



clínica e investigación en ginecología y obstetricia

www.elsevier.es/gine



REVISIÓN DE CONJUNTO

Papel de la inseminación intrauterina en la era de la fertilización *in vitro*

V.M. Vargas-Hernández^{a,*}, J.M. Tovar-Rodríguez^a,
G. Acosta-Altamirano^a y M.A. Moreno-Eutimio^b

^a Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, México DF, México

^b Laboratorio de Inmunobiología, Dirección de Investigación, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, México DF, México

Recibido el 12 de septiembre de 2012; aceptado el 17 de enero de 2013

Disponible en Internet el 6 de abril de 2013

PALABRAS CLAVE

Inseminación
intrauterina;
Fertilización *in vitro*;
Factor masculino;
Esterilidad de causa
desconocida

KEYWORDS

Intrauterine
insemination;
In vitro fertilization;
Male factor
infertility;
Infertility of unknown
cause

Resumen La inseminación intrauterina es un proceso de reproducción asistida de baja complejidad, donde los espermatozoides previamente capacitados se depositan en la cavidad uterina junto con estimulación ovárica, es invasiva, aceptable y con tasas acumulativas de embarazos que proporcionan resultados similares a los obtenidos en un solo ciclo de técnicas de reproducción asistida más complejas; se compararon métodos de reproducción asistida: fertilización *in vitro* e inseminación intrauterina en relación con su eficacia y coste, concluyendo que la inseminación intrauterina es el tratamiento de primera línea, cuando la infertilidad es por factor masculino sin una alteración severa o infertilidad inexplicable; donde el manejo con 3 a 6 ciclos se logra el embarazo en un alto porcentaje a menor coste. No se consideraron otras técnicas como inyección intracitoplasmática de espermatozoides, que también es indicación para el tratamiento del factor masculino, ya que esta técnica requiere mayores recursos técnicos y humanos, y por sí misma impide su comparación.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Role of intrauterine insemination in the era of *in vitro* fertilization

Abstract Intrauterine insemination is a low-complexity assisted reproduction technology in which previously washed sperm are deposited in the uterine cavity with ovarian stimulation. This invasive technique is well accepted by patients and achieves cumulative pregnancy rates similar to those obtained in a single cycle of more complex assisted reproduction techniques. We compared two methods of assisted reproduction: *in vitro* fertilization and intrauterine insemination in relation to their effectiveness and cost. We conclude that intrauterine insemination is the first-line treatment in male factor infertility without severe disruption or unexplained infertility; pregnancy can be achieved with 3 to 6 cycles in a high percentage of these cases at

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx (V.M. Vargas-Hernández).

lower cost and with lower risk of multiple pregnancy than with *in vitro* insemination. We did not consider other techniques, such as intracytoplasmic sperm injection, which is also indicated for the treatment of male factor infertility, since this technique requires greater technical and human resources, thus precluding comparison.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La inseminación intrauterina (IIU) es una técnica de reproducción asistida para el depósito de espermatozoides transcervicalmente en la cavidad uterina, previa capacitación espermática para manejo de la infertilidad¹. La IIU permite que un número alto de espermatozoides móviles lleguen al óvulo para su fertilización^{1,2}. Los primeros intentos de IIU en humanos se realizaron en 1770 por el médico escocés John Hunter para el tratamiento de la infertilidad de un hombre con hipospadia severa. El fundamento de las diferentes técnicas para la capacitación espermática consiste en aumentar la concentración de espermatozoides, seleccionar a los de mayor movilidad, morfológicamente normales, y eliminar los elementos integrantes del semen como prostaglandinas, microorganismos patógenos, proteínas antigénicas, espermatozoides inmóviles, leucocitos y células germinales inmaduras¹.

La IIU se ha utilizado para tratar una variedad de trastornos fisiológicos y psicológicos de la infertilidad masculina y femenina, como hipospadias, eyaculación retrógrada, impotencia y vaginismo, en el pasado, para el tratamiento de las alteraciones en las pruebas poscoito e infertilidad inmunológica; actualmente su indicación es la infertilidad por factor masculino que no presenta alteraciones severas y esterilidad de causa desconocida y sin factor tubárico^{1,2}.

Su carácter técnicamente no invasivo por vía abdominal de la IIU permite su realización sin apoyo de equipos sofisticados³. Dentro de los factores que influyen en el éxito de la IIU se incluyen: el uso adecuado y tipo de medicamentos para la inducción de la ovulación, parámetros del seminograma, método utilizado para la capacitación espermática, número de IIU en un ciclo y número de ciclos para IIU. En clínicas especializadas en fertilidad, la IIU tiene ventajas favorables en el coste-efectividad y similares a los realizados en consultorios¹⁻⁵.

Aspectos psicológicos y económicos de la infertilidad

La infertilidad se define como la incapacidad de lograr un embarazo durante un año o más sin uso de anticonceptivos durante la vida reproductiva, afecta a entre el 10 y el 15% de las parejas. En 1995, 9,3 millones de mujeres de 15 a 44 años (15% en edad reproductiva) acudieron a los servicios de infertilidad en Estados Unidos, por múltiples factores que requieren para su manejo la anovulación, cirugía reproductiva y técnicas de reproducción asistida (TRA) con altos costes en su evaluación y tratamiento^{2,6,7}, que influyen en

su estado psicosexual; las mujeres infértiles presentan síntomas depresivos y ansiedad 4 veces más frecuentemente que las mujeres en edad fértil no estériles y similar a las mujeres con cáncer o coronariopatías, que afectan a los resultados terapéuticos de la infertilidad, incluso la tasa de éxito para la fertilización *in vitro* (FIV) en los primeros 5 ciclos es más baja en mujeres deprimidas comparadas con mujeres no deprimidas^{6,7}.

Cuando se revisa la literatura reciente, parece haber una controversia entre aquellos que creen en el beneficio coste-efectividad de la inseminación intrauterina y los que creen lo contrario. La IIU es un procedimiento simple, no invasivo y relativamente poco costoso, con tasas acumulativas de embarazos que proporcionan resultados similares a los obtenidos en un solo ciclo de técnicas de reproducción asistida más complejas como la FIV y el ICSI; sin embargo, cada vez estas técnicas más complejas están mostrando tasas de éxito más altas y que hacen necesario que se establezca el rol de cada uno dentro de los tratamientos de fertilización asistida.

Cuando se comparan el coste-efectividad de la IIU con la FIV es probable que en los países donde ambos procedimientos son reembolsables no tenga mucha relevancia, pero en la mayoría de países donde los recursos son limitados y las parejas pagan por sus tratamientos, la pregunta acerca de la importancia del coste-efectividad de estos tratamientos es importante. Van Voorhis y colaboradores, en 1997 y 2001, hicieron 2 estudios retrospectivos de cohorte comparando el coste-efectividad de la IIU con FIV. En parejas con infertilidad inexplicada o infertilidad masculina leve-moderada, ellos concluyeron que la IIU con estimulación ovárica es más coste-efectiva que la FIV y por lo tanto recomendaban que la IIU debería ser realizada antes de iniciar FIV; el coste directo por nacido vivo con IIU varió entre 7.800 y 10.300 dólares, comparado con la FIV, que fue de 37.000 dólares. Por otro lado, no hay duda de que la FIV/ICSI son los únicos tratamientos racionales en los casos de endometriosis severa, daño tubárico severo o factor masculino severo.

Limitaciones de las técnicas de reproducción asistida

A pesar del incremento en el uso de TRA, estos tratamientos en la actualidad siguen siendo costosos, invasivos y con desventajas, tanto en Estados Unidos como en Europa⁶⁻⁸. El coste de la FIV se incrementa cuando se requieren varios ciclos de FIV para lograr un recién nacido vivo en el manejo de las parejas infértiles.

Además del coste de la FIV, este tratamiento se asocia, así como otras TRA con resultados no deseados, con un mayor riesgo de parto prematuro que implica costes adicionales, morbilidad y mayor tasa de embarazo múltiple⁹⁻¹⁴. En Estados Unidos, en el año 2003, se lograron 48.756 recién nacidos por TRA, que representan el 1% de todos los nacimientos; el 51% de estos son por embarazos múltiples; actualmente es menor; además, la incidencia de bajo peso al nacer y parto prematuro entre los recién nacidos por TRA fue del 9 y 15%, respectivamente, mientras que el peso bajo al nacer se produjo en el 94% de trillizos y otros de mayor orden fetal⁹⁻¹¹.

También el resultado perinatal de embarazos únicos por FIV se asocia con incremento del riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer y fetos de muy bajo peso para la edad gestacional, ingreso neonatal a la unidad de cuidados intensivos, muerte fetal, mortalidad neonatal y parálisis cerebral, así como los riesgos maternos (preeclampsia, placenta previa, diabetes gestacional y cesárea) y mayor incidencia de defectos autosómicos y translocaciones al nacimiento, principalmente en los sistemas renal y locomotor de los recién nacidos por FIV o inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) comparados con recién nacidos por embarazo espontáneo¹²⁻¹⁴.

Ventajas, desventajas y riesgo de la inseminación intrauterina

Los riesgos de la IIU son mínimos, como embarazos ectópicos, abortos espontáneos e infección intrauterina que se reportan en el 0,01-0,2%, similares a otros métodos terapéuticos para la infertilidad, siendo posible la producción de anticuerpos antiespermatozoides. La incidencia de embarazos múltiples y síndrome de hiperestimulación ovárica es mínima con el uso de dosis bajas de medicamentos para la inducción de la ovulación, control ultrasonográfico e interrupción del ciclo cuando no existe respuesta adecuada. El resultado perinatal de las pacientes tratadas por IIU e inducción de la ovulación es que hay mayor riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer que en los embarazos espontáneos^{2,15-17}.

Se reporta una tasa de embarazo por IIU del 10 a 20% por pareja, pero los índices van de 5 al 70%, las tasas más altas de embarazo se registran cuando la IIU es con inducción de la ovulación, se utiliza en pacientes con anovulación, para manejo del factor masculino sin una alteración severa e infertilidad de causa desconocida. En pacientes con endometriosis leve, las tasas de embarazo son bajas y no está indicada en la endometriosis moderada y severa. El número de folículos maduros (≥ 18 mm de diámetro) es un factor pronóstico para el éxito de la IIU, la presencia de 3 o 4 folículos maduros tiene mayores tasas de embarazo y menor incidencia de embarazos múltiples. Otros factores pronóstico son: edad del hombre mayor de 45 años, duración de la infertilidad y cantidad y morfología de espermatozoides móviles^{2,15-17}.

El coste de la IIU es menor que la FIV, ya sea IIU simple o con inducción de la ovulación para lograr un hijo vivo y se recomienda el uso de la IIU antes que otras TRA invasivas vía abdominal en parejas infértiles sin factor tubárico. En mujeres menores de 40 años también es igual de eficaz y menos

costosa que la FIV en el tratamiento de la infertilidad de causa desconocida y por factor masculino leve-moderado, donde 4 ciclos de inducción de la ovulación e IIU son superiores a la FIV y menos costosa que un solo ciclo de FIV; incluso cuando se utilizan los mismos protocolos de inducción de la ovulación, el coste por embarazo por IIU es menos de la mitad que la FIV y también cuando se compara la efectividad de la IIU versus el coito programado, tanto en ciclos naturales e inducidos en los casos de infertilidad por factor masculino leve-moderado. La IIU con inducción de la ovulación tiene menor coste-efectividad cuando se compara con la FIV, pero recientemente se reportó que la FIV como tratamiento de primera línea en parejas con infertilidad por factor masculino leve-moderado e infertilidad de causa desconocida fue menos costosa cuando las mujeres no lograron el embarazo con varios ciclos de IIU. Solo en mujeres con factor tubárico, la FIV y transferencia de embrión (TE) dan mejores resultados con respecto al coste-efectividad comparadas con la cirugía reproductiva^{2,15-17}.

Inseminación intrauterina e inducción de la ovulación

La inducción de la ovulación con gonadotropinas asociada a la IIU incrementa la tasa de fecundidad 5 veces más cuando se compara con IIU sola independientemente del coito programado; en casos de infertilidad por factor masculino leve-moderado, el embarazo se incrementa (OR: 1,8; IC: 0,98 a 3,3) recomendándose la IIU y la capacitación espermática, logrando mejores tasas globales de embarazos por pareja en el 33% para IIU con inducción de la ovulación y en el 18% para la IIU sola¹⁸⁻²⁰. En cuanto a la efectividad de la IIU en el tratamiento de la infertilidad de causa desconocida, la tasa de recién nacidos vivos por pareja es mayor cuando la IIU se combina con inducción de la ovulación comparada con IIU sola (OR 2,07; IC 95%: 1,22 a 3,5), y comparando la inducción de la ovulación con IIU versus conducta expectante para parejas con infertilidad de causa desconocida no se reportan diferencias con nivel de evidencia; sin embargo, se comunica que la IIU sola o con inducción de la ovulación es más efectiva que el manejo expectante por sí solo cuando la IIU se utiliza en el manejo del factor masculino leve-moderado¹⁸⁻²².

Las gonadotropinas como la hormona foliculoestimulante (FSH) recombinante humana con y sin agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (a-GnRh), para hiperestimulación ovárica antes de la IIU, logran una tasa de recién nacidos vivos por pareja del 25,7% con tasas de embarazo clínico del 12,7% para FSH recombinante y del 11,9% para FSH urinaria²³⁻²⁵; sin embargo, el coste de las gonadotropinas recombinante es mayor; si comparamos FSH recombinante con FSH urinaria, las tasas de embarazo clínico son mejores para la FSH recombinante, del 25,9% versus el 13,8% para la FSH urinaria. Comparando la FSH recombinante con citrato de clomifeno (CC) para inducción de la ovulación con IIU en parejas con factor masculino leve-moderado e infertilidad de causa desconocida, la tasa de embarazo fue del 38% en el grupo de CC más IIU versus el 34,3% para el grupo con FSH recombinante más IIU²³⁻²⁷. Cuando se evalúan los diferentes protocolos de inducción de la ovulación con antiestrógenos, inhibidores de aromatasa y gonadotropinas con

o sin a-GnRh, el letrozol es menos eficaz que el CC (OR 1,2; IC 95%: 0,64-2,1) y las gonadotropinas en dosis bajas (50-75 IU) son más eficaces cuando la inducción de la ovulación se combinó con IIU, pero los antiestrógenos son más útiles asociados a la IIU que dosis mayores de gonadotropinas (> 75 IU), ni siquiera la adición de a-GnRh es más eficaz, por el contrario, dosis mayores y uso a-GnRH incrementan el coste y riesgo de embarazo múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica. Respecto a la efectividad del CC con IIU en el tratamiento de la anovulación, la tasa de embarazo por ciclo fue 14,3% comparado con 6,4% para IIU sola o en ciclos espontáneos. El manejo con CC e IIU en ciclos naturales es satisfactorio y primera línea de elección para el tratamiento de la infertilidad de causa desconocida o por factor masculino leve-moderado con tasas de embarazo altas, aunque es mayor con el uso de gonadotropinas. Sin embargo, el coste y el control de su uso son más complejos y requieren mayor nivel tecnológico^{26,27}.

Seminograma para inseminación intrauterina

Los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para definir un seminograma anormal requieren que 2 análisis de semen consecutivos estén alterados. Los parámetros seminales, como la concentración espermática, la movilidad y la morfología de los espermatozoides con menor porcentaje de anormalidad se relacionan con el éxito del uso de la IIU. Cuando se valora la concentración y movilidad espermática previa a la inducción de la ovulación con CC más IIU, la tasa de recién nacidos fue del 21 al 25% después de 3 ciclos, incluso cuando el recuento espermático fue menor de 1 millón, pero móviles y con morfología normal²³⁻²⁷. Cuando el recuento espermático total es de 10 millones pero móviles, la tasa de embarazo es baja. Se define al recuento total espermático menor de 5-10 millones de mal pronóstico, ya que la tasa de embarazo por ciclo de IIU es del 12%; cuando el número de espermatozoides móviles inseminados fue de 1 millón, la tasa de embarazo clínico por ciclo fue del 3,13% y con 5-10 millones fue del 14%^{26,28}. La morfología normal del espermatozoide, utilizando los criterios de Kruger, influye en el éxito de la IIU después de controlar el recuento espermático y su movilidad. Cuando la morfología normal fue < 4%, de 4 a 9% o > 9%, las tasas de embarazo por ciclo fueron 3,8; 18,5 y 29%, respectivamente; con la inducción de la ovulación con CC más IIU la tasa de embarazo con morfología normal < 4% fue del 11,1%, de 4-9% fue del 36% y si es > 14% fue del 50%. Cuando el recuento espermático es > de 5 millones se recomienda una movilidad espermática del 30-50% previa a la capacitación espermática para la IIU en parejas infértiles con factor masculino leve-moderado²⁶⁻²⁸.

Capacitación espermática e inducción de la ovulación

La preparación de la muestra de semen, además de eliminar algunos componentes, consiste en mejorar la concentración de espermatozoides y en la selección de aquellos que presenten buena movilidad, de los diferentes métodos de preparación del semen para separar los espermatozoides móviles, morfológicamente normales del plasma seminal

y eliminar generalmente prostaglandinas, leucocitos, bacterias y espermatozoides inmóviles; tienen resultados aceptables para la IIU y comparables a las tasas de embarazo con otras técnicas.

La eficacia de los diferentes métodos de capacitación espermática antes de la IIU se relaciona con el intervalo de tiempo entre la recogida de la muestra del semen y su procesamiento, ya que afectan a los resultados de la IIU; es mejor recoger la muestra de semen para la capacitación espermática en la clínica porque se incrementan las tasas de embarazo. Sin embargo, el momento de la IIU debe ser dentro de las 2 h subsecuentes a la capacitación espermática, independientemente de la fertilización del óvulo por el espermatozoide en el tracto genital femenino, que es de 3 días, y un óvulo es fertilizable dentro de las 12-24 h después de la ovulación. La ovulación se produce entre 24 y 56 h (media de 32 h) después de la elevación de la hormona luteinizante (LH), y también se presenta a las 36-38 h del inicio del pico de LH en ciclos naturales²⁹⁻³¹. Cuando se realiza la inducción de la ovulación, esta tiene lugar entre 32 y 38 h después de la aplicación de gonadotropina coriónica humana (hCG) y se recomienda que la IIU se realice entre 12 y 60 h después de la inyección de la hCG; el retraso de 38 a 40 h después de la inyección de hCG se asocia con mayores tasas de embarazo, sin embargo, no existe diferencia significativa en las tasas de embarazo cuando se realiza la IIU a las 32-34 h versus 38-40 h. Cuando se utiliza hCG la IIU se realiza entre 34 y 40 h después de su aplicación³²⁻³⁴. La evidencia sugiere que es razonable utilizar la IIU en ciclos naturales o con inducción de la ovulación con CC³²⁻³⁵.

Cuando se compara el número de IIU por ciclo, la tasa de fecundidad por ciclo fue del 52% para 2 IIU a las 18 y 42 h después de la aplicación de hCG y con una sola IIU realizada 34 h después de la inyección de hCG fue del 8,7%. Cuando se realiza inducción de la ovulación con gonadotropinas y 2 IIU a las 12 y 34 h de la administración de hCG, la tasa de embarazo fue del 30,4%, mayor a la observada con IIU simple realizada 34 h después de la aplicación de hCG (14,4%); sin embargo, en otros reportes no hay diferencias en las tasas de embarazo entre IIU simple realizada 35 h después de la administración de hCG y doble IIU a las 19 y 43 h de hCG, al igual que en otro reporte las tasas de embarazo por ciclo fueron para IIU simple del 8,6% y doble IIU del 9,4%. Tampoco existe ventaja entre la IIU doble 12 y 36 h después de la inyección de hCG sobre IIU simple 36 h después de hCG²⁴⁻³⁶. Los metanálisis reportan tasa de embarazo por ciclo de 14,9% para IIU doble versus 11,4% para IIU simple y no existe evidencia de que las IIU dobles den lugar a mayores tasas de recién nacidos vivos en parejas infértiles comparadas con IIU simples (OR 1,45; IC: 0,78-2,7), recomendándose la IIU simple a menor coste y con resultados similares.

El número de ciclos para IIU reportados va de 4 a 6 ciclos de tratamiento, con tasa de embarazo de 38,2% para 6 ciclos y del 49,5% con 10 ciclos de tratamiento. Cuando se programan 6 ciclos para el manejo de la infertilidad, el 88% logran el embarazo dentro de los primeros 3 ciclos, considerando un máximo de 6 ciclos de IIU para aumentar la probabilidad de embarazo en parejas con infertilidad por factor masculino leve-moderado e infertilidad de causa desconocida, la mayoría de embarazos se logran durante los primeros 3-6 ciclos de tratamiento con IIU simple. La evidencia sugiere realizar

un mínimo de 3 ciclos y un máximo 6 ciclos de tratamiento con IUI³⁴⁻³⁶.

Conclusiones

La IUI con inducción de la ovulación o ciclos ovulatorios espontáneos es una opción favorable en parejas con infertilidad de causa desconocida y factor masculino leve-moderado que no tengan factor tubárico; el seminograma debe tener más de 1 millón de espermatozoides móviles independientemente del método utilizado para la capacitación y se realiza solo una IUI por ciclo, durante 3-6 ciclos, para lograr tasas mayores de embarazo. La FIV es más costosa que la IUI cuando se conoce el coste por ciclo de las diferentes técnicas de reproducción asistida para el tratamiento de la infertilidad, sin embargo, el coste promedio para obtener el éxito varía de acuerdo al método que influye en la toma de decisiones por parte de las parejas infértiles.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Speroff L, Fritz MA. Male infertility. En: Speroff L, Fritz MA, editores. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Philadelphia, Pa, USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 1135-73.
2. González Cofrades J, Linde Efer C, Aguirre Ramos G, Vilchis Nava P, Smeke Befeler J, Navarro Martínez C, et al. Determinantes en el resultado de inseminación intrauterina: análisis de 1.040 ciclos consecutivos. *Rev Mex Reprod*. 2011;3:193-8.
3. Valdez Ortega JA, Marín Romero O, Hinojosa Cruz JC, Vital Reyes VS. Tasa de embarazos en pacientes sometidas a inseminación intrauterina en una unidad médica de alta especialidad. *Rev Mex Reprod*. 2009;1:135-8.
4. Klein JU, Kuleta D, Petrozza JC. Intrauterine insemination (IUI) outcomes in cases performed by nurses as compared with cases performed by physicians. *Fertil Steril*. 2007;88:99-107.
5. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod*. 2007;22:1506-12.
6. Stovall DW, Allen BD, Sparks AET, Syrop CH, Saunders RG, Van Voorhis BJ. The cost of infertility evaluation and therapy: findings of a self-insured university healthcare plan. *Fertil Steril*. 1999;72:778-84.
7. Oddens BJ, den Tonkelaar I, Nieuwenhuysen H. Psychosocial experiences in women facing fertility problems—a comparative survey. *Hum Reprod*. 1999;14:255-61.
8. Katz P, Showstack J, Smith JF, Nachtigall RD, Millstein SG, Wing H, et al. Cost of infertility treatment: results from an 18-month prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2011;95:915-21.
9. Society for Assisted Reproductive Technology, American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2007;87:1253-66.
10. Nyboe Andersen A, Goossens V, Gianaroli L, Felberbaum R, de Mouzon J, Nygren KG. Assisted reproductive technology in Europe, 2003. Results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2007;22:1513-25.
11. Collins J. Cost-effectiveness of in vitro fertilization. *Sem Reprod Med*. 2001;19:279-89.
12. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103:551-63.
13. Schreurs A, Legius E, Meuleman C, Fryns JP, D'Hooghe TM. Increased frequency of chromosomal abnormalities in female partners of couples undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. 2000;74:94-6.
14. Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. *N Eng J Med*. 2002;346:725-30.
15. Gaudoin M, Dobbie R, Finlayson A, Chalmers J, Cameron IT, Fleming R. Ovulation induction/intrauterine insemination in infertile couples is associated with low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:611-6.
16. Ahinko-Hakamaa K, Huhtala H, Tinkanen H. Success in intrauterine insemination: the role of etiology. *Act Obstet Gynecol Scand*. 2007;86:855-60.
17. Van Voorhis BJ, A. Sparks AET, Allen BD, Stovall DW, Syrop CH, Chapler FK. Cost-effectiveness of infertility treatments: a cohort study. *Fertil Steril*. 1997;5:830-6.
18. Karande VC, Korn A, Morris R, Rao R, Balin M, Rinehart J, et al. Prospective randomized trial comparing the outcome and cost of in vitro fertilization with that of a traditional treatment algorithm as first-line therapy for couples with infertility. *Fertil Steril*. 1999;71:468-75.
19. Goverde AJ, McDonnell J, Vermeiden JPW, Schats R, Rutten FFH, Schoemaker J. Intrauterine insemination or in-vitro fertilisation in idiopathic subfertility and male subfertility: a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2000;355:13-8.
20. 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;12:2408-13.
21. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PG, Habbema JD, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, et al. Intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation versus expectant management for couples with unexplained subfertility and an intermediate prognosis: a randomised clinical trial. *Lancet*. 2006;368:216-21.
22. Steures P, van der Steeg JW, Hompes PGA, Bossuyt PM, Habbema JD, Eijkemans MJ, et al. The additional value of ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for couples with an abnormal postcoital test and a poor prognosis: a randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2007;88:1618-24.
23. Demirel A, Gurgun T. Comparison of different gonadotrophin preparations in intrauterine insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study. *Hum Reprod*. 2007;22:97-100.
24. Van Voorhis BJ, Barnett M, Sparks aet, Syrop CH, Rosenthal G, Dawson J. Effect of the total motile sperm count on the efficacy and cost-effectiveness of intrauterine insemination and in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2001;75:661-8.
25. Wainer R, Albert M, Dorion A, Bailly M, Bergère M, Lombroso R, et al. Influence of the number of motile spermatozoa inseminated and of their morphology on the success of intrauterine insemination. *Hum Reprod*. 2004;19:2060-5.
26. Miller DC, Hollenbeck BK, Smith GD, Randolph JF, Christman GM, Smith YR, et al. Processed total motile sperm count correlates with pregnancy outcome after intrauterine insemination. *Urology*. 2002;60:497-501.
27. Yavas Y, Selub MR. Intrauterine insemination (IUI) pregnancy outcome is enhanced by shorter intervals from semen collection to sperm wash, from sperm wash to IUI time, and from semen collection to IUI time. *Fertil Steril*. 2004;82:1638-47.

28. Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M, et al. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril*. 1999;72: 619–22.
29. Claman P, Wilkie V, Collins D. Timing intrauterine insemination either 33 or 39 hours after administration of human chorionic gonadotropin yields the same pregnancy rates as after superovulation therapy. *Fertil Steril*. 2004;82: 13–6.
30. Morshedi M, Duran HE, Taylor S, Oehninger S. Efficacy and pregnancy outcome of two methods of semen preparation for intrauterine insemination: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2003;79:1625–32.
31. Ren SS, Sun GH, Ku CH, Chen DC, Wu GJ. Comparison of four methods for sperm preparation for IUI. *Arch Androl*. 2004;50:139–43.
32. Kosmas IP, Tatsioni A, Fatemi HM, Kolibianakis EM, Tournaye H, Devroey P. Human chorionic gonadotropin administration vs. luteinizing monitoring for intrauterine insemination timing, after administration of clomiphene citrate: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2007;87:607–12.
33. Alborzi S, Motazedian S, Parsanezhad ME, Jannati S. Comparison of the effectiveness of single intrauterine insemination (IUI) versus double IUI per cycle in infertile patients. *Fertil Steril*. 2003;80:595–9.
34. Casadei L, Zamaro V, Calcagni M, Ticconi C, Dorrucci M, Piccione E. Homologous intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles: a comparison among three different regimens. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;129:155–61.
35. Osuna C, Matorras R, Pijoan JI, Rodríguez-Escudero FJ. One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patients' husbands: a systematic review of the literature. *Fertil Steril*. 2004;82:17–24.
36. Steures P, van der Steeg JW, Verhoeve HR, van Dop PA, Hompes PG, Bossuyt PM, et al. Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for cervical factor subfertility improve pregnancy rates. *Hum Reprod*. 2004;19:2263–6.