



INSEMINACIÓN ARTIFICIAL

	Pág.
ASPECTOS GENERALES	483
ASPECTOS HISTÓRICOS	483
TIPOS DE INSEMINACIÓN	483
Intravaginal	483
Intracervical	483
Intrauterina	484
Otras técnicas	484
INSEMINACION INTRAUTERINA HOMÓLOGA	485
Evaluación	485
Indicaciones	485
Procedimiento	487
Número de inseminaciones	489
Inseminación intrauterina y selección del sexo	489
Resultados	490
Factores que afectan la tasa de éxito	491
Complicaciones del tratamiento	491
INSEMINACIÓN INTRAUTERINA HETERÓLOGA	491
RESUMEN	492
REFERENCIAS	492





ASPECTOS GENERALES

La denominación inseminación artificial (IA) agrupa una serie de técnicas que tienen como objetivo depositar el semen en el tracto genital femenino. El semen puede ser usado tal cual es eyaculado en la inseminación intravaginal e intracervical, pero para la inseminación intrauterina requiere de una preparación especial en un laboratorio.

Es una alternativa que se debe hacer antes de recurrir a técnicas complejas como la fertilización in vitro (FIV), por ser sencilla, relativamente económica y materialmente sin complicaciones. Si se asocia con las técnicas de inducción de la ovulación con gonadotropinas (ver cap. 17) tiene buenos resultados, sobre todo si se repite por 3 a 4 ciclos.

ASPECTOS HISTÓRICOS

Los primeros intentos de inseminación en humanos se realizaron a finales del siglo XVIII y se le atribuyen a John Hunter, un cirujano escocés pionero en anatomía patológica (1728-1793), quien al ser consultado por un mercader inglés que sufría de hipospadia, le sugirió recoger una muestra de su semen e inyectarlo en la vagina de su esposa, con lo que logró el embarazo y el nacimiento de un niño sano (Hammond and Talbert, 1997; Shields, 1950). En 1886, James Marion Sims (1813-1883), considerado el fundador de la ginecología moderna, realizó 55 inseminaciones a 6 mujeres, todas con anomalías cervicales, una de las cuales se logró embarazar (Morice et al., 1995; Sims, 1866).

El primer caso confirmado de inseminación con donante fue llevado a cabo en 1884, por William Pancoast, en el Jefferson Medical College de Filadelfia, EE.UU. La inseminación fue practicada frente a una audiencia de estudiantes de medicina y se usó la muestra de semen del estudiante mejor parecido de la clase. Nueve meses después nació un niño (Hard, 1909; Hammond and Talbert, 1997). La primera IA exitosa con semen congelado fue realizada por Bunge y Sherman, en 1953, pero no fue sino hasta mediados de los años 70, cuando se generalizó la práctica de esta técnica (Bunge and Sherman, 1953).

En la actualidad, en la mayoría de los países, con el objeto de minimizar la posibilidad de transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (HIV) a las receptoras, es obligatorio usar sólo muestras de semen congelado en los programas de inseminación con donante. Además, la criopreservación de semen ha resultado de gran utilidad para guardar muestras esper-

máticas de pacientes que van a ser sometidos a tratamientos de quimio o radioterapia (Chen and Wallach, 1994).

TIPOS DE INSEMINACIÓN

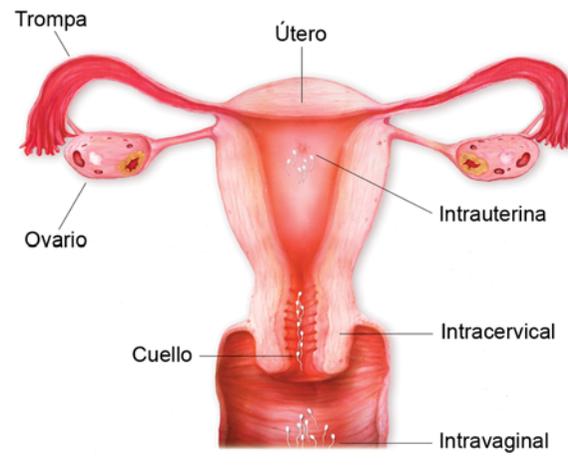


Figura 19-1.
Tipos de inseminación.

Intravaginal

Es la menos practicada, sin embargo puede resultar útil para aquellas parejas en las que la mujer ovula regularmente y el hombre no puede eyacular dentro de la vagina, pero lo puede hacer por otros medios como la masturbación o mediante el uso de un vibrador. Se necesita que tanto el conteo como la calidad espermática de la muestra sean adecuados.

Esta técnica se puede realizar en casa, para lo cual el marido es instruido sobre cómo colocar una cánula profunda en la vagina en la fecha esperada de ovulación, que se monitorea mediante técnicas tales como la curva de temperatura basal, determinación del moco ovulatorio, determinación en orina del pico de LH, etc. (ver cap. 10). Las tasas de éxito son de 5% a 10% por ciclo de tratamiento (O'Brien and Vandekerckhove, 2000; Guzick et al., 1999).

Intracervical

Para realizar este procedimiento, se debe descartar la hostilidad del moco cervical a la muestra espermática sin tratar o previamente capacitada, la cual será depositada en el canal cervical. Por lo general, este procedimiento se practica cuando la pareja no puede

costear una inseminación artificial intrauterina (IAI) con lavado de semen o cuando el centro médico en ciudades aisladas no cuenta con un laboratorio para preparar el semen.

Esta técnica tiene menos efectividad que la inseminación intrauterina (Carroll and Palmer, 2001). Incluso se ha sugerido que cuando se usa semen congelado de donante no sería necesaria la inseminación intrauterina ya que se trata de un semen de buena calidad; sin embargo, según un metaanálisis de 7 series la IAI es 2,4 veces más efectiva que la intracervical.

Intrauterina

Este método es el más usado y consiste en la inyección de una muestra de semen, previamente preparada en el laboratorio, dentro de la cavidad uterina a través del canal cervical, utilizando un catéter fino. Al colocar un número elevado de espermatozoides capacitados cerca del lugar donde ocurre la fertilización, aumenta el número de espermatozoides en la trompa y las probabilidades de lograr un embarazo. El procedimiento es simple y no requiere la aspiración de óvulos o la transferencia de embriones, por lo que es mucho menos costoso e invasivo que otras TRA. Tiene la desventaja de que requiere de un laboratorio especializado que prepare las muestras de semen.

Se puede realizar con semen de la pareja o de un donante y esto dependerá de las necesidades individuales y de la experiencia del equipo médico. Se debe informar de las posibilidades de éxito de acuerdo a cada caso en particular, así como también de las posibles complicaciones del tratamiento, sobre todo el embarazo múltiple cuando se usa conjuntamente con inductores de la ovulación. Toda esta información debe estar por escrito y contar con la firma de la pareja en señal de consentimiento que autoriza a los especialistas a realizar el procedimiento.

Los resultados de la IAI varían mucho dependiendo de la indicación, la edad materna, y de si se usa o no la inducción de la ovulación. En general, se puede estimar una incidencia de 4% por ciclo y 7% por paciente cuando se hace conjuntamente con citrato de clomifeno para inducción de la ovulación, y 9% por ciclo y 23% por paciente cuando se usa la inducción con gonadotropinas (Mahani and Afnan, 2004).

Una variante de la inseminación intrauterina es la perfusión espermática de la trompa de Falopio. En la IAI tradicional se preparan los espermatozoides en menos de 1 ml de medio. En esta técnica el volumen de la suspensión espermática es de 4 ml. El procedi-

miento es similar a la IAI, pero con ésta se logra que los espermatozoides pasen a través de las trompas de Falopio y lleguen al fondo de saco de Douglas. Para prevenir el reflujo de fluido hacia la vagina, se pueden usar pinzas de Allis con el fin de comprimir el cuello uterino o, en vez de realizarlo con la cánula de inseminación, insertar en la cavidad uterina un catéter de Foley pediátrico o el catéter de balón para sonohisterografía e inflarlo para que comprima el orificio cervical interno e impida el reflujo hacia la vagina (Kahn et al., 1993; Li, 1993).

A pesar de que los estudios iniciales señalaron una alta tasa de éxitos, los metaanálisis no la corroboran e investigaciones realizadas al azar y prospectivas recientes han comprobado que la posibilidad de embarazo, en pacientes con infertilidad de causa desconocida, es menor que cuando se realiza la IAI convencional (Biacchiardi et al., 2004; Trout and Kemmann, 1999).

Otras técnicas

Intraperitoneal. En este procedimiento, la muestra espermática previamente tratada es introducida dentro de la cavidad pélvica en el fondo de saco de Douglas, a través del fondo de la vagina, con la ayuda de una aguja de aspiración folicular. Se recomienda en aquellas pacientes que presentan el cuello uterino con estenosis importante que impide la IAI. A pesar de que las tasas de éxito han sido semejantes a las obtenidas en pacientes a las que se les practica IAI, no se utiliza rutinariamente por ser un procedimiento más invasivo y costoso (Sills and Palermo, 2002; Tiemessen et al., 1997).

Intrafolicular. Consiste en la inyección de espermatozoides móviles previamente preparados y diluidos en un pequeño volumen de medio, directamente en folículos preovulatorios durante la estimulación ovárica. Se especula que el oocito puede ser fertilizado dentro del folículo antes de la ovulación y por eso se logran embarazos con esta técnica, aunque también se ha sugerido que la punción del folículo intacto, a punto de ovular, ocasiona una fisura en la superficie que favorece su ruptura.

Los beneficios hipotéticos de la técnica son la preservación del ambiente intraovárico y la presencia de factores del líquido folicular que podrían aumentar la capacidad de fertilización del espermatozoide (Lucena et al., 1991; Zbella et al., 1992). A pesar de que los resultados han sido controversiales, algunos estudios no controlados recomiendan su aplicación, antes de intentar otras técnicas de reproducción asistida (TRA) más complejas, en aquellas parejas en las que los folículos no se rompen a pesar de una buena induc-



ción de la ovulación con administración de HCG; también se ha realizado en casos de factor masculino y en los que no ocurre el embarazo en IAI previas (Kovac's y col., 2000). Sin embargo, existen pocas referencias bibliográficas recientes referidas a esta técnica (PubMed).

Tubárica directa. Con el objetivo de aumentar el número de espermatozoides móviles en la trompa de Falopio ipsilateral al ovario con mayor número de folículos, se realiza la punción directa de la trompa guiada por ultrasonido o por tacto. A pesar de que los resultados son semejantes a los señalados en la IAI, el aumento de los riesgos de perforación de un asa intestinal, traumatismo y hemorragia no justifica su uso (Pratt et al., 1991; Oei et al., 1992). Al igual que con la técnica anterior, existen pocas referencias bibliográficas recientes (PubMed).

INSEMINACION INTRAUTERINA HOMÓLOGA

Evaluación

Antes de practicar la IAI, se debe realizar la valoración completa de la pareja infértil, que incluye historia médica, examen físico y exámenes paraclínicos (ver cap. 7). Se debe hacer énfasis en que las trompas de Falopio no presenten alteraciones, porque éstas son la principal causa de falla del método y que la muestra de semen reúna unas condiciones mínimas para poder realizar el procedimiento.

Aunque algunos estudios consideran que se debe hacer una laparoscopia diagnóstica antes de decidir una inseminación (Tanahatoc et al., 2003), los mismos autores, en un estudio prospectivo realizado en forma aleatoria, cuestionaron el valor de esta técnica diagnóstica rutinaria en casos que se van a someter a IAI (Tanahatoc et al., 2005).

Indicaciones

En general, la IAI con ciclos naturales tiene menos éxito que cuando se hace con inducción de la ovulación. Los mejores resultados se obtienen cuando se usan sólo gonadotropinas, aunque el costo es mayor. Con el uso de citrato de clomifeno y gonadotropinas menopáusicas se logra una menor incidencia de embarazos que con el de gonadotropina sola, pero mayor que cuando se usa el citrato de clomifeno únicamente (Mahani and Afnan, 2004).

Las principales indicaciones para la IAI homóloga se resumen en la tabla 19-1.

Las alteraciones espermáticas son una de las indicaciones más comunes pero también más controvertidas, debido a la inconsistencia en los resultados y a la diferencia de criterio al momento de diagnosticar la infertilidad por factor masculino. Sin embargo, varios estudios señalan que la IAI ofrece a estas parejas mayor beneficio que las relaciones dirigidas, tanto en ciclos naturales como en ciclos estimulados con inductores de la ovulación (Cohlen et al., 1998).

La criopreservación de semen ha permitido que la IAI sea una verdadera alternativa para pacientes que van a ser sometidos a tratamientos con radio y quimioterapia, que pueden producir infertilidad.

La IAI se usa en pacientes con alteraciones ovulatorias que no logran el embarazo luego de una adecuada respuesta folicular con los inductores de ovulación y de 4 a 6 ciclos de relaciones dirigidas. Se ha señalado que las tasas de embarazo son superiores cuando se comparan las pacientes a las que se les realiza estimulación ovárica e IAI con las que utilizan inductores de la ovulación solamente (Serhal et al., 1988; Corson et al., 1989).

La integridad funcional y mecánica del cuello uterino es de gran importancia para la adecuada migración de los espermatozoides hacia la trompa de Falopio, que es el sitio donde ocurre la fertilización (Katz et al., 1989). Cualquier anomalía estructural, producto de intervenciones quirúrgicas, infecciones, etc., puede producir alteraciones de las glándulas y del moco cervical que dificultan el paso de espermatozoides hacia el tracto genital femenino (ver cap. 8). En estas pacientes la IAI representa la mejor opción terapéutica porque se colocan los espermatozoides, previamente preparados, directamente en la cavidad uterina.

Se ha señalado un aumento en la tasa de embarazo en mujeres con endometriosis mínima o moderada cuando se les practica superovulación (SO) e IAI, cuando se comparan con las pacientes a las que se les realiza solamente tratamiento con inductores de la ovulación (ver cap. 18). Algunos consideran que la SO es el componente más efectivo del tratamiento combinado y que la IAI tiene sólo un efecto limitado (Tummon et al., 1997; Dickey et al., 1991; Olive and Pritts, 2002).

Los anticuerpos antiespermáticos se pueden localizar en diferentes sitios del espermatozoide y del tracto genital femenino. Los que se localizan en la cola del espermatozoide se relacionan con alteraciones de la motilidad y de la penetración en el moco cervical, mientras que los que se unen a la cabeza alteran el poten-



cial de fertilización del óvulo y el desarrollo del embrión. Por tanto, la IAI está indicada solamente cuando los anticuerpos se localizan en la cola del espermatozoide y se detectan en el cuello uterino.

La técnica de preparación espermática en los casos de IAI, con frecuencia elimina los anticuerpos de la muestra de semen, con lo que se han señalado tasas de éxito de 5% por ciclo y entre 15% y 25% por paciente. Resulta más beneficiosa que el tratamiento inmunosupresor con corticoides, siempre y cuando la cantidad de anticuerpos no sea muy elevada. En casos severos, se debe realizar la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) (Check and Bollendorf, 1992; Francavilla et al., 1992; Naz, 2004). Se ha señalado que la presencia de anticuerpos antiespermáticos en el líquido folicular y sobre la superficie del oocito puede generar una reacción inmunológica de sensibilización durante la IAI, como consecuencia del depósito de espermatozoides en la cavidad uterina (Overstreet et al., 1998; Crosigniani et al., 1993).

La SO con IAI es una de las opciones terapéuticas en las parejas con infertilidad de causa desconocida, debido que a estos pacientes presentan alteraciones que no se detectan con los exámenes convencionales para el estudio de la pareja infértil (ver cap. 7). Las tasas de embarazo varían dependiendo de la edad de la pareja y se han señalado mejores resultados cuando se comparan con pacientes a las que se le realizan SO y relaciones dirigidas (Brzechffa et al., 1998; ESHRE, 1996).

En las pacientes que van a ser sometidas a TRA y se les suspende el ciclo por presentar baja respuesta, definida ésta como la presencia de menos de tres folículos mayores de 18 mm antes de realizar la aspiración folicular (ver cap. 17), se puede practicar una IAI, siempre que tenga por lo menos una trompa de Falopio en perfecto estado. En estos casos se han señalado tasas de éxito entre 12% y 14% (Matorras et al., 2003).

Tabla 19-1.
Principales indicaciones para la inseminación homóloga.

Factor masculino	Factor femenino
<ul style="list-style-type: none"> • Fallas en la eyaculación <ul style="list-style-type: none"> Anatómica Neurológica Eyaculación retrógrada Psicológica • Subfertilidad masculina <ul style="list-style-type: none"> Hipospermia Oligospermia Astenozoospermia Teratozoospermia Oligo/Asteno/Teratozoospermia • Inmunológicas <ul style="list-style-type: none"> Anticuerpos antiespermáticos • Otras <ul style="list-style-type: none"> Tratamientos por cáncer testicular • Infertilidad de causa desconocida 	<ul style="list-style-type: none"> • Cervical <ul style="list-style-type: none"> Hostilidad del moco cervical Moco cervical pobre • Endometriosis • Alteración ovulatoria • Inmunológicas <ul style="list-style-type: none"> Anticuerpos antiespermáticos • Infertilidad de causa desconocida • Otras <ul style="list-style-type: none"> Alergia al espermatozoide Respuesta pobre a la superovulación en un programa de FIV Riesgo de contagio del HIV en el esposo

(Nachtigall, 1987).



Procedimiento

La IAI es la técnica de reproducción asistida (TRA) más sencilla y comprende los siguientes pasos:

Estimulación ovárica. La IAI se puede realizar en un ciclo natural o en uno estimulado con inductores de la ovulación. Si bien la SO aumenta el riesgo de embarazos múltiples y las posibilidades de síndrome de hiperestimulación ovárica, también incrementa la tasa de éxitos (Hughes, 1997). El citrato de clomifeno es el medicamento más conocido y menos costoso; sin embargo, en pacientes que van a ser sometidas a IAI, la tasa de éxitos es menor que cuando se usan las gonadotropinas (Karlström et al., 1993; Costello, 2004).

Se ha sugerido que en casos de factor cervical de infertilidad, se puede hacer la IAI sin inductores de la ovulación, con la ventaja adicional de que evita la incidencia de embarazos múltiples y el síndrome de hiperestimulación ovárica (Steures et al., 2004).

El uso de agonistas de la GnRH es controversial por el costo y en relación con las tasas de éxito; algunos estudios señalan que no existen diferencias significativas en las tasas de embarazo por ciclo entre pacientes tratadas sólo con gonadotropinas o en combinación con los agonistas de la GnRH, pero otros señalan tasas de embarazo significativamente mayores en pacientes con endometriosis III y IV, a las que se les realizan IAI, en ciclos con agonistas de la GnRH y gonadotropinas (Sengoku et al., 1994; Karlström et al., 2000).

Monitoreo de la ovulación. En los capítulos 14 y 17 se analiza el uso del ultrasonido pélvico y las mediciones hormonales séricas para el monitoreo del crecimiento folicular, en pacientes que reciben inductores de la ovulación. Lo ideal es hacer la inseminación entre 18 y 53 horas después del pico de LH (Khattab et al., 2005). Si se van a practicar dos inseminaciones, la primera se debe hacer al día siguiente de la administración de HCG y repetirse a las 24 horas.

Si se va a realizar una sola inseminación, es preferible hacerla a las 36 horas de la inyección. En un estudio sobre la incidencia de embarazos según el momento de la inseminación, se consiguió que en el grupo de 24 horas la incidencia fue de 7%, comparada con la de 15,9% cuando se hizo a las 36 horas (Robb et al., 2004).

Momento de la inseminación. El momento ideal para la IAI es durante el período ovulatorio, preferiblemente el día antes y el día esperado de ovulación, la cual se puede determinar por diferentes métodos tales como la medición de la temperatura basal, la detección de

cambios en el moco cervical, la medición de LH en orina o el ultrasonido transvaginal (ver cap. 10). Los dos primeros no se recomiendan por su baja confiabilidad y el último es el más usado porque permite conocer con bastante exactitud el momento ideal para realizar la IAI.

En los ciclos estimulados, se recomienda administrar la gonadotropina coriónica humana (HCG) cuando el folículo dominante llega a 18 mm, con lo que se estimula la ruptura folicular unas 36 horas luego de la inyección (Fuh et al., 1997). Aunque algunos no han señalado diferencias en los casos en que no se usa HCG (Madankumar et al., 2005).

Con el objeto de mejorar la receptividad endometrial y conseguir una mayor tasa de implantación, se ha generalizado, al igual que en los procedimientos en TRA, el refuerzo de la fase lútea con progesterona natural. El medicamento más usado en la actualidad es la progesterona micronizada en dosis de 200 a 400 mg/día, que pueden administrarse preferiblemente por vía vaginal, aunque se puede hacer por VO (Soliman et al., 1994).

Preparación del semen. Generalmente se recoge la muestra mediante masturbación, o durante el coito protegido con preservativos especiales, y se coloca en un recipiente estéril. Lo ideal es que la muestra se recolecte en un lugar especialmente preparado para eso dentro del laboratorio, pero esto no siempre es posible. Si se va a hacer en la casa, no debe pasar más de 2 horas entre el tiempo de recolección de la muestra y la preparación en el laboratorio.

El recipiente de almacenamiento debe ser estéril y el período de abstinencia no debe ser mayor de 3 días. En un trabajo donde se estudió el efecto de la abstinencia previa a la IAI, la incidencia de embarazo en los casos con 3 días de abstinencia fue de 14%, comparado con 3% con 10 días o más de abstinencia (Jurema, 2005).

Los métodos más usados para capacitación espermática son: «swim-up», «self-migration», «swim-down», migración-sedimentación, métodos de filtrado como el de fibra de vidrio, y los métodos de centrifugación por gradientes como Nycodenz®, IxaPrep®, SilSelect®, PureSperm® o ISolate®.

La técnica de separación espermática ideal debe cumplir con los siguientes requerimientos (Henkel and Schill, 2003) (fig. 19-2):

- Ser rápida, fácil y económica.

- Aislar tantos espermatozoides normales como sea posible.
- No causar daños espermáticos o alteraciones en la fisiología de los espermatozoides.
- Eliminar espermatozoides muertos y otras células, incluyendo leucocitos y bacterias.
- Eliminar sustancias tóxicas y bioactivas.
- Permitir procesar volúmenes grandes de eyaculado.

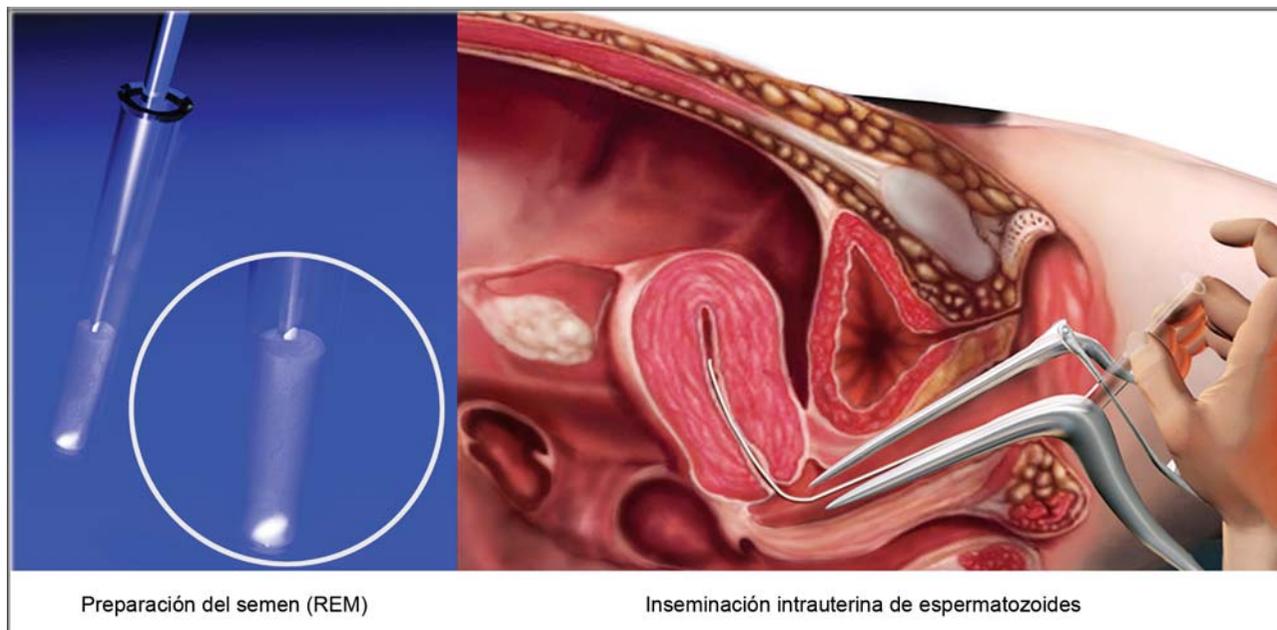


Figura 19-2. Preparación del semen para inseminación artificial intrauterina.

Los parámetros seminales que más influyen en el éxito de la inseminación son la motilidad y la concentración de los espermatozoides. Aunque se han logrado embarazos con concentraciones espermáticas de hasta 1 millón de espermatozoides por ml, se considera que para que la IAI tenga una tasa adecuada de éxitos se necesita que la concentración sea de más de 5 millones de espermatozoides por ml y una motilidad mayor de 30% (Dickey et al.,1999).

Técnica. Mediante una jeringa para tuberculina adherida a un catéter especial para IAI, se deposita la preparación espermática en la cavidad uterina. El procedimiento se realiza con la paciente en posición ginecológica con ligera inclinación de Trendelenburg; se deben mantener las técnicas de antisepsia y evitar traumatismos del cuello y el endometrio. Existen varias marcas de catéteres y no se han señalado diferencias en la tasa de implantación o embarazo, según el tipo utilizado.

En relación con la profundidad de inserción, lo ideal es colocar el semen a una distancia de 2 cm del fondo

uterino, para esto se debe evaluar previamente el tamaño de la cavidad con ultrasonido transvaginal (Zhu et al., 2003) (fig. 19-3). El reposo después de la inseminación intrauterina no está asociado con una mejoría significativa de las tasas de embarazo; sin embargo, frecuentemente la paciente permanece durante 10 minutos en reposo, lo que le brinda una sensación de seguridad (Saleh et al., 2000).

Después de la inseminación, la paciente se puede ir a su casa y realizar su vida normal, inclusive si quiere tener relaciones sexuales. Si a los 34 días de la última regla no le ha venido la menstruación, se debe hacer una prueba de embarazo y de resultar positiva, acudir a la consulta.



Web Assisted Book

En la página Web www.fertilab.net se puede apreciar una inseminación artificial intrauterina.

El Uniform Resource Locator (URL) es el siguiente:

<http://www.fertilab.net/wab>

WAB 19-1



Figura 19-3.

Posición de la cánula de inseminación en la cavidad uterina.

Número de inseminaciones

En relación con el número de IAI que se deben realizar por ciclo los estudios son controversiales; los que están a favor de hacer dos IAI, a las 12 y 34 horas después de la administración de HCG, señalan tasas de embarazo que incluso duplican las obtenidas mediante una sola inseminación (Ragni et al., 1999). Sin embargo, en estudios recientes no se ha encontrado diferencia entre realizar una o dos IAI por ciclo (Cantineau et al., 2003, Osuna et al., 2004). Se ha señalado que las muestras de semen preparadas en días consecutivos tienen una reducción del volumen, concentración y número total de espermatozoides en el segundo día, pero se produce una mejoría de la morfología, movilidad y un mayor porcentaje de reacción acrosómica espermática (Makkar et al., 2001).

En relación con el número de ciclos, la mayoría de los embarazos ocurren dentro de los primeros 4 ciclos de tratamiento, por lo que se recomienda intentar un máximo de 3 a 4 ciclos de IAI con inducción ovulatoria antes de sugerir otras TRA. Las probabilidades de éxito por mes disminuyen después de tres intentos y más aún después de cuatro a seis intentos no exitosos (Aboulghar et al., 2001).

Inseminación intrauterina y selección del sexo

Las parejas suelen buscar tratamientos para selección de sexo por razones médicas o, sencillamente, para lograr el balance de sexos en la descendencia, lo cual ha generado discusiones alrededor del aspecto legal, social y ético. En muchos países la práctica es considerada ilegal. Si bien existen diversos métodos, ninguno de ellos puede ofrecer el éxito en el 100% de los casos.

Las muestras espermáticas que se utilizarán en inseminaciones intrauterinas se pueden separar por diversos métodos buscando beneficiar la presencia de uno u otro sexo. Quizás el método más simple consiste en programar la inseminación en diferentes momentos; si se quiere buscar varón, cerca del momento de la ovulación, y si se desea hembra, antes de la ovulación. Estas técnicas son muy controversiales y poco efectivas, pero a pesar de ello, son muchas las parejas que acuden a la consulta para solicitar una técnica sencilla de favorecer el sexo.



Web Assisted Book

En la página Web www.fertilab.net se ofrece una discusión sobre el tema de la selección del sexo.

El Uniform Resource Locator (URL) es el siguiente:

http://www.fertilab.net/de_mujer/ss_hist.html

También se ha desarrollado un programa que permite ayudar a las parejas en las técnicas de escogencia del sexo, aunque en FERTILAB no se comparte el valor científico de la misma, como se discute en la página que se indica a continuación (URL):

http://www.fertilab.net/de_mujer/ss_resu.html.

En la página Web www.fertilab.net se puede ver un programa para selección del sexo en relación con la fecha de ovulación.

El Uniform Resource Locator (URL) es el siguiente:

<http://www.fertilab.net/calculadora.aspx> WAB 19-2

Se ha propuesto un método modificado de gradiente «swim-up», con lo que se señalan tasas de éxito para concebir hembra del 86,7% y para concebir varón del 89,2%. El método de Ericson® se basa en la centrifugación de la muestra que se inseminará en gradiente de albúmina y no se ha demostrado su efectividad real. La técnica más usada en la actualidad para la separación de espermatozoides en la selección de sexo, es la patentada con el nombre comercial de MicroSort® (<http://www.microsort.net>) y consiste en

una citometría de flujo activada con fluorescencia. Se ha señalado que con esta técnica se logra el sexo femenino en el 90% de los casos y el masculino en el 75%; sin embargo, los costos del procedimiento son muy altos (Schulman and Karabinus, 2005; Fugger et al., 1998; Martinez et al., 1994).

No existe evidencia científica en relación con el daño que pueden causar los diversos métodos en las funciones espermáticas y en el futuro embrión. Por otro lado, la recuperación relativamente pequeña de espermatozoides después de realizar las separaciones, disminuye la eficiencia del procedimiento de inseminación intrauterina.

Resultados

La IAI continúa siendo uno de los métodos más usados para el tratamiento de la pareja infértil. Cada mes se publica una gran cantidad de estudios que analizan la eficacia del tratamiento ante diversas indicaciones y con diversos protocolos de estimulación ovárica.

La mayoría de estos estudios presentan diseños de análisis retrospectivos basados en un número pequeño de casos; por otra parte, los estudios prospectivos al azar publicados hasta el presente muestran resultados muchas veces contradictorios o carecen de valor estadístico para detectar diferencias significativas. La evaluación de los resultados es, por tanto, difícil, tomando en cuenta la heterogeneidad en las poblaciones de pacientes, incluso dentro de un mismo estudio, y los diferentes protocolos de estimulación ovárica empleados por las clínicas de fertilidad con base en la respuesta de cada paciente. Sin embargo, se ha evidenciado la eficiencia y utilidad de la IAI, gracias a los avances en la preparación espermática, las drogas para inducir la ovulación y la técnica de inseminación.

Según diferentes protocolos de estimulación ovárica. La inducción de la ovulación representa, sin duda alguna, una variable que afecta los índices de embarazo, al compararlo con ciclos naturales. Los estudios publicados demuestran que la inducción ovulatoria combinada con IAI tiene mejores tasas de éxito que la superovulación (SO) sola, la inseminación sola o la SO con inseminación intracervical o relaciones dirigidas (RD) en parejas infértiles.

En la tabla 19-2 se muestran las tasas de embarazo por ciclo de tratamiento en pacientes sometidas a IAI utilizando diferentes protocolos de inducción de la ovulación con citrato de clomifeno (CC), gonadotropina menopáusica humana (HMG) y FSH.

Tabla 19-2.
Resultados de la IAI según el protocolo de estimulación ovárica.

Protocolo utilizado	Tasa de embarazo (%)
Ciclo natural	Entre 0 y 13
Citrato de clomifeno	Entre 4 y 14,3
Citrato de clomifeno y HMG	Entre 5,9 y 23,5
HMG	Entre 7,1 y 20,1
FSH	Entre 8,7 y 18,2

(Modificado de Goverde et al., 2000; Cohlen et al., 1998 y Aboulghar y et al., 2001).

Según causas de infertilidad. La tasa de éxito por ciclo de acuerdo al factor causal de la infertilidad también es muy variable; sin embargo, las pacientes con alteraciones cervicales son las que resultan más beneficiadas con este tratamiento. En la tabla 19-3 se muestran las tasas de embarazo por ciclo de acuerdo a los principales factores de infertilidad.

Tabla 19-3.
Resultados de la IAI según la causa de la infertilidad.

Factor	Tasa de embarazo (%)
Cervical	Entre 19 y 26,3
Masculino	Entre 6 y 17,8
Inmunológico	Entre 0 y 40
Causa desconocida	Entre 8,6 y 32

(Modificado de Martínez et al., 1994 y Remohi y col., 1997).

La infertilidad por factor masculino suele ser la indicación más frecuente de IAI. En este grupo, se consiguen los resultados más dispares y se acentúa el efecto de la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, variaciones en los métodos de preparación, calidad del semen y número de espermatozoides móviles inseminados. En lo que concuerdan la mayoría de los estudios es en la necesidad de la inducción de la ovulación cuando se realiza una IAI por factor masculino (Nuojuua-Huttunen et al., 1999).

Se han encontrado tasas de embarazo muy discordantes después de la IAI en pacientes con infertilidad inmunológica masculina. Cuando existen



anticuerpos antiespermáticos en el moco cervical, se han señalado tasas de embarazo de hasta 40% por ciclo; sin embargo, cuando existen anticuerpos que cubren todo el espermatozoide, se han dado tasas de embarazo del 0%. LA IAI ha demostrado ser más eficiente que el tratamiento con esteroides seguido de relaciones dirigidas, por lo que se recomienda como primera opción para aquellos casos de infertilidad por factor inmunológico masculino (Ombelet et al., 1997).

En un estudio multicéntrico, en el que comparan IAI con SO con FIV, en pacientes con infertilidad de causa desconocida, se señala que la IAI con SO debe ser la primera opción terapéutica y realizarse durante 6 ciclos antes de proceder a una FIV. Otros autores consideran limitar a 3 el número de ciclos de IAI con SO en este tipo de pacientes, porque en ciclos posteriores disminuye la tasa de embarazo por ciclo (Crosignani et al., 1991; Aboulghar et al., 2001).

Factores que afectan la tasa de éxito

Como toda TRA, el éxito de la IAI depende de las características de cada pareja y de la calidad y experiencia del centro en el que se realice el procedimiento. Entre los factores que afectan la tasa de éxitos de la IAI se encuentran los siguientes:

Causa de infertilidad. En pacientes con factor tubárico o endometriosis, incluso moderada, las tasas de embarazo con IAI son menores al compararlas con el resto de los grupos infértiles, por lo que no se debe recomendar como primera opción de tratamiento.

La SO con IAI ha demostrado ser una técnica muy eficiente principalmente para el factor cervical y las alteraciones ovulatorias. En los casos de infertilidad de causa desconocida e infertilidad por factor masculino, las tasas de embarazo suelen ser menores y caen drásticamente después de 3 a 4 ciclos de tratamiento.

Edad. La disminución de la capacidad reproductiva, tanto del hombre como de la mujer, a medida que avanza su edad, ha sido analizada en el capítulo 6. En mujeres mayores de 35 años, el diagnóstico y tratamiento se debe realizar sin demora porque se sabe que a partir de esa edad disminuye la capacidad reproductiva. La edad del compañero también ha sido relacionada con el éxito del tratamiento de IAI, posiblemente porque a mayor edad, aumenta la posibilidad de alteraciones espermáticas (Brzechffa and Buyalos, 1997).

Duración de la infertilidad. Se ha señalado que después de 2 a 4 años de infertilidad, comienza a disminuir las probabilidades de un nacimiento vivo, por lo

que en este grupo de parejas se deben también realizar los tratamientos en forma precoz (Tomlinson et al., 1996).

Número de folículos. En aquellos ciclos en los que las pacientes presentan un único folículo preovulatorio, las tasas de embarazo son significativamente menores cuando se comparan con las pacientes en las que se logran más de dos folículos (Ozcakir et al., 2002).

Número de ciclos de tratamiento. La mayoría de los embarazos ocurren dentro de los primeros 4 ciclos, y la tasa de embarazo más alta se obtiene en el primer ciclo de tratamiento (Khalil et al., 2001).

Complicaciones del tratamiento

La hiperestimulación ovárica es quizás la complicación más severa que podría generar el tratamiento de IAI, especialmente en mujeres jóvenes o aquellas con ovarios poliquísticos; sin embargo, el procedimiento constituye, aun con sus riesgos, un método altamente eficiente para lograr un embarazo en casos de infertilidad (ver cap. 17). Los embarazos múltiples también son considerados como una complicación del tratamiento con SO (Dickey et al., 1991) y se debe evitar la IAI en casos con una respuesta ovulatoria de más de tres folículos.

Debido a que el procedimiento implica la introducción de una cánula a través del cuello del útero, es posible que ocurra el transporte de gérmenes patógenos a la cavidad uterina y trompas con la posibilidad de ocasionar una salpingitis. Por eso, es recomendable tener un estudio serológico de infección por *Chlamydia*. En algunos centros se indica habitualmente la azitromicina a toda pareja que ingresa para estudio y tratamiento, debido a la alta tasa de infecciones por *Chlamydia* en la población que consulta por infertilidad. Este punto se analiza extensamente en los capítulos 7 y 8.

INSEMINACIÓN INTRAUTERINA HETERÓLOGA

Con la incorporación de la ICSI, la inseminación con semen de donante (IAD) ha quedado reducida para parejas que presenten ausencia de espermatogénesis, enfermedades hereditarias o de transmisión sexual que se puedan contagiar a la descendencia, mujeres sin pareja y fracasos repetidos de la ICSI. Debido al riesgo potencial de transmisión de enfermedades infectocontagiosas, se debe realizar con semen criopreservado y no con semen fresco, aunque la criopreservación reduce el número de espermatozoides móviles recuperados por lo que disminuye la tasa de embarazos (Aller, 1983).



La decisión de utilizar semen de un donante para lograr un embarazo es difícil por todas las consideraciones éticas, morales y religiosas del procedimiento, pero en algunos casos, es la única alternativa. Los donantes utilizados son cuidadosamente estudiados siguiendo criterios internacionales. Se evalúan los antecedentes familiares de problemas hereditarios, antecedentes personales de enfermedades, exámenes de laboratorio, estudios de infecciones de transmisión sexual, etc. Luego de este cuidadoso estudio es que son aprobados para ingresar en el grupo de donantes.

Una vez que la pareja se decide por el procedimiento, se programa una entrevista donde se analizan las características del marido: color de la piel, del cabello, de los ojos, estatura y grupo sanguíneo, las cuales son comparadas con las del donante y se escoge el que reúna las características más parecidas.

Toda la información es confidencial; de manera que el donante no sabe para quién es la muestra y la pareja no sabe quién es el donante. El día de la entrevista ambos miembros de la pareja deberán firmar una autorización, en la cual aceptan y entienden las características del procedimiento porque de acuerdo al Código Civil de Venezuela los niños producto de IAD tienen los mismos derechos legales que los concebidos por vía natural.

Es importante que la pareja esté convencida de las ventajas del procedimiento porque el paso que van a dar los acompañará por el resto de sus vidas; por eso, si tienen dudas, es preferible que tengan un asesoramiento psicológico.

El médico debe informarles de que la IAD es la única alternativa que queda antes de la adopción. Ésta tiene la desventaja de que van a desconocer el 100% de la genética del niño que van a adoptar, mientras que en la IAD, el 50% de la genética proviene de la madre y el otro 50% va a ser dado por un donante que reúne todos los requisitos de calidad siguiendo los criterios de organizaciones internacionales.

La inseminación heteróloga ofrece beneficios psicológicos sobre la alternativa de la adopción porque tanto la mujer como el hombre pueden participar en el embarazo desde el momento de la concepción, compartir la experiencia del parto y los primeros días de la vida del bebé. Por otro lado, es más factible que el bebé se parezca físicamente al menos a la madre, e incluso al padre, tomando en cuenta el servicio de selección de fenotipos prestados actualmente por los bancos de semen.

RESUMEN

La IAI es un método relativamente efectivo, simple y menos costoso que otras técnicas más invasivas. Está indicada para diferentes causas de infertilidad, aunque resulta difícil determinar su verdadero alcance debido a la heterogeneidad de estudios y a la ausencia de grupos control.

Es indispensable verificar la integridad anatómica y funcional de las trompas y las características espermáticas posteriores a la capacitación. Se pueden lograr mejores tasas de éxito cuando se combina con la inducción de la ovulación. Mediante el análisis de los resultados de infinidad de ciclos, se han establecido aquellos factores que podrían afectar e incluso pronosticar el éxito del tratamiento.

Los riesgos que presenta la técnica son generalmente controlables mediante el correcto y continuo monitoreo de la paciente, durante cada uno de los pasos. Desde su implementación, se ha casi triplicado la eficiencia de la técnica en cuanto a tasas de embarazo. La edad promedio de las pacientes que se someten a la IAI ha aumentado de 36 a 40 años.

Las complicaciones son poco frecuentes e incluyen infección pélvica por la posibilidad del ascenso de gérmenes patógenos presentes en el cuello del útero; el síndrome de hiperestimulación ovárica y el embarazo múltiple cuando se usa conjuntamente con inductores de la ovulación.

Finalmente, hay que resaltar la necesaria preparación psicológica de la pareja que se somete al tratamiento y la correcta información que debe proporcionar el especialista acerca de los exámenes que se deberán realizar, así como cada uno de los pasos de la técnica y sus posibilidades de éxito.

REFERENCIAS

- ABOULGHAR M, MANSOUR R, SEROUR G, ABDRAZEK A, AMIN Y, RHODES C (2001). Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treatment of unexplained infertility should be limited to a maximum of three trials. *Fertil Steril*; 75(1):88-91.
- ALLER J (1983). Experiencia privada de 10 años en inseminación artificial con donante: estudio comparativo entre semen fresco y congelado. *Rev Venez Urol*; 35:17.
- BIACCHIARDI C, REVELLI A, GENNARELLI G, RUSTICHELLI S, MOFFA F, MASSOBRIO M (2004). Fallopian tube sperm perfusion versus intrauterine insemination in unex-



- plained infertility: a randomized, prospective, crossover trial. *Fertil Steril*; 81(2):448-451.
- BRZECHFFA P, DANESHMAND S, BUYALOS R (1998). Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin with intrauterine insemination: the effect of patient age on clinical outcome. *Hum Reprod*; 13(8):2110-2114.
- BRZECHFFA P, BUYALOS R (1997). Female and male partner age and menotrophin requirement influence pregnancy rates with human menopausal gonadotrophin therapy in combination with intrauterine insemination. *Human Reprod*; 12(1):29-33.
- BUNGE R, SHERMAN J (1953). Fertilizing capacity of frozen human spermatozoa. *Nature*; 172(4382):767-769.
- CANTINEAU A, HEINEMAN M, COHLEN B (2003). Single versus double intrauterine insemination in stimulated cycles for subfertile couples: a systematic review based on a Cochrane review. *Hum Reprod*; 18(5):941-946.
- CARROLL N, PALMER J (2001). A comparison of intrauterine versus intracervical insemination in fertile single women. *Fertil Steril*; 75(4):656-660.
- CHECK J, BOLLENDORF A (1992). Effect of antisperm antibodies on postcoital results and effect of intrauterine insemination on pregnancy outcome. *Arch Androl*; 28(1):25-31.
- CHEN S, WALLACH E (1994). Five decades of progress in management of the infertile couple. *Fertil Steril*; 62:665-685.
- COHLEN B, TE VELDE E, VAN KOOIJ R, LOOMAN C, HABBEMA J (1998). Controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination for treating male subfertility: a controlled study. *Hum Reprod*; 13(6):1553-1558.
- CORSON S, BATZER F, GOCIAL B, MAISLIN G (1989). Intrauterine insemination and ovulation stimulation as treatment of infertility. *J Reprod Med*; 34(6):397-406.
- COSTELLO M (2004). Systematic review of the treatment of ovulatory infertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*; 44(2):93-100.
- CROSIGNANI P, WALTERS D, SOLIANI A (1991). The ESHRE multicenter trial on the treatment of unexplained infertility: a preliminary report. European Society of Human Reproduction and Embryology. *Hum Reprod*; 6(7):953-958.
- CROSIGNANI P, COLLINS J, COOKE I, DICZFALUSY, RUBIN B (1993). Unexplained infertility. *Hum Reprod*; 8(6):977-980.
- DICKEY R, OLAR T, TAYLOR S, CUROLE D, RYE P, MATULICH E (1991). Relationship of follicle number, serum estradiol and other factors to birth rate and multiparity in human menopausal gonadotropin-induced intrauterine insemination cycles. *Fertil Steril*; 56(1):89-92.
- DICKEY R, PYRZAK R, LU P, TAYLOR S, RYE P (1999). Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm. *Fertil Steril*; 71(4):684-689.
- ESHRE CAPRI WORKSHOP (1996). Guidelines to the Prevalence, Diagnosis, Treatment and Management of Infertility. *Hum Reprod*; 4:1-33.
- FRANCAVILLA F, ROMANO R, SANTUCCI R, MARRONE V, CORRAO G (1992). Failure of intrauterine insemination in male immunological infertility in cases with all spermatozoa are antibody coated. *Fertil Steril*; 58(3):587-592.
- FUGGER E, BLACK S, KEYVANFAR K, SCHULMAN J (1998). Births of normal daughters after MicroSort sperm separation and intrauterine insemination, in-vitro fertilization, or intracytoplasmic sperm injection. *Human Reprod*; 13(9):2367-2370.
- FUH K, WANG X, TAI A, WONG I, NORMAN R (1997). Intrauterine insemination: effect of the temporal relationship between the luteinizing hormone surge, human chorionic gonadotrophin administration and insemination on pregnancy rates. *Hum Reprod*; 12(10):2162-2166.
- GOVERDE A, McDONNELL J, VERMEIDEN J, SCHATS R, RUTTEN F, SCHOEMAKER J (2000). Intrauterine insemination or in vitro fertilization in idiopathic subfertility; a randomised trial and cost-effectiveness analysis. *Lancet*; 1:355(9197):13-18.
- GUZICK D, CARSON S, COUTIFARIS C, OVERSTREET J, FACTOR-LITVAK P, STEINKAMPF M, HILL J, MASTROIANNI L, BUSTER J, NAKAJIMA S, VOGEL D, CANFIELD R (1999). Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med*; 340(3):177-183.
- HAMMOND M, TALBERT L (1997). Therapeutic insemination. In: SEIBEL, M (ed.). *Infertility: a comprehensive text*. Stamford, CT: Appleton & Lane.
- Hard A (1909). Artificial Impregnation. *Med World*; 27:163-164.
- HENKEL R, SCHILL W (2003). Sperm preparation for ART. *Reprod Biol Endocrinol*; 1(1):108.
- HUGHES E (1997). The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta-analysis. *Hum Reprod*; 12(9):1865-1872.
- JUREMA M, VIEIRA A, BANKOWSKI B, PETRELLA C, ZHAO Y, WALLACH E, ZACUR H (2005). Effect of ejaculatory abstinence period on the pregnancy rate after intrauterine insemination. *Fertil Steril*; 84(3):678-681.
- KAHN J, SUNDE A, KOSKIMIES A, VON DURING V, SORDAL T, CHRISTENSEN F, MOLNE K (1993). Fallopian tube sperm perfusion (FSP) versus intrauterine insemination (IUI) in the treatment of unexplained infertility: a prospective randomized study. *Hum Reprod*; 8(6):890-894.



- KARLSTRÖM P, BERGH T, LUNDKVIST Ö (1993). A prospective randomized trial of artificial insemination versus intercourse in cycles stimulated with human menopausal gonadotropin or clomiphene citrate. *Fertil Steril*; 59(3):554-559.
- KARLSTRÖM P, BERGH T, LUNDKVIST O (2000). Addition of gonadotrophin-releasing hormone agonist and/or two inseminations with husband's sperm do not improve the pregnancy rate in superovulated cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 79(1):37-42.
- KATZ D, DROBNIS E, OVERSTREET J (1989). Factors regulating mammalian sperm migration through the female reproductive tract and oocyte vestments. *Gamete Res*; 22(4):443-469.
- KHALIL M, RASMUSSEN P, ERB K, LAURSEN S, REX S, WESTERGAARD L (2001). Homologous intrauterine insemination. An evaluation of prognostic factors based on a review of 2473 cycles. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 80(1):74-81.
- KHATTAB A, MUSTAFA F, TAYLOR P (2005). The use of urine LH detection kits to time intrauterine insemination with donor sperm. *Hum Reprod*; 20(9):2542-2545.
- KOVAC'S A, CARRIL I, CANELÓN J (2000). Inseminaciones intrafolliculares. *Rev Obstet Ginecol Venez*; 60(1):27-30.
- LI T (1993). A simple, non-invasive method of fallopian tubes sperm perfusion. *Hum Reprod*; 8(11):1848-1850.
- LUCENA E, RUIZ J, MENDOZA J, LUCENA A, LUCENA C, ARANGO A (1991). Direct intrafollicular insemination. A case report. *J Reprod Med*; 36(7): 525-526.
- MADANKUMAR R, TSANG J, LESSER M, KENIGSBERG D, BRENNER S (2005). Clomiphene citrate induced ovulation and intrauterine insemination: effect of timing of human chorionic gonadotropin injection in relation to the spontaneous LH surge on pregnancy rates. *J Assist Reprod Genet*; 22(4):155-159.
- MAHANI I, AFNAN M (2004). The pregnancy rates with intrauterine insemination (IUI) in superovulated cycles employing different protocols (clomiphene citrate (CC), human menopausal gonadotropin (HMG) and HMG+CC) and in natural ovulatory cycle. *J Pak Med Assoc*; 54(10):503-505.
- MAKKAR G, NG E, YEUNG W, HO P (2001). A comparative study of raw and prepared semen samples from two consecutive days. *J Reprod Med*; 46(6):565-572.
- MARTINEZ A, BERNARDUS J, VERMEIDEN J, SCHOEMAKER J (1994). Basic questions on intrauterine insemination: an update. *Obst Gyn Surv*; 48:811-828.
- MATORRAS R, CORCOSTEGUI B, MENDOZA R, RAMON O, APARICIO V, URIARTE M, RODRIGUEZ-ESCUADERO F (2003). Converting an IVF cycle to IUI in low responders with at least 2 follicles. *J Reprod Med*; 48: 789-791.
- MORICE P, JOSSET P, CHAPRON C, DUBUISSON J (1995). History of Infertility. *Hum Reprod Update*; 1 (5):497-504.
- NACHTIGALL R (1987). Indications, techniques, and success rates for AIH. *Sem in Repr End*; 5:5-9.
- NAZ R (2004). Modalities for treatment of antisperm antibody mediated infertility: novel perspectives. *Am J Reprod Immunol*; 51(5):390-397.
- NUOJUA-HUTTUNEN S, TOMAS C, BLOIGU R, TUOMIVAARA L, MARTIKAINEN H (1999). Intrauterine insemination treatment in subfertility: an analysis of factors affecting outcome. *Hum Reprod*; 14(9):698-703.
- O'BRIEN P; VANDEKERCKHOVE P (2000). Intra-uterine versus cervical insemination of donor sperm for subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*; (2):CD000317.
- OEI M, SURREY E, McCALEB B, KERIN J (1992). A prospective randomized study of pregnancy rates after transuterotubal versus intrauterine insemination. *Fertil Steril*; 58(1):167-171.
- OLIVE D, PRITTS E (2002). The treatment of endometriosis: a review of the evidence. *Ann N Y Acad Sci*; 955:360-372.
- OMBELET W, VANDEPUT H, JANSSEN M, COX A, VOSSEN C, POLLET H, STEENO O, BOSMANS E (1997). Treatment of male infertility due to sperm surface antibodies: IUI or IVF? *Hum Reprod*; 12(6):1165-1170.
- OSUNA C, MATORRAS R, PIJOAN J, RODRIGUEZ-ESCUADERO F (2004). One versus two inseminations per cycle in intrauterine insemination with sperm from patients' husbands: a systematic review of the literature. *Fertil Steril*; 82(1):17-24.
- OVERSTREET J, HANSON F, BRAZIL C, OBASAJU M, WILEY L, CHANG R (1998). Antisperm antibodies in women receiving intrauterine insemination. *Endocr Fertil Forum*; 9:2-9.
- OZCAKIR H, GOKER E, TEREK M, ADAKAN S, ULUKUS M, LEVI R, TAVMERGEN E (2002). Relationship of follicle number, serum estradiol level, and other factors to clinical pregnancy rate in gonadotropin-induced intrauterine insemination cycles. *Arch Gynecol Obstet*; 266(1):18-20.
- PRATT D, BIEBER E, BARNES R, SHANGOLD G, VIGNOVIC E, SCHREIBER J (1991). Transvaginal intratubal insemination by tactile sensation: a preliminary report. *Fertil Steril*; 56(6):984-986.
- PUBMED. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=pubmed>.
- RAGNI G, MAGGIONI P, GUERMANDI E, TESTA A, BARONI E, COLOMBO M, CROSIGNANI P (1999). Efficacy of double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles. *Fertil Steril*; 72(4):619-622.
- REMOHI J, CANO F, GALLARDO E, GUTIÉRREZ A, AMOROCHO B, ZUZUARREGUI J, COBO A, DUQUE B, YALIL S, PÉREZ I, SILVESTRE I (1997). Inseminación artificial con semen homólogo. En: *Reproducción humana*. Madrid: Editorial McGraw-Hill.
- ROBB P, ROBINS J, THOMAS M (2004). Timing of hCG administration does not affect pregnancy rates in couples



- undergoing intrauterine insemination using clomiphene citrate. *J Natl Med Assoc*; 96(11):1431-143.
- SALEH A, TAN S, BILIAN M, TULANDI T (2000). A randomized study of the effect of 10 minutes of bed rest after intrauterine insemination. *Fertil Steril*; 74(3):509-511.
- SCHULMAN J, KARABINUS D (2005). Scientific aspects of preconception gender selection. *Reprod Biomed Online*; 10(1):111-115.
- SENGOKU K, TAMATE K, TAKAOKA Y, MORISHITA N, ISHIKAWA M (1994). A randomized prospective study of gonadotrophin with or without gonadotrophin-releasing hormone agonist for treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod*; 9(6):1043-1047.
- SERHAL P, KATZ M, LITTLE V, WORONOWSKI H (1988). Unexplained infertility. The value of pergonal superovulation combined with intrauterine insemination. *Fertil Steril*; 49(4):602-606.
- SHIELDS F (1950). Artificial insemination as related to the female. *Fertil Steril*; 1(3):271-280.
- SILLS S, PALERMO G (2002). Intrauterine pregnancy following low-dose gonadotropin ovulation induction and direct intraperitoneal insemination for severe cervical stenosis. *BMC Pregnancy and Childbirth*; 2(1):9-11.
- SIMS J (1866). *Clinical Notes on Uterine Surgery with Special Reference to the Management of the Sterile Condition*. London: Harolwiche.
- SOLIMAN S, DAYA S, COLLINS J AND HUGHES E (1994). The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril*; 61(6):1068-1076.
- STEURS P, VAN DER STEEG J, VERHOEVE H, VAN DOP P, HOMPES P, BOSSUYT P, VAN DER VEEN F, HABBEMA J, EIJKEMANS M, MOL B (2004). Does ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination for cervical factor subfertility improve pregnancy rates? *Hum Reprod*; 19(10):2263-2266.
- TANAHATOE S, HOMPES P, LAMBALK C (2003). Investigation of the infertile couple: should diagnostic laparoscopy be performed in the infertility work up programme in patients undergoing intrauterine insemination? *Hum Reprod*; 18(1):8-11.
- TANAHATOE S, LAMBALK C, HOMPES P (2005). The role of laparoscopy in intrauterine insemination: a prospective randomized reallocation study. *Hum Reprod*; 20(11):3225-3230.
- TIEMESSEN C, BOTS R, PEETERS M, EVERS J (1997). Direct intraperitoneal insemination compared to intrauterine insemination in superovulated cycles: a randomized cross-over study. *Gynecol Obstet Invest*; 44(3):149-152.
- TOMLINSON M, AMISSAH-ARTHUR J, THOMPSON K, KASRAIE J, BENTICK B (1996). Prognostic indicators for intrauterine insemination (IUI): statistical model for IUI success. *Hum Reprod*; 11(9):1892-1896.
- TROUT S, KEMMANN E (1999). Fallopian sperm perfusion versus intrauterine insemination: a randomized controlled trial and metaanalysis of the literature. *Fertil Steril*; 71(5):881-885.
- TUMMON I, ASHER L, MARTIN J, TULANDI T (1997). Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil Steril*; 68(1):8-12.
- ZBELLA E, TARANTINO S, WADE R (1992). Intrafollicular insemination for male factor infertility. *Fertil Steril*; 58(2):442-443.
- ZHU W, LI X, CHEN X (2003). Effects of catheter depth and infused semen volume on the pregnancy of intrauterine insemination. *Zhonghua Nan Ke Xue*; 9(8):572-574.



