

14. Recomendaciones sobre la inseminación artificial con semen de la pareja

INTRODUCCIÓN

La inseminación artificial conyugal (IAC) consiste en el depósito instrumental de semen del cónyuge, procesado en el laboratorio con técnicas encaminadas a mejorar su calidad, en el aparato genital femenino, preferentemente en la cavidad uterina (Consenso IFFS; revisión 1998).

Hay suficiente nivel de evidencia para indicar la IAC, cuando una pareja no consigue la gestación mediante relaciones sexuales espontáneas o con coito programado, después de 12-24 meses (RCOG, ESHRE, ASMR, OMS y FIGO), ya que ésta aumenta las probabilidades de embarazo frente a la actitud expectante.

ESTUDIO PREVIO DE LA IAC

- Seminograma y recuperación de espermatozoides móviles (REM).
- Exploración ginecológica completa y ecografía transvaginal.
- Confirmación de permeabilidad tubárica.
- Determinaciones hormonales en el 3º y 21º día del ciclo.
- Serología de ambos cónyuges (RPR, HIV, Hepatitis B y C).

Cuando una pareja no consigue gestación mediante relaciones sexuales espontáneas o coito programado después de 12-24 meses se debe recomendar la inseminación artificial conyugal.	RSAA
Antes de la inseminación artificial conyugal se requiere estudiar el seminograma, la recuperación de espermatozoides móviles tras capacitado, hacer una exploración ginecológica completa y ecografía transvaginal, confirmar de permeabilidad tubárica, determinar hormonas en la mujer en el tercer día del ciclo y estudiar la serología de ambos cónyuges (RPR, HIV, Hepatitis B y C).	RSAA

INDICACIONES DE LA IAC

- **Esterilidad de origen masculino (leve-moderada):** siempre que el REM sea al menos $>6 \times 10^6/\text{ml}$ y no exista una alteración severa en la morfología.

- **Incapacidad de depositar semen en la vagina** (impotencia psicógena u orgánica, hipospadias severo, eyaculación retrógrada y disfunción vaginal). En las patologías psicógenas se realizaran inseminaciones tras el fracaso de la terapia psicológica.
- **Esterilidad de origen femenino:** disfunción ovárica, factor uterino, factor cervical, endometriosis leve (grado I-II).
- **Esterilidad de origen desconocido.** Existe evidencia suficiente para señalar que cuanto mayor sea el intervalo de años de esta esterilidad, la probabilidad de gestación disminuye significativamente.

Múltiples estudios, metaanálisis y revisiones de la Cochrane apoyan la inseminación artificial con semen conyugal en las indicaciones antes descritas⁽¹⁻¹⁰⁾. Todas las publicaciones describen diferencias significativas en las tasas de gestación por ciclo cuando se compara la IAC con el coito programado, tanto en ciclos naturales (OR:2,5; IC:1,6-3,9)⁽¹¹⁻¹³⁾, como en ciclos estimulados (OR:2,37; IC:1,43-3,9)⁽⁶⁾, (OR:2,2; IC:1,4-3,6)⁽¹¹⁾, (OR:3,3; IC:1,2-9,4)⁽¹⁴⁾.

La inseminación artificial conyugal consigue tasas superiores de embarazo que el coito programado, tanto en ciclos naturales como estimulados, en la esterilidad de origen masculino de tipo leve-moderada, en la incapacidad de depositar semen en la vagina, en la esterilidad de origen femenino con al menos un trompa permeable y en la esterilidad idiopática.

A/B

FACTORES PRONÓSTICOS

Los diversos estudios publicados sobre los factores que influyen positiva o negativamente sobre los resultados de la IAC, coinciden en señalar como factores de mal pronóstico: la edad de la mujer (> de 38 años), la reserva ovárica disminuida, la presencia de factor tubárico o antecedente de cirugía pélvica, la endometriosis, la calidad espermática (REM < 6x10⁶/ml), la duración de la infertilidad (> 6 años) y el número de ciclos de tratamiento (> de 4).

Se describen como factores de buen pronóstico: la ovulación multifolicular, la estimulación ovárica controlada, el factor cervical y la mejora de la calidad espermática mediante las técnicas de preparación seminal⁽¹⁵⁻²²⁾.

Son factores de buen pronóstico en la IAC: la edad de la mujer menor de 38 años, la ovulación multifolicular, la estimulación ovárica controlada, la adecuada reserva ovárica, la ausencia de factor tubárico o endometriosis, la ausencia de antecedentes de cirugía pélvica, la mejora de la calidad espermática mediante la preparación seminal, la obtención de una recuperación de espermatozoides móviles mayor de 6 millones/ml, la duración de la infertilidad menor de 6 años y la realización previa de menos de 4 ciclos de IAC.

B/C

NÚMERO DE CICLOS A REALIZAR

El número de ciclos de IAC que debemos practicar depende de diversos factores, como la causa de la esterilidad, la edad de la mujer y la reserva folicular ovárica.

En los estudios publicados, la mayoría de los embarazos que se obtienen mediante la IAC se consiguen en los cuatro primeros ciclos de tratamiento, por lo que existe evidencia suficiente para señalar que las tasas de gestación disminuyen significativamente a partir del 4º ciclo de tratamiento^(3,17,18,23-26). Sin embargo, otros autores han comunicado unas tasas de embarazo estables hasta el 6º ciclo⁽²⁷⁾.

La mayoría de los embarazos conseguidos mediante inseminación artificial conyugal se logran en los cuatro primeros ciclos.

C

En la inseminación artificial conyugal las tasas de embarazo disminuyen a partir del cuarto ciclo.

C

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

Ciclo espontáneo o estimulación ovárica controlada (EOC)

Debido a la tendencia actual a reducir el número de gestaciones múltiples en los programas de reproducción asistida, la realización de inseminación intrauterina en ciclo espontáneo está cobrando relevancia en la práctica clínica. Pero existe evidencia científica para justificar de forma rutinaria la EOC asociada a la IAC en el tratamiento de las indicaciones descritas (OR:2,35; IC:1,87-2,94⁽⁶⁾, OR:1,7; IC:1,2-2,6^(2,14,22,28-30)).

Aunque en la infertilidad masculina no se ha demostrado un aumento estadísticamente significativo de las posibilidades de gestación cuando asociamos IAC+EOC (OR:1,79; IC: 0,98-3,25)^(11,31), también en esta indicación recomendamos asociar la EOC, porque se asocia a una tendencia a aumentar las tasas de embarazo, mientras que el riesgo de

gestación múltiple inherente a la EOC no se eleva de forma significativa con una buena práctica clínica.

Existe evidencia científica para justificar de forma rutinaria la estimulación ovárica controlada asociada a la inseminación artificial en la esterilidad femenina o en la esterilidad de origen desconocido, ya que mejora las tasas de embarazo.	A
Se recomienda utilizar estimulación ovárica controlada en la inseminación artificial conyugal de causa masculina, ya que existe una tendencia a aumentar las tasas de embarazo también en este grupo.	C

Estimulación ovárica

El objetivo ideal sería alcanzar el desarrollo de 2-4 folículos maduros, siempre que no estén acompañados de una cohorte de folículos pequeños.

Se considera que en la inseminación artificial conyugal el número ideal de folículos maduros a alcanzar está entre 2 y 4, siempre que no se acompañen de una cohorte de folículos pequeños.	RSAA
---	-------------

Citrato de clomifeno

Su menor eficacia, sin disminuir significativamente el riesgo de gestación múltiple, hace que este fármaco quede relegado por las gonadotropinas en los programas de inseminación⁽³²⁾.

Las tasas de gestación conseguidas en la inseminación artificial conyugal son significativamente superiores cuando se utilizan gonadotropinas que cuando se usa citrato de clomifeno.	A
---	----------

Gonadotropinas (Gn)

Constituyen el tratamiento de elección (OR:2,35; IC:1,87-2,94;^(6,33,34) OR:2,9; IC:1,3-6,2⁽³⁵⁾). Su origen puede ser urinario o a partir de la tecnología de ADN-recombinante.

Las gonadotropinas son el tratamiento de elección en la inseminación artificial conyugal.	A
---	----------

Aunque todavía persiste en la literatura una cierta controversia sobre cuál de los dos regímenes alcanza mayores tasas de embarazo, actualmente en España, las Unidades de reproducción optan significativamente por el uso de gonadotropinas recombinantes (74% de los tratamientos de estimulación de ovulación; fuente: *IMS Health*). Este criterio de elección está basado en su mayor pureza, homogeneidad entre lotes del fármaco, seguridad biológica, elevada actividad específica y eficiencia⁽³⁶⁻⁴⁰⁾.

Las gonadotropinas de origen recombinante son tan eficaces como las de origen urinario (no muestran diferencias significativas en el número y/o la calidad de los ovocitos y embriones obtenidos ni en la tasa de implantación), pero se recomienda el uso de las recombinantes por su alta pureza, homogeneidad entre lotes y su trazabilidad.

RSAA

La estimulación ovárica comenzará entre el 3º-5º día del ciclo, natural o inducido con gestágenos en casos de anovulación. Previamente se habrá comprobado el reposo ovárico mediante ecografía transvaginal. La dosis de inicio en el primer ciclo será de 37,5-50 UI/día en mujeres con ovarios de morfología poliquística (OPQ, según criterios ecográficos del grupo de consenso ESHRE-ASRM del 2003), y de 75 U/día en el resto de las mujeres. El primer control ecográfico se realizará tras 4-5 días de tratamiento, momento en el que se ajustará la dosis de forma individual, así como los controles sucesivos. Cuando un folículo alcance un diámetro igual o mayor a 18 mm se desencadenará la ovulación mediante administración subcutánea de 250 microgramos de hCG recombinante o de 5000 a 10000 UI de hCG urinaria. Si durante la estimulación se observa el desarrollo de más de cuatro folículos se cancelará el ciclo o se valorará su conversión a fecundación *in vitro*.

Si durante la estimulación se observa el desarrollo de más de cuatro folículos se cancelará el ciclo o se valorará su conversión a fecundación *in vitro*.

RSAA

La pauta de tratamiento tras el primer ciclo se modificará en función de la respuesta previa de la siguiente manera:

- Si se produjo un desarrollo monofolicular, se incrementará la dosis de inicio en 25-37,5 UI/día.
- Si se consiguieron 2 o 3 folículos, se mantendrá la dosis.
- Si hubo más de 3, se reducirá la dosis en 25-37,5 UI/día y, en mujeres con OPQ, se reducirá en 12,5 UI/día.

Fármacos coadyuvantes

Análogos de la GnRH

La asociación de análogos y gonadotropinas en inseminación conyugal no ha demostrado beneficios significativos⁽⁴¹⁾.

La asociación de análogos y gonadotropinas en inseminación conyugal no ha demostrado beneficios significativos.

A

Antagonistas de la GnRH

Estudios multicéntricos y randomizados recientes (rFSH+antagonista vs rFSH), demuestran una tendencia a mejorar las tasas de embarazo con antagonistas de GnRH. La prevención de los picos endógenos de LH puede ser motivo suficiente que justifique su uso. (14% vs 7%, P= 0,29)⁽⁴²⁾, (38% vs 14%, P< 0,05)⁽⁴³⁾.

El empleo de antagonistas de la GnRH se asocia con una tendencia a mejorar los resultados de la inseminación artificial conyugal.

C

Metformina

En mujeres con diagnóstico de SOP (criterios diagnósticos del grupo de consenso ESHRE-ASRM, 2004)⁽⁴⁴⁾, el beneficio de la metformina asociada a las gonadotropinas en la inseminación intrauterina no ha sido probado aún en estudios clínicos randomizados, aunque bien es cierto que comienzan a aparecer publicaciones en las que mejora la tasa de fecundación en FIV incluso en mujeres no obesas. Entendemos que debemos recomendar su uso con la estricta indicación de SOP y siempre y cuando sea bien tolerada.

En las mujeres con síndrome de ovario poliquístico sometidas a inseminación artificial conyugal se aconseja el empleo de metformina siempre y cuando sea bien tolerada.

RSAA

Técnica de la inseminación

Preparación seminal

Ninguna técnica de preparación seminal de laboratorio ha demostrado mejores resultados, por lo que no existe suficiente evidencia para recomendar una técnica específica⁽⁴⁵⁾.

No se puede recomendar una técnica específica de preparación seminal en la inseminación artificial conyugal, ya que ninguna ha demostrado mejores resultados sobre las otras.

A

Inseminación intrauterina versus intracervical

El semen capacitado puede depositarse en diferentes zonas del aparato genital de la mujer. Recomendamos como primera elección la inseminación intrauterina por ser la que ha demostrado mayores tasas de gestación, con diferencias significativas respecto a otros tipos de inseminación, básicamente al compararla con la inseminación intracervical (OR:6; IC:1,98-18,80⁽⁴⁶⁾, OR:1,9; IC:1,1-3,2⁽²⁸⁾, OR:2,4; IC:1,5-3,8⁽⁴⁷⁾, OR:3,86; IC:1,81-8,25⁽⁴⁸⁾).

La tasa de embarazo es significativamente mayor con la inseminación intrauterina que con la inseminación intracervical.

A

En la inseminación artificial conyugal la inseminación intrauterina debe ser la primera elección.

A

Número de inseminaciones por ciclo

Existe gran controversia sobre la ventaja de realizar dos inseminaciones sobre una ⁽⁴⁹⁻⁵³⁾. En dos revisiones sistemáticas realizadas en 2003 y 2004, y tras asumir sus autores la limitación que supone la heterogeneidad metodológica de los estudios analizados, se concluye que la doble inseminación no ofrece en el momento actual un beneficio significativo sobre las tasas de embarazo, pero sí un incremento en el consumo de los recursos (OR:1,45; IC:0,78-2,70⁽⁵⁴⁾, OR:1,34; IC:0,9-1,99⁽⁵⁵⁾).

En el caso de programarse una sola inseminación, la mayoría de los autores recomienda como momento más adecuado realizarla entre las 33-40 horas de la administración de la HCG, mientras que si se programan dos inseminaciones, se aconseja realizar la primera entre las 12-24 horas y la segunda entre las 34-40 horas de la administración de la HCG^(51,56-59).

Pese a estas evidencias no debemos recomendar una sola inseminación como indicación estricta, si nos atenemos al principio de biodiversidad del momento ovulatorio, que puede acontecer en un rango temporal comprendido entre las 10-12 horas después del pico de LH y las 24-36 horas después del pico de estradiol⁽⁶⁰⁾. Recomendaríamos por tanto que cada grupo actuara sobre la base de sus resultados y experiencia.

No puede desaconsejarse la realización de dos inseminaciones por ciclo ya que en los metaanálisis se advierte una tendencia a resultados mejores con la inseminación doble.	RSAA
La realización de dos inseminaciones por ciclo no ofrece resultados significativamente superiores a los conseguidos con una sola inseminación.	A
Si se programa una sola inseminación, ésta debe realizarse entre las 33 y 40 horas tras la administración de la HCG, mientras que si se programan dos por ciclo, la primera se realizará entre las 12 y 24 horas y la segunda entre las 34 y 40 horas tras la HCG.	RSAA

Monitorización del ciclo

La monitorización seriada de los niveles de estradiol no proporciona una tasa superior de embarazo a la monitorización exclusivamente ecográfica.

La monitorización seriada de los niveles de estradiol no proporciona una tasa superior de embarazo a la monitorización exclusivamente ecográfica.	RSAA
---	-------------

Técnica de inseminación

Es conveniente que la técnica de la inseminación sea cuidadosa, procurando evitar la utilización sistemática de pinzas de Pozzi durante la canalización cervical y abstenerse de topar con la sonda el fondo uterino, para obviar un eventual sangrado endometrial.

La técnica de la inseminación deber ser cuidadosa, evitando manipulaciones traumáticas y topar con la sonda en el fondo uterino, para obviar un eventual sangrado endometrial.	RSAA
--	-------------

Suplementación de la fase lútea

La administración de HCG como suplemento en la fase lútea no proporciona mejores resultados que la progesterona natural y se asocia con un mayor riesgo de síndrome de hiperestimulación ovárica. Recomendamos como primera opción la progesterona natural administrada vía oral o preferiblemente vía vaginal, dados los menores efectos secundarios. Las dosis recomendadas oscilan entre 200-400 mg al día⁽⁶¹⁾.

La suplementación de la fase lútea con progesterona ofrece similares resultados a los obtenidos con HCG, y los riesgos hiperestimulación ovárica son inferiores, por lo que se recomienda como primera opción.

RSAA

Control posterior

A los 16 días de la inseminación, en ausencia de menstruación, se realizará una determinación plasmática de β -HCG. Si es superior a 50 mUI/ml existe una alta probabilidad de embarazo evolutivo y se realizará una ecografía a los 10-14 días para confirmar la viabilidad de la gestación. Niveles inferiores aconsejan mantener el suplemento lúteo y un control seriado de β -HCG, asociándose con una probabilidad de gestación evolutiva disminuida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calatayud C, Ruiz M, Castellví RM, Báez D, Matallín P, Pellicer A. Intrauterine insemination versus superovulation in male infertility. *Hum Reprod* 1990; 5(Suppl. 1):23.
2. Deaton JL, Gibson M, Blackmer KM, Nakajima ST, Badger GJ, Brumsted JR. A randomized, controlled trial of clomiphene citrate and intrauterine insemination in couples with unexplained infertility or surgically corrected endometriosis. *Fertil Steril* 1990;54:1083-8.
3. Crosignani PG, Walters DE, Soliani A. The ESHRE multicentre trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. *European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod* 1991;6:953-8.
4. Crosignani PG, Walters DE. Clinical pregnancy and male subfertility; the ESHRE multicentre trial on the treatment of male subfertility. *European Society of Human Reproduction and Embryology. Hum Reprod* 1994;9: 1112-8.
5. 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.
6. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1997;12:1865-72.
7. Zeyneloglu HB, Arici A, Olive DL, Duleba AJ. Comparison of intrauterine insemination with timed intercourse in superovulated cycles with gonadotropins: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 69:486-91.
8. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of infertility in secondary care. London: RCOG Press, 1998.
9. Van Waart J, Kruger TF, Lombard CJ, Ombelet W. Predictive value of normal sperm morphology in intrauterine insemination (IUI): a structured literature review. *Hum Reprod Update* 2001;7:495-500.

10. Duran HE, Morshedi M, Kruger T, Oehninger S. Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8:373-84.
11. Cohlen BJ, Vanderkerckhove P, te Velde ER, Habbema JDF. Timed intercourse versus intra-uterine insemination with or without ovarian hyperstimulation for subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000360.
12. Check JH, Bollandorf A, Zaccardo M, Lurie D, Vetter B. Intrauterine insemination for cervical and male factor without superovulation. *Arch Androl* 1995; 35:135-41.
13. Steures P, van der Steeg JW, Verhoeve HR, van Dop PA, Hompes PG, Bossuyt PM, van der Veen F, Habbema JD, Eijkemans MJ, Mol BW. Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for cervical factor subfertility improve pregnancy rates? *Hum Reprod* 2004;19:2263-6.
14. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril* 1997;68:8-12.
15. Tomlinson MJ, Amissah-Arthur JB, Thompson KA, Kasraie JL, Bentick B. Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod* 1996;11:1892-6.
16. Campana A, Sakkas D, Stalberg A, Bianchi PG, Comte I, Pache T, Walker D. 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.
17. Shulman A, Hauser R, Lipitz S, Frenkel Y, Dor J, Bider D, Mashiach S, Yogev L, Yavetz H. Sperm motility is a major determinant of pregnancy outcome following intrauterine insemination. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15:381-5.
18. Nuojua-Huttunen S, Tomas C, Bloigu R, Tuomivaara L, Martikainen H. Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod* 1999;14:698-703.
19. 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 Obstet Gynecol* 1999; 180(6 Pt 1):1522-34.
20. Hendin BN, Falcone T, Hallk J, Nelson DR, Vemullapalli S, Goldberg J, Thomas AJ Jr, 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.
21. Montanaro Gauzi M, 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.
22. Steures P, van der Steeg JW, Mol BW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Habbema JD, Hompes PG, Bossuyt PM, Verhoeve HR, van Kasteren YM, van Dop PA. CECERM (Collaborative Effort in Clinical Evaluation in Reproductive Medicine). Prediction of an ongoing pregnancy after intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2004;82:45-51.
23. Remohi J, Cano F, Gutierrez A. Resultados de la inseminación artificial conyugal. In: Remohí J, Ruiz A, eds. *Inseminación artificial. Cuadernos de Medicina Reproductiva*. Madrid: Panamerica, 1995;1:107-27.
24. Agarwal SK, Buyalos RP. Clomiphene citrate with intrauterine insemination: is it effective therapy in women above the age of 35 years? *Fertil Steril* 1996;65:759-63.
25. 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. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80: 74-81.
26. Aboulgbar M, Mansour R, Serour G, Abdrazek A, Amin Y, Rhodes C. Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril* 2001;75:88-91.
27. Albisu M, Ramón O, Corcóstequi B, Aparicio V, Aguirreguihoa J, Matorras R. Tasa de embarazo en relación con el número de ciclos de inseminación intrauterina. XXV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fertilidad. La Coruña, Mayo 2004.
28. Guzick DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, Hill JA, Mastroianni L, Buster JE, Nakajima ST, Vogel DL, Canfield RE. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999;340:177-83.
29. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human meno-

- pausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. *Obstet Gynecol* 1993;82:780-6.
30. Pellicer A, Cano F. Desarrollo folicular múltiple (DFM) en inseminación artificial. In: Remohi J, Ruiz A, eds. *Inseminación artificial. Cuadernos de Medicina Reproductiva*. Madrid: Panamericana, 1995; 1: 15-45.
 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. Zreik TG, García-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. *Fertil Steril* 1999;71:1070-4.
 33. Ecochard R, Mathieu C, Royere D, Blache G, Rabilouid M, Czyba JC. A randomized prospective study comparing pregnancy rates after clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin before intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2000;73:90-3.
 34. Athaullah N, Proctor M, Johnson NP. Oral versus injectable ovulation induction agents for unexplained subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003052.
 35. Costello MF. Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:93-102.
 36. Isaza V, Requena A, Garcia-Velasco J, Anarte C, Landazabal A, Martinez Salazar J, Remoh J, Pellicer A, Simon C. Urinary-FSH versus recombinant-FSH in patients undergoing intrauterine inseminations: a prospective study. *Hum Reprod* 2000;15:P-062.
 37. Larizgoitia I, Estrada MD, Garcia-Altes A. Recombinant FSH as adjuvant in assisted reproduction: some data on the efficacy and efficiency of recombinant FSH urinary FSH. 2000. 1-16. Barcelona, Spain: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA).
 38. Johnson NP, Proctor M, Farquhar CM. Gaps in the evidence for fertility treatment—an analysis of the Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group database. *Hum Reprod* 2003;18:947-54.
 39. Ludwig M, Rabe T, Bühler K, Diedrich K, Felberbaum. Efficacy of recombinant FSH in comparison to urinary hMG following a long down-regulation protocol— an analysis of 24.764 ART cycles in Germany. *J Reproduktio Endrokrinol* 2004;1:284-8.
 40. Gerli S, Casini ML, Unfer V, Costabile L, Bini V, Di Renzo GC. Recombinant versus urinary follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination cycles: a prospective, randomized analysis of cost effectiveness. *Fertil Steril* 2004;82:573-8.
 41. Sengoku K, Tamate K, Takaoka Y, Morishita N, Ishikawa M. A randomized prospective study of gonadotrophin with or without gonadotrophin-releasing hormone agonist for treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 1994; 9:1043-7.
 42. Williams RS, Hillard JB, De Vane G, Yeko T, Kipersztok S, Rhoton-Vlasak A, Siström C. A randomized, multicenter study comparing the efficacy of recombinant FSH vs recombinant FSH with Ganirelix during superovulation/IUI therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:648-51.
 43. Gómez-Palomares JL, Julia B, Acevedo-Martin B, Martínez-Burgos M, Hernández ER, Ricciarelli E. Timing ovulation for intrauterine insemination with a GnRH antagonist. *Hum Reprod* 2005;20:368-72.
 44. Rotterdam ESHRE/ASMR-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
 45. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004507.
 46. Matorras R, Gorostiaga A, Diez J, Corcostegui B, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez-Escudero FJ. Intrauterine insemination with frozen sperm increases pregnancy rates in donor insemination cycles under gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 1996;65:620-5.
 47. Goldberg J M, Mascha E, Falcone T, Attaran M. Comparison of intrauterine and intracervical insemination with frozen donor sperm: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1999;72:792-5.
 48. O'Brien P, Vandekerckhove P. Intra-uterine versus cervical insemination of donor sperm for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD000317.
 49. Silverberg KM, Johnson JV, Olive DL, Burns WN, Schenken RS. A prospective, randomized trial comparing two different intrauterine insemination regi-

- mens in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1992;57:357-61.
50. Ransom MX, Blotner MB, Boher M, Corsan G, Kemmann E. Does increasing frequency of intrauterine insemination improve pregnancy rates significantly during superovulation cycles?. *Fertil Steril* 1994; 61: 303-7.
 51. Ragni G, Maggioni P, Guermandi E, Testa A, Baroni E, Colombo M, Crosignani PG. Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril* 1999;72:619-22.
 52. Calderon I, Rothschild E, Giladi Y, Dirnfeld M, Ishai H, Abramovici H. Single versus doble intrauterine insemination (IUI) in cycles of controlled ovarian hiperstimulation + IUI for male factor infertility. *Fertil Steril*. 2000; 74(3):S123.
 53. Guzick DS. For now, one well-timed intrauterine insemination is the way to go. *Fertil Steril* 2004;82:30-1.
 54. Cantineau AE, Heineman MJ, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD003854.
 55. Osuna C, Matorras R, Pijoan JL, 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.
 56. Fuh KW, Wang X, Tai A, Wong I, Norman I. Intrauterine insemination: effect of the temporal relationship between the luteinizing hormone surge, human chorionic gonadotrophin administration and insemination on pregnancy rates. *Hum Reprod* 1997;12:2162-6.
 57. Requena A, Martínez-Salazar J, Párraga M, Isaza V, Landazabal A, Villasante A, Garcia-Velasco JA, Simon C, Pellicer A, Remohí J. Inseminación artificial. In: Remohí J, Pellicer A, Simón C, Navarro J, eds. *Reproducción Humana*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2002:263-72.
 58. Cabero A, Gris JM, Matorras R, Navarro J, Pérez Milán F, Romeu A, Ruiz Balda JA. Inducción/estimulación de la ovulación. *Documentos de Consenso SEGO 2002*. Meditex, Madrid 2003;173-245.
 59. 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.
 60. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. 6ª ed. Ed. Lippincott William & Wilkins, 1999:226.
 61. Daya S, Gunby J. Luteal phase support in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004830.