

Factores Pronósticos de éxito para embarazo en pacientes con infertilidad primaria o secundaria candidatas a inseminación intrauterina en el Hospital Civil de Culiacán

Juan Ignacio Velázquez-Castelo^{1,*}, Zulema Patricia Márquez-Irribé¹, Felipe de Jesús Peraza-Garay¹

¹Departamento de Ginecología y Obstetricia, Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud. Universidad Autónoma de Sinaloa, Hospital Civil de Culiacán.

Recibido 15 junio 2014; aceptado 14 octubre 2014

Objetivo: Evaluar factores pronósticos de éxito para embarazo en pacientes con Infertilidad Primaria o Secundaria candidatas a Inseminación Intrauterina. **Material y métodos:** Se realizó estudio descriptivo, prospectivo, analítico, longitudinal, realizado en pacientes que acudan a la consulta de Ginecología y Obstetricia y Biología de la Reproducción Humana en el período de Octubre de 2012 a Octubre de 2013. **Resultados:** No se observan diferencias significativas entre pacientes que se embarazaron o no de acuerdo al IMC ($p = 0.465$), Edad del Paciente ($p = 0.830$) el Tiempo de Infertilidad ($p = 0.847$). Se observó mayor riesgo de no embarazo en aquella con infertilidad primaria $RM = 1.41$ (IC 95%: 0.487, 4.122), ($p = 0.522$). La causa de infertilidad con mayor riesgo de no resultar en embarazo fue el Factor Uterino $n = 2$ (100%), Factor masculino $n = 6$ (85.7%), seguido del factor mixto $n = 31$ (77.5%). **Conclusión:** El embarazo se presenta en 26.7% ($n = 23$) de las pacientes un resultado semejante reportado en la literatura revisada, siendo la infertilidad secundaria de mejor pronóstico que la primaria para lograr embarazo. Como factores de éxito de mal pronóstico en orden decreciente el factor uterino, masculino y mixto.

Palabras clave: Inseminación Intrauterina, Capacitación Espermiática, Infertilidad Primaria, Infertilidad Secundaria.

Objective: To evaluate successful prognostic factors for pregnancy in patients with Primary or Secondary Infertility candidates for Intrauterine Insemination. **Material and methods:** It was performed a descriptive, prospective, analytical, longitudinal study, in patients that came to the ObGyn and Infertility office in the period of October 2012 thru October 2013. **Results:** There were no statistical differences between the patients that became pregnant or not according to BMI ($p = 0.465$), Age of the patient ($p = 0.830$) and the time of infertility ($p = 0.847$). It was observed a greater risk of no pregnancy in those with primary infertility $OR = 1.41$ (IC 95%: 0.487, 4.122), ($p = 0.522$). The infertility cause with greater risk of not to become pregnant was the Uterine Factor $n = 2$ (100%), followed by combined factor $n = 31$ (77.5%). **Results:** Confirmed pregnancy was present in 26.7% ($n = 23$) of the patients a similar result reported in reviewed literature, secondary infertility being of best prognosis than primary for pregnancy. Factors for a bad prognosis in order were uterine factor, masculine factor and combined factor. **Conclusions:** El embarazo se presenta en 26.7% (23) de las pacientes un resultado semejante reportado en la literatura revisada, siendo la infertilidad secundaria de mejor pronóstico que la primaria para lograr embarazo. Como factores de éxito de mal pronóstico en orden decreciente el factor uterino, masculino y mixto.

Keywords: Intrauterine Insemination, Sperm Processing, Primary Infertility, Secondary Infertility.

1. Introducción

La inseminación artificial es el depósito de espermatozoides previamente preparados en el tracto genital femenino con el fin de lograr un embarazo.^{1,2}

La inseminación intrauterina (IIU) ha mejorado su tasa de éxito gracias a los avances tecnológicos. Cuando hablamos de inseminación artificial, así

mismo hacemos referencia a técnicas de capacitación del semen, así como a la utilización de tratamientos hormonales que favorecen el desarrollo folicular múltiple, con el fin de disponer de un mayor número de ovocitos para ser fecundados.¹⁻⁴

La incorporación de la ecografía vaginal ha hecho posible un estricto control del desarrollo folicular y una correcta sincronización entre la ovulación y el momento de la inseminación.^{2,5}

Las principales indicaciones para IIU son: incapaci-

*Dr. Juan Ignacio Velázquez Castelo. Eustaquio Buelna No. 91 Col. Gabriel Leyva, C.P. 80030, Culiacán Sinaloa. Tel.: (667) 713-2606 y 7 13-7978

dad para depositar el semen en la vagina, oligoastenoteratozoospermia no severa, cérvix anatómicamente no apto, endometriosis mínima o leve, disfunción ovulatoria, infertilidad inmunológica y de origen desconocido.^{4,6-9}

La tasa de éxito de la IIU varía de centro a centro y depende de diferentes factores, reportándose tasas de embarazo tan bajas como 5% y tan altas como 70%; sin embargo un 10 – 20% de embarazo clínico es un rango aceptable para todas las etiologías.^{4,10}

Está bien documentado que la IIU es superior al coito programado (CP) tanto en ciclos naturales como en ciclos estimulados. Los resultados obtenidos de cinco estudios aleatorizados indican que en ciclos naturales la IIU mejora significativamente la probabilidad de concepción comparado con el CP, con un OR 2.5 (95% CI 1.6 – 3.9). Cuando se usan gonadotropinas para HOC asociada a la IIU la probabilidad de embarazo se incrementa de manera significativa OR = 2.0 (95% CI 1.1 – 3.8).^{11,12-21}

La ovulación es uno de los factores cruciales para determinar el éxito de la IIU; para lo cual, se utiliza Gonadotropina Coriónica humana (hCG) para inducir la ovulación.^{5,22,23}

Existen parámetros predictores de éxito en la inseminación intrauterina, algunos asociados a la mujer, al varón o a la pareja en conjunto. En cuanto a los asociados a la mujer, la edad sigue siendo uno de los principales ya que es un indicador indirecto de la calidad del ovocito y diferentes estudios confirman su importancia en el éxito de la IIU. Otros factores importantes asociados al éxito son el número de folículos preovulatorios y el grosor endometrial en el momento de la ovulación entre otros.^{7,9,24-28}

En relación a la etiología de la infertilidad femenina como factor pronóstico, un estudio retrospectivo de 1728 ciclos de IIU reportó que la ausencia de alteraciones pélvicas, principalmente relacionadas con antecedentes de cirugía previa, está directamente asociada con el éxito de la IIU. Asimismo varios análisis retrospectivos han revelado el impacto negativo de la endometriosis o factor tubario alterado en el éxito de la IIU.²⁶⁻²⁸

La falta de unificación en cuanto a los parámetros de normalidad de la espermatobioscopía, es otro de los motivos que dificulta la evaluación de su influencia en el éxito de la IIU. Actualmente se considera la concentración de espermatozoides móviles poscapa-

citación como el principal predictor de éxito. Los criterios de la Organización Mundial de la Salud parecen ser hasta ahora, los mejores para la normatización de la mayoría de los parámetros seminales.^{27,29,30}

En cuanto a los factores asociados a la pareja, la duración de la infertilidad es de los más significativos. En un análisis de 260 ciclos de IIU se encontró que la tasa de embarazo por ciclo fue del 10% cuando la duración de la infertilidad era superior a 72 meses, pero si ésta era inferior la tasa era mayor al 20%.^{9,31}

2. Materiales y métodos

El presente trabajo es un estudio descriptivo, prospectivo, analítico y longitudinal. La población se conformará por 86 parejas que se realizaron en total 86 ciclos de Inseminación Intrauterina homóloga, desde el 1 de Octubre del 2012 al 1 de Octubre del 2013 en la Consulta de Ginecología y Obstetricia y Biología de la Reproducción Humana. Se incluyen pacientes con infertilidad primaria o secundaria, con edades entre 24 y 36 años, con factor endocrino-ovárico, tuboperitoneal definido como la presencia de al menos una salpinge permeable y con ausencia de adherencias pélvicas, masculino, endometriosis I–II, uterino, mixto e infertilidad de causa no determinada (ICND).

Todas las pacientes se someterán al siguiente protocolo de estudio mínimo de la pareja infértil: espermatobioscopía directa (EBD), determinación sérica de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), estradiol (E2), prolactina (PRL) y pruebas de función tiroidea (PFT) entre el día 3 – 5 de ciclo, histerosalpingografía (HSG), laparoscopia diagnóstica y/o quirúrgica cuando se requiera.

Se excluyeron las pacientes con diagnóstico de endometriosis severa candidatas a técnicas de alta complejidad, baja respuesta al protocolo de estimulación ovárica y con alta respuesta al protocolo de estimulación ovárica.

Se eliminaron las pacientes con presencia de otra enfermedad que impida la realización de cuantificación sérica de Gonadotropina Coriónica Humana posterior a la realización de inseminación intrauterina y las que retiraron su consentimiento para continuar el seguimiento posterior a la realización de IIU.

Se analizaron las siguientes variables: Peso, Talla, IMC, Edad, el Tipo de Infertilidad (Primaria o Secundaria), Tiempo de Infertilidad, Causa de In-

fertilidad (Factor Masculino, Endocrino, Causa no determinada, Factor Tuboperitoneal, Endometriosis I-II, Endometriosis III-IV, Factor Uterino, Factor Mixto, la prueba de capacitación espermática, % de Movimiento, Folículos Maduros, Número de Folículos, Eco endometrial, Tratamiento (hMG, CC/hMG, FSH, Merional/FSH, FEMARA), Dosis Total FSH, Dosis de FSH total (< 1200 o > 1200). Así como Días de estimulación, día de Inseminación, Embarazo Confirmado, Número de Productos y los números de Ciclos a los que se sometieron.

El análisis estadístico se realizó utilizando el Análisis de Regresión logística binaria para estimar los factores pronósticos, estadística descriptiva como RR y otros; e inferencia para comparación entre embarazadas y no embarazadas, que incluyen pruebas t y pruebas Chi-cuadrada.

El cálculo del tamaño de muestra se utilizó un modelo de regresión logística de una variable de respuesta binaria (Resultado embarazo/no embarazo) en un variable independiente (Causa de infertilidad=mixta) con una tamaño de muestra de 86 de las cuales 53% son del Grupo (Causa de infertilidad=mixta) y 47% del grupo (Causa de infertilidad=otros) tiene una potencia del 80% a un nivel de significancia del 5% para detectar un cambio en la base de 30% a 56%. Este cambio corresponde a una razón de momios de 3.0.

3. Resultados

La muestra consistió en un total de 86 pacientes, con edad entre 25 y 36 años en un promedio de 32.7 ± 2.5 años. Con Infertilidad primaria $n = 59$ (68.6%) e Infertilidad secundaria $n = 27$ (31.4%).

Cuadro 1.- Características generales.

	Minimo	Máximo	Media	Desv. tip.
Peso del paciente	45.0	73.0	61.2	7.1
Talla del paciente	1.45	1.68	1.6	0
Edad del Paciente	25	36	32.7	2.5

Cuadro 2.- Distribución por tipo de infertilidad.

		Frecuencia	Porcentaje
Tipo de infertilidad	Primaria	59	68.6
	Secundaria	27	31.4
	Total	86	100

No se observaron diferencias significativas entre la pacientes que se embarazaron o no de acuerdo al IMC ($p = 0.465$), Edad del Paciente ($p = 0.830$) el Tiempo de Infertilidad ($p = 0.847$).

Cuadro 3.- Relación entre embarazo confirmado e IMC, Edad y Tiempo de Infertilidad.

	Embarazo Confirmado				Sig.
	No		Si		
	Med tip.	Desv. tip.	Med tip.	Desv. tip.	
IMC del paciente	24.9	2.8	24.4	2.5	0.464
Edad del paciente	32.7	2.5	32.6	2.5	0.830
Infertilidad en años	6.1	3.1	6.0	2.4	0.847

Se observó mayor riesgo de no embarazo en aquella con infertilidad primaria $RM=1.41$ (IC 95%: 0.487, 4.122), ($p = 0.522$).

Cuadro 4.- Relación entre embarazo confirmado y Tipo de Infertilidad.

		Tipo de infertilidad		Total	
		Prim.	Sec.		
Emb. conf.	No	Frec. %	42 71.2%	21 77.8%	63 73.3%
	Si	Frec. %	17 28.8%	6 2.5	23 0.830
Total		Recuento	59	27	86
		%	100%	100%	100%

$p = 0.522$; $RM = 1.41$ (IC 95%: 0.487, 4.122)

La causa de infertilidad con mayor riesgo de no resultar en embarazo fue el Factor Uterino $n = 2$ (100%), Factor masculino $n = 6$ (85.7%), seguido del factor mixto $n = 31$ (77.5%).

Cuadro 5.- Relación entre embarazo confirmado y Causa de Infertilidad.

Factor	Embarazo Confirmado				Total
	No		Si		
	%		%		
Masculino	6	85.7	1	14.3	7
Endocrino	5	55.6	4	44.4	9
ECND	3	75.0	1	25	4
FTP	7	63.6	4	36.4	11
Endometrio- sis (I-II)	9	69.2	4	30.8	13
Factor Uterino	2	100	0	0	2
F. Mixto	3	77.5	9	22.5	40
Total	6	73.3	2	26.7	86
	3		3		

Cuadro 6.- Diferencias entre resultado y pruebas.

	Emb. Conf.	N	Med.	Desv. tip.	Sig.
Prueba de capacitación espermática	No	6	87.0	33.6	0.39
	Si	3	94.1	33.6	2
Porcentaje de movimiento A+B	No	6	80	15.4	0.34
	Si	3	83.7	17.3	40

Cuadro 7.- Relación entre embarazo confirmado y Tratamiento.

Tratamiento	Embarazo Confirmado				Sig.
	No	Si			
hMG	5	73.0	2	27.0	7
	4	%	0	%	4
FSH	2	100	0	0	7
		%			
Merional/FSH	2	40.0	3	60.0	5
		%		%	
Total	6	73.3	2	26.7	8
	3	%	3	%	6

4. Discusión

Los factores pronósticos de éxito en inseminación intrauterina varían según el autor que los reporta^{9,33,34} dando como resultado que la predicción de las tasas de embarazo y la planeación del tratamiento en una pareja infértil no se pueda dar sobre bases objetivas. Lo anterior es sólo el reflejo de tratar seres con una variabilidad biológica marcada en su respuesta al tratamiento. Por lo anterior, en nuestro estudio pretendimos identificar los factores pronósticos de éxito en IIU presentes en la población evaluada.

El análisis de regresión logística arrojó que los tres factores pronósticos de éxito en IIU (con significancia estadística) en la población estudiada fueron el tipo de infertilidad, la causa de la infertilidad y el tratamiento utilizado.

Existe controversia en cuanto a la influencia que tiene la duración de la infertilidad en la tasa de embarazo. Ibérico et. al. 39 menciona que el éxito de la inseminación disminuye cuando la infertilidad es mayor de tres años, lo cual se duplica según lo reportado en otros estudios⁹ donde encuentran que la tasa de embarazo disminuye significativamente si el tiempo de infertilidad es superior a 6 años. Nosotros no encontramos diferencia significativa ($p = 0.84$) entre los grupos estudiados en cuanto al tiempo de infertilidad, encontrando una duración de la infertilidad de 6.0 ± 2.4 y de 6.1 ± 3.1 años entre las parejas que lograron y no lograron embarazo respectivamente. Si

bien es cierto que no existe un valor definido en la duración de la infertilidad como factor pronóstico para el éxito de la IIU, algunos autores no la recomiendan en parejas con una historia de infertilidad mayor de 6 años.³⁴ Así mismo, es de anotar que ninguna paciente en nuestro estudio logró embarazo con una duración de la infertilidad mayor de 13 años.

La infertilidad por afectación severa del factor masculino es indicación de una técnica de reproducción asistida de alta complejidad más que de IIU; sin embargo ésta última ha probado tener un papel importante en el tratamiento clínico de la subfertilidad masculina.^{27,30} La concentración y movilidad espermática poscapacitación parecen ser los factores predictivos más importantes^{7,9,33,39}, aunque otras variables como la morfología, también han sido propuestas.⁴¹ En el presente estudio se evaluó el valor de la densidad y la movilidad espermática poscapacitación como los principales parámetros seminales pronósticos de éxito, el promedio de capacitación espermática fue de 94.1 ± 33.6 en pacientes con embarazo confirmado y de 87.0 ± 33.6 en el otro grupo ($p = 0.392$). Y el porcentaje de Porcentaje en movimiento fue de 83.7 ± 15.4 en las de Embarazo confirmado y de 80.0 ± 15.4 ($p = 0.348$), no encontrando diferencia significativa entre ambos grupos. En relación a esto, Tomlinson et. al. 9 reportan tasas de 0 y 20% con densidades menores y mayores de 10 millones/mL poscapacitación.

En relación con la movilidad espermática, en el presente estudio, el 98.8% de los embarazos se lograron con un número de espermatozoides móviles poscapacitación mayor de 10 millones/mL y fueron muy escasos los logrados con densidades menores a ésta. Esto coincide con lo encontrado por Ombelet et. al. 42 quienes reportan que la tasa de embarazo por IIU se incrementa si la muestra tiene una densidad de espermatozoides móviles poscapacitación mayor de 10 millones/mL. Así mismo, se han reportado tasas de embarazo de 2.1 y 6.1% en parejas con movilidad < 1 y ≥ 1 millón/mL respectivamente.⁷ Por otra parte, un grupo de investigadores europeos reportaron que el número total de espermatozoides móviles fue la única variable que afectó significativamente la tasa de embarazo lograda por IIU encontrando tasas de 4.6 y 9.2% con una movilidad espermática < 2 y ≥ 2 millones/mL, respectivamente⁴³ así como otros autores han reportado tasas de embarazo de 5.3 y 12.8% con movilidad espermática poscapacitación < 5 y ≥ 5 mi-

llones/mL respectivamente.²⁷

Nosotros encontramos asociación significativa, según el tipo de infertilidad (primaria o secundaria), entre el grupo de pacientes que logró embarazo y el que no lo logró, Se observó mayor riesgo de no embarazo en aquella con infertilidad primaria $RM = 1.41$ (IC95%: 0.487, 4.122), ($p = 0.522$) no siendo similar a lo encontrado por Ibérico et al 39 quienes reportaron una tasa de embarazo de 9.1 y 9.8 para la infertilidad primaria y secundaria respectivamente sin encontrar significancia estadística. Asimismo Steures et. al. 50 no encuentran asociación con el tipo de infertilidad (primaria OR 1.0, secundaria OR 0.98, IC 95% 0.86 – 1.12)

Es difícil determinar y aislar el impacto negativo de la etiología de la infertilidad en la tasa de embarazo. Nosotros encontramos que la causa de infertilidad con mayor riesgo de no resultar en embarazo fue el Factor Uterino 2 (100%), Factor masculino $n = 6$ (85.7%), seguido del factor mixto $n = 31$ (77.5%). lo cual no está de acuerdo a lo reportado por Khalil et al (27) y otros autores (34), quienes encuentran que las mejores tasas se dan en las pacientes con ICND y con el factor endocrinoovárico alterado (anovulación) y señalan a éstas etiologías como factores de buen pronóstico en IIU. Steures et al (50) en su análisis multivariado de la etiología reporta al factor cervical como el único favorable para lograr el embarazo con mayor probabilidad (OR 1.32, IC 95% 1.08 – 1.61).

La dosis total de FSH empleada en ambos grupos fue semejante en el grupo de embarazadas y en el grupo sin embarazo ($p = 0.27$). Hasta nuestro conocimiento, no existen estudios que consideren la dosis total de medicamento aplicada al concluir la estimulación ovárica como factor pronóstico en IIU.

5. Conclusión

Como lo que sucede en casi cualquier tratamiento y debido al deseo que todos tenemos de lograr éxito con el manejo propuesto a una pareja infértil, debemos considerar que el resultado de la IIU no sólo está condicionado por la introducción del semen en el útero sino por una serie de factores presentes en la pareja y que se convierten en decisivos para establecer o dar un pronóstico de embarazo.

Por lo anterior decidimos realizar el presente estudio, encontrando tres factores pronósticos signi-

ficativos para el éxito de la IIU los cuales fueron: el tipo de infertilidad, la causa de la infertilidad y el tratamiento utilizado. Lo anterior se traduce en que una pareja tendrá, de acuerdo a nuestros resultados, un mejor pronóstico cuando tenga infertilidad secundaria, se realice la estimulación ovárica con menotropinas y el factor causante de la infertilidad no sea el factor uterino seguido de una movilidad espermática poscapacitación mayor al 77.8%.

6. Referencias

1. Pérez E. Atención integral de la infertilidad. *Endocrinología, cirugía y reproducción asistida*. México: Mc Graw Hill; 2003. p 501 – 9.
2. Requena A, Martínez J, Párraga M, Isaza V, Landazábal A, Villasante A et al. Inseminación artificial. En: Remohí J, Pellicer A, Simón C, Navarro J. *Reproducción humana*. Madrid: Mc-Graw Hill Interamericana; 2002.p 263 – 72.
3. De Jonge C. Biological basis for human capacitation. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 205 – 14.
4. Allen N, Herbert C, Maxson W, Rogers BJ, Diamond MP, Wentz A. Intrauterine insemination: a critical review. *FertilSteril* 1985; 44: 569 – 80.
5. Lewis V, Queenan J, Hoeger K, Stevens J, Guzik D. Clomiphene citrate monitoring for intrauterine insemination timing: a randomized trial. *FertilSteril* 2006; 85: 401 – 6.
6. Duran H, Morshedi M, Kruger T, Oehnninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 373 – 84.
7. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Grace P, Comte I, Pache T et al. Intrauterine insemination: evaluation of the results according to the woman's age, sperm quality, total sperm count per insemination and life table analysis. *Hum Reprod* 1996; 11: 732 – 6.
8. Karabinus D, Gelety T. The impact of sperm morphology evaluated by strict criteria on intrauterine insemination success. *FertilSteril* 1997; 67: 536 – 41.
9. Tomlinson MJ, Amisshah JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Human Reproduction* 1996; 11: 1892 – 6.
10. Ombelet W, Puttemans P, Bosmans E. Intrauterine insemination: a first – step procedure in the algorithm of male subfertility treatment. *Hum Reprod* 1995; 10 (Suppl. 1): 90 – 102.
11. Cohlen BJ, Vandekerckhove P, Te Velde ER, Habbema JD. Timed intercourse versus intrauterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001.
12. Kerin JF, Kirby C, Peek J, Jeffrey R, Warnes GM, Matthews CD, Cox LW. Improved conception rate after intrauterine insemination of washed spermatozoa from men with poor quality semen. *Lancet* 1984; 533 – 5.
13. Ho PC, Poon IM, Chan SY, Wang C. Intrauterine insemination is not useful in oligoasthenospermia. *FertilSteril* 1989; 51: 682 – 684.
14. Te Velde ER, Van Kooy RJ, Waterreus JJ. Intrauterine insemination of washed husband's spermatozoa: a controlled study. *FertilSteril* 1989; 51: 182 – 5.
15. Martínez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, Vermeiden JP, Schoemaker J. Intrauterine insemination does and clomiphene citrate does not improve fecundity in couples with infertility due to male or idiopathic factors: a prospective, randomized, controlled study. *FertilSteril* 1990; 53: 847 – 53.
16. Kirby CA, Flaherty SP, Godfrey BM, Warnes GM, Matthews CD. A prospective trial of intrauterine insemination of motile spermatozoa versus timed intercourse. *FertilSteril* 1991; 56: 102 – 7.
17. Martínez AR, Bernardus RE, Voorhorst FJ, Vermeiden JP, Schoemaker J. Pregnancy rates after timed intercourse intrauterine insemination after human menopausal gonadotropin

- stimulation of normal ovulatory cycles: a controlled study. *FertilSteril* 1991; 55: 258 – 65.
18. Evans J, Wells C, Gregory L, Walker S. A comparison of intrauterine insemination, intraperitoneal insemination, and natural intercourse in superovulated women. *FertilSteril* 1991; 56: 1183 – 87.
 19. Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *Hum Reprod* 1991; 6: 953 – 8.
 20. Nan PM, Cohlen BJ, T Velde ER, van Kooij RJ, Eimers JM, van Zonneveld P, Habbema JD. Intra-uterine insemination or timed intercourse after ovarian stimulation for male subfertility? A controlled study. *Hum Reprod* 1994; 9: 2022 – 26.
 21. Melis GB, Paoletti AM, Ajossa S, Guerriero S, Depau GF, Mais V. ovulation induction with gonadotropins as sole treatment in infertile couples with open tubes: a randomized prospective comparison between intrauterine insemination and timed vaginal intercourse. *Fertile Steril* 1995; 64: 1088 – 93.
 22. Deaton JL, Clark RR, Pittaway DE, Herbst P, Bauguess P. Clomiphene citrate ovulation induction in combination with a timed intrauterine insemination: the value of urinary luteinizing hormone versus human chorionic gonadotropin timing. *FertilSteril* 1997; 68: 43 – 7.
 23. Zreik TG, Garcia-Velasco JA, Habboosh MS, Olive DL, Arici A. Prospective, randomized, crossover study to evaluate the benefit of human chorionic gonadotropin-timed versus urinary luteinizing hormone-timed intrauterine inseminations in clomiphene citrate-stimulated treatment cycles. *FertilSteril* 1999; 71: 1070 – 4.
 24. Kang BM, Wu TC. Effect of age on intrauterine insemination with frozen donor sperm. *ObstetGynecol* 1996; 88: 93 – 8.
 25. Stone BA, Vargyas JM, Ringler GE, Stein AL, Marrs RP. Determinants of the outcome of intrauterine insemination: analysis of outcomes of 9963 consecutive cycles. *Am J ObstetGynecol* 1999; 180: 1522 – 34.
 26. Hendin BN, Falcone T, Hallak J, Nelson DR, Vemullapalli S, Goldberg J, Thomas AJ, Agarwal A. The effect of patient and semen characteristics on live birth rates following intrauterine insemination: a retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 245 – 52.
 27. Khalil MR, Rasmussen PE, Erb K, Laursen SB, Rex S, Westergaard LG. Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *ActaObstetGynecolScand* 2001; 80: 74 – 81.
 28. Montanaro GM, Kruger TF, Coetzee K, Smith K, Van Der Merwe JP, Lombard CJ. Stepwise regression analysis to study male and female factors impacting on pregnancy rate in an intrauterine insemination programme. *Andrologia* 2001; 33: 135 – 41.
 29. Manual de laboratorio de la OMS para el examen del semen humano y de la interacción entre el semen y el moco cervical. Cuarta edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2001. p 5 – 40.
 30. Oehninger S, Acosta A, Morshedi M, Veeck L, Swanson RJ, Simmons K, Rosenwaks Z. Corrective measures and pregnancy outcome in vitro fertilization in patients with severe sperm morphology abnormalities. *FertilSteril* 1988; 50: 283 – 7.
 31. 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 randomized trial and cost effectiveness analysis. *Lancet* 2000; 355: 13 – 8.
 32. Merviel P, Heraud MH, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *FertilitySterility* 2010; Vol. 93; No 1.