cervical (42 casos), esterilidad de causa desconocida (130 casos), factor tuboperitoneal (59

Tabla 4
Embarazos por número de ciclo

CICLOS	IAD		IAC	
	Nº de EMBARAZOS	% de EMBARAZOS (% acumulado)	Nº de EMBARAZOS	% de EMBARAZOS (% acumulado)
1º ciclo	31	46.3% (46.3%)	79	38.9% (38.9%)
2º ciclo	16	23.9% (70.2%)	50	24.6% (63.5%)
3º ciclo	7	10.4% (80.6%)	27	13.3% (76.8%)
4º ciclo	6	8.9% (89.5%)	22	10.8% (87.7%)
5º ciclo	5	7.4% (96.9%)	10	4.9% (92.6%)
6º ciclo	2	2.9% (100%)	12	5.9% (98.5%)
7º ciclo			3	1.5% (100%)
8º ciclo			0	0% (100%)

Tabla 5
Porcentaje de pacientes embarazadas y abortos por grupos de edad

	PACIENTES			% EMBARAZOS			% ABORTOS		
	IAC	IAD	TOTAL	IAC	IAD	TOTAL	IAC	IAD	TOTAL
≤ 30	146	29	175	48,6	82,76	54,28	11,2	12,5	11,57
31-33	159	28	187	49,05	71,42	52,40	16,6	25	18,36
34-37	193	33	226	41,97	60,6	44,69	28,39	20	26,73
≥ 38	74	12	86	29,73	25	29,07	59,09	33,33	56

casos), endometriosis (28 casos), factor hormonal (24 casos), factor anatómico (41 casos) y disfunción sexual (4 casos). En el grupo de las IAD todo eran azoospermia o factores masculino severos salvo 2 casos de anomalías cromosómicas en el varón, 2 casos de positividad para HIV y un caso de disfunción sexual severa. Además de la causa masculina, 32 pacientes presentaban otro factor de esterilidad (18 con factor ovárico, 6 con factor tuboperitoneal, 5 con factor anatómico, 2 con factor hormonal y una paciente con endometriosis).

Los mejores resultados de la inseminación artificial los conseguimos en los factores ováricos y factor masculino, mientras que en la endometriosis y en los factores anatómicos las tasas de embarazo por paciente son bajas. Precisamente en la endometriosis la tasa de embarazos espontáneos fue alta. En cuanto a la tasa de abortos, obviamente destacan la de los factores anatómicos (38,4%) y los factores cervicales (35,3%), ya que se incluyeron los abortos tardíos por incompetencias cervicales (tabla 7).

Tabla 6
Número de pacientes según diagnóstico

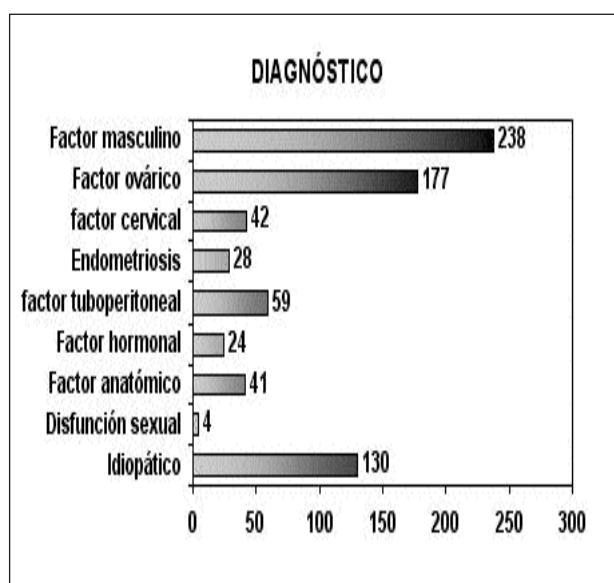


Tabla 7
Porcentajes de pacientes embarazadas y abortos según diagnóstico de esterilidad

	EMBARAZO		EMBARAZO ESPONTÁNEO		IA		ABORTOS	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Factor masculino	107	44,9	22	9,2	85	35,7	23	21,5
Factor ovárico	92	52	13	7,3	79	44,6	19	20,6
Factor cervical	17	40,5	4	9,5	13	30,9	6	35,3
Endometriosis	12	42,8	5	17,8	7	25	1	8,3
Factor tuboperitoneal	21	35,6	5	8,4	16	27,1	5	23,8
Factor hormonal	11	45,8	3	12,5	8	33,3	3	27,2
Factor anatómico	13	31,7	4	9,7	9	21,9	5	38,4
Idiopático	47	36,1	10	7,7	37	28,4	11	23,4

DISCUSIÓN

El éxito de un tratamiento de reproducción se valora mediante las tasas de gestación. La tasa de embarazo por ciclo es un indicador fiable del éxito, sin duda el más frecuentemente utilizado. Sin embargo, las diferencias entre los resultados publicados hasta la fecha pueden crear confusión dado la gran variedad de indicaciones por las que se realiza una inseminación intrauterina hoy en día y lo heterogéneo de los grupos a los que se refieren dichos resultados (2).

En los centros en que se realiza un número elevado de ciclos al año, se tiende a ofrecer los resultados de toda una serie de tratamiento de forma global, resultando difícil homogeneizar la muestra. Debemos conocer y poder ofrecer a la paciente cuáles son las probabilidades de éxito del tratamiento que va a realizar, probabilidades que van a verse influidas por muchos factores. Además, debemos intentar rentabilizar los tratamientos de reproducción, y la mejor forma es elegir el tratamiento con relación coste-beneficio más adecuado.

Las tasas de embarazo por ciclo pueden estar influidas por el volumen de la muestra de pacientes, por el tipo de pacientes (edad, diagnóstico,...), por el número de ciclos utilizados para conseguir un número determinado de embarazos, si contabilizamos o no los embarazos espontáneos ocurridos durante o tras el tratamiento, etc, y a veces resulta difícil poder aclarar qué significan estas cifras en términos de pacientes embarazadas.

Es necesario hacer notar que hasta marzo del 2002 no se disponía de técnicas in vitro en nuestro centro, lo que inducía a realizar un mayor número de ciclos

de inseminación artificial antes de derivar a un centro de referencia, máxime dadas las condiciones geográficas de insularidad de nuestra Comunidad Autónoma, lo cual repercute también en los resultados finales.

No vamos a descubrir ahora la edad de la paciente como uno de los principales factores pronósticos, si no el más importante, en reproducción. En el grupo de IAD, donde pueden influir menos otros factores, podemos apreciar de forma más marcada cómo la tasa de pacientes embarazadas disminuye del grupo de menos de 30 años de un 82,7% a un 25% en el grupo de (38 años. La tasa de abortos en este mismo grupo, por el contrario, aumenta progresivamente con la edad, pasando de un 12,5% a un 33,3% para estos mismos intervalos de edad. Por lo tanto, tener 38 años o más constituye un claro factor de riesgo para no conseguir una gestación evolutiva, lo que nos lleva a pensar lo baldío de someter a estas pacientes a ciclos de inseminación artificial y la necesidad de ofrecer otras opciones terapéuticas (3-6).

La mayoría de los autores (7-10), consiguen más del 90% de las gestaciones en las primeras inseminaciones realizadas, por lo que para obtener un máximo beneficio, recomiendan un número de ciclos de al menos 3 y no más de 6. De la misma manera y tras observar nuestra experiencia, recomendamos en pacientes tratadas mediante IAC hacer un máximo de 4 ciclos, y en pacientes de IAD, en función de la edad y de otros diagnósticos, entre 4 y 6 ciclos.

La causa de esterilidad también influye en los resultados obtenidos. Son muchos los autores que objetivan diferentes tasas de embarazo según la causa de esterilidad, concluyendo que cuando no existen alte-

raciones de la anatomía pélvica, en muchos de los casos se consiguen tasas de embarazo cercanas a las de la fecundación in vitro (11,12).

En nuestra serie son muchas las parejas con más de una causa de esterilidad, casi un 50%, superior a las cifras dadas por otros autores que oscilan alrededor de un 20% (13,14). Por lo general, en un 20-40% de las parejas que son sometidas a inseminación intrauterina no se observa un factor claro de esterilidad, presentando tasas de embarazo inferiores respecto al resto de etiologías. Aunque algunos autores no encuentran beneficio en la utilización de la inseminación intrauterina (IIU) en la esterilidad sin causa aparente, estudios multicéntricos señalan buenos resultados tras la realización de 4-6 ciclos (15). Otros autores indican que se consigue el mismo éxito de embarazos con IIU que con FIV en estas parejas, siendo 4 ciclos de IIU más coste-efectivos que 2 ciclos de FIV (16), aconsejando ésta como primera opción terapéutica (17,18).

En los casos de endometriosis con integridad de la anatomía pélvica, debería tenerse en cuenta la posibilidad de realizar estimulación ovárica controlada con inseminación intrauterina dada la alta proporción de defectos ováricos ocultos que se han descrito en este tipo de pacientes, aunque posiblemente con un número más reducido de intentos debido a las menores tasas de éxito.

Se ha propuesto que desde un punto de vista de eficiencia, la inseminación artificial debería ser ofrecida a todas las mujeres sin afectación tubárica antes de recurrir a otras técnicas de reproducción (19, 20). Hay que tener en cuenta que el parto conseguido por inseminación cuesta aproximadamente la tercera parte que por FIV (21), y que para el factor masculino moderado, la inseminación es la alternativa más coste-efectiva (en el Reino Unido el coste total del embarazo por inseminación artificial es de 8067 euros frente a 14558 euros de la ICSI) (22). En nuestro país, el coste de un ciclo de inseminación con FSH, incluyendo la medicación oscilaría entre los 849 y los 942 euros (23).

En definitiva, las posibilidades de gestación mediante inseminación artificial vienen determinadas por una adecuada indicación de la misma, teniendo en cuenta la causa de la esterilidad y la edad de la paciente, pudiendo constituir la primera opción de tratamiento en función de estas variables. Dentro de las causas de esterilidad, las pacientes diagnosticadas de factor ovárico y factor masculino son las que más se van a beneficiar de la realización de una inseminación artificial intrauterina.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Remohí J., Pellicer A., Simón C., Navarro J.:** Reproducción Humana. 2ª ed. McGraw-Hill Interamericana. 2002; p. 263.
2. **Sunde A., Kahn JA., Molne K.:** Intrauterine insemination: a European collaborative report. Hum Reprod 1988; 3: 69-73.
3. **Horbay GL, Cowell CA, Casper RF.:** Multiple follicular recruitment and intrauterine insemination outcomes compared by age and diagnosis. Hum Reprod. 1991 Aug; 6 (7):947-52
4. **Ghosh C, Buck G, Priore R, Wacktawski-Wende J, Severino M.:** Follicular response and pregnancy among infertile women undergoing ovulation induction and intrauterine insemination. Fertil Steril. 2003 Aug; 80 (2): 328-35
5. **Haebe J, Martin J, Tekepety F, Tummon I, Shepherd K.:** Success of intrauterine insemination in women aged 40-42 years. Fertil Steril. 2002 Jul; 78 (1): 29-33.
6. **Dickey RP, Taylor SN, Lu PY, Sartor BM, Rye PH, Pyrzak R.:** Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate-intrauterine insemination. Fertil Steril. 2002 Nov; 78 (5): 1088-95.
7. **Lalich RA, Marut EL, Prins GS, Scommegna A.:** Life table analysis of intrauterine insemination pregnancy rates. Am J Obstet Gynecol 1988; 158 (4):980-4.
8. **Remohi J, Gastaldi C, Patricio P, Gerli S, Ord T, Asch R, Balmacena J.:** Intrauterine insemination and controlled ovarian hyperstimulation in cycles before GIFT. Hum Reprod 1989; 4: 918-20
9. **Badawy SZ, Lopez A, Sarkar S, Dye T.:** Cumulative pregnancy rates and probability of pregnancy in various indications of intrauterine insemination. Arch Androl 1996; 37 (3):171-7.
10. **Yang JH, Wu MY, Chao KH, Chen SU, Ho NH, Yang YS.:** Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination in subfertility. How many treatment cycles are sufficient?. J Reprod Med 1998; 43 (10):903-8.
11. **Dodson WC, Whitesides DB, Hughes CL, Easley AH, Haney AF.:** Superovulation with intrauterine insemination in the treatment of infertility: a possible alternative to gamete intrafallopian transfer and in vitro fertilization. Fertil Steril 1987; 48: 441-5
12. **Chaffkin LM, Nulsen JC, Luciano AA, Metzger DA.:** A comparative analysis of the cycle fecundity rates associated with combined human menopausal gonadotropin (hMG) and intrauterine insemination (IUI) versus either hMG or IUI alone. Fertil Steril 1991; 55: 252-7

13. **Kovalevsky G, Rinaudo P, Coutifaris C.:** Do assisted reproductive technologies cause adverse fetal outcomes? *Fertil Steril* 2003; 79: 1270-72
14. **Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris ST.:** Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *N Engl J Med* 345 (2001), 1388-1393
15. **Crosigniani PG, Collins J, Cooke ID, Diczfalussy, Rubin B.:** Unexplained infertility. *Hum Reprod* 1993; 8: 977-80
16. **Van Voorhis BJ, Stovall DW, Allen B, Syrop CH.:** Cost-effective treatment of the infertile couple. *Fertil Steril* 1998; 70: 995-05
17. **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):13-18
18. **Zayed F, Lenton EA, Cooke ID.:** Comparison between stimulated in-vitro fertilization and stimulated intrauterine insemination for the treatment of unexplained and mild male factor infertility. *Hum Reprod* 1997; 12 (11): 2408-13
19. **Van Voorhis BJ, Sparks AET, Allen BD, Stovall DW, Syrop CH, Chapler FK.:** Cost-effectiveness of infertility treatments: a cohort study. *Fertil Steril* 1997; 67: 830-6
20. **Ryan M, Donaldson C.:** Assessing the cost of assisted reproductive techniques. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 198-201
21. **Peterson CM, Hatasaka HH, Parker-Jones K, Poulson AM, Carrell DT, Urry RL.:** Ovulation induction and gonadotropins and intrauterine insemination compared with in vitro fertilization and no therapy: a prospective, non randomised, cohort study and meta-analysis. *Fertil Steril* 1994; 62: 535-4
22. **Philips Z, Barraza-Llorens M, Posnett J.:** Evaluation of the relative cost-effectiveness of treatments for infertility in the UK. *Hum Reprod* 2000; 15:95-106
23. **Expósito A, Castilla JA, Suárez I, Mendoza N, Castaño JL, Fontes J, Martínez L.:** Aproximación a un análisis de costes por proceso y coste-efectividad en la Unidad de Reproducción del H.U. "Virgen de las Nieves" de Granada. *Rev Iberoam Fértil* 2000; 17: 267-276