

ARTÍCULO ORIGINAL ORIGINAL PAPER

1. Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur (CFGS), Cusco, Perú
 - a. Ginecólogo-Obstetra, Director Médico
 - b. Médico Ginecólogo-Obstetra
 - c. Magíster en Embriología Clínica y Técnicas de Reproducción Asistida
 - d. Microbióloga y Bioanalista
 - e. Enfermera

Financiamiento propio.

No existe conflicto de interés en ninguno de los autores.

Recibido: 20 mayo 2019

Aceptado: 7 junio 2019

Publicación online: 14 noviembre 2019

Este material ha sido presentado en el XIV Taller General de la Red Latinoamericana de Reproducción (REDLARA) en Mérida, México, el 8 de marzo de 2019 (JBRA Assist. Reprod. 2019;23(2):179-81. Abstract O-02. doi: 10.5935/1518-0557.20190025.

Correspondencia:

Luis Vargas Tominaga

📍 Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur, Urbanización Mariscal Gamarra B-11 Segunda Etapa, Cusco, Perú

✉ lvtominaga@gmail.com

Citar como: Vargas-Tominaga L, Alarcón F, Vargas A, Medina A, Vargas A, Gómez M, Escobedo D, Gallegos M. Factores asociados a embarazo clínico en inseminación intrauterina. Rev Peru Ginecol Obstet. 2019;65(4):437-442. DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2201>

Factores asociados a embarazo clínico en inseminación intrauterina Factors associated with higher pregnancy rates in intrauterine insemination

Luis Vargas-Tominaga^{1,a}, Fiorella Alarcón^{1,b}, Andrea Vargas^{1,c}, Andrea Medina^{1,d}, Alberto Vargas^{1,b}, Maritza Gómez^{1,e}, Deny Escobedo^{1,e}, María Gallegos^{1,e}

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v65i2201>

ABSTRACT

Introduction: Intrauterine insemination is part of the strategies for initial management in infertile couples. However, limited research has taken place in our country regarding its effectiveness in the pursuit of pregnancy, and it is therefore important to define patients, indications and conditions associated with higher rates of clinical pregnancy. **Objective:** To identify factors associated with clinical pregnancy in intrauterine insemination. **Methods:** Retrospective study in 633 infertile couples at the Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur, Cusco, Peru. 1 053 cycles of intrauterine insemination were performed in both spontaneous and stimulated ovulation, with double or single insemination performed before or after ovulation, using a semen sample from the spouse, processed either by swim-up or by density gradients. **Results:** Clinical pregnancy rate was 8.2% per insemination cycle and 13.6% per couple. Factors most closely associated with clinical pregnancy were having two or more follicles (OR: 2.873), procedure performed without difficulty (OR: 2.341), duration of infertility of 3 years or less (OR: 2.240), cervical factor infertility (OR: 2.194), use of gonadotropins (OR: 1.846), and woman's age 38 years or younger (OR 1.819). **Conclusions:** We obtained an acceptable clinical pregnancy rate with intrauterine insemination in this study. This process requires couples to be properly selected and prepared.

Key words: Infertility, Insemination, artificial, homologous.

RESUMEN

Introducción. La inseminación intrauterina es parte de las estrategias del manejo inicial en parejas con infertilidad. Su efectividad en la búsqueda de embarazo ha sido poco investigada y conocida en nuestro país, por lo que es importante definir los grupos de pacientes, indicaciones y condiciones asociadas a una mayor tasa de embarazo clínico. **Objetivo.** Definir los factores asociados a embarazo clínico en la inseminación intrauterina. **Métodos.** Estudio retrospectivo de 633 parejas con diagnóstico de infertilidad atendidas en el Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur, Cusco, Perú. Se realizaron 1 053 ciclos de inseminación intrauterina, en ciclos espontáneos o asociados a estimulación ovárica, con inseminación doble o simple, inseminación pre o post ovulatoria, con muestra de semen del cónyuge capacitada por *swim-up* o por gradientes de densidad. **Resultados.** La tasa de embarazo clínico fue 8,2% por ciclo de inseminación y 13,6% por pareja. Los factores con mayor asociación al embarazo clínico fueron: contar con 2 folículos o más (OR: 2,873), lograr la inseminación sin dificultad (OR: 2,341), tener 3 años o menos de infertilidad (OR: 2,240), el factor cervical como indicación (OR: 2,194), uso de gonadotropinas (OR: 1,846) y edad de la mujer menor a 38 años (OR: 1,819). **Conclusiones.** La inseminación intrauterina logró una tasa de embarazo clínico aceptable en nuestro estudio, requiriendo ser acompañada de una adecuada selección y preparación de las parejas.

Palabras clave. Infertilidad, Inseminación artificial homóloga.



INTRODUCCIÓN

La inseminación intrauterina (IIU) es parte de las técnicas de reproducción asistida (TRA) de baja complejidad. Requiere de insumos básicos y entrenamiento simple, constituyéndose como una técnica de bajo costo, accesible para la mayoría de las parejas⁽¹⁾. Tanto en los pacientes como en la población general, se tiene el concepto que la IIU es un procedimiento muy efectivo. De otro lado, para algunos investigadores, en determinados diagnósticos recomiendan pasar directamente a TRA de alta complejidad, considerando la IIU como un procedimiento intrascendente⁽²⁾ o no exento de complicaciones, específicamente asociado a embarazo múltiple⁽³⁾.

En el Centro de Fertilidad y Ginecología del Sur (CFGS), instalado en la ciudad de Cusco, en los andes del Perú, se realiza IIU desde el año 1999⁽⁴⁾. Es el objetivo del presente estudio determinar qué grupo de pacientes, indicaciones y condiciones son las que permiten una mayor probabilidad de embarazo con IIU, estudio que compila los resultados en más de mil casos de IIU en el CFGS.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, revisando las historias clínicas y los registros de procedimientos de pacientes en las que se practicó IIU entre enero 1999 y abril 2018. Se incluyó pacientes con evidencia de por lo menos una trompa permeable, documentado a través de histerosalpingografía o laparoscopia.

Se asoció la IIU a ciclos espontáneos o estimulados, utilizando citrato de clomifeno, letrozol, tamoxifeno o gonadotropinas (hMG o FSH recombinante). Se realizó la IIU alrededor de 36 horas de la aplicación de la hCG, pudiendo ser previo o posterior a la ovulación, documentando la ovulación por medio de ultrasonido vaginal, y en algunos casos se realizó el procedimiento en ambos momentos, es decir, tanto antes como posterior a la ovulación.

Las muestras de semen fueron procesadas a través de *swim-up* o por gradientes de densidad. Se utilizaron cánulas diversas, de diferentes casas comerciales, blandas o semirrígidas, con o sin memoria. Se requirió del consentimiento informado de los pacientes, previo a la realización del procedimiento.

La tasa de embarazo clínico (TEC) se define como el número de pacientes con gestación intrauterina activa en relación al número de pacientes en las que se realizó IIU. La significancia estadística de las diferencias encontradas se analizó a través de la prueba chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, y para el análisis multivariante se utilizó el paquete estadístico SPSS.

RESULTADOS

Se realizaron 1 053 ciclos de IIU en 633 pacientes, logrando resultado positivo de la prueba de embarazo en 11% de los ciclos: 57 ciclos con nacido vivo, 19 con embarazo en curso al momento de la última evaluación, 22 evolucionaron hacia aborto, 5 presentaron embarazo ectópico (uno de los casos fue embarazo heterotópico), 10 tuvieron embarazo bioquímico y en 3 se perdió contacto con la paciente luego del resultado de la prueba de embarazo. La TEC fue 8,2% por ciclo de IIU y 13,6% por pareja tratada.

La indicación de IIU fue en 33,5% por infertilidad inexplicada, en 24,5% por factor cervical, en 31,7% por factor masculino y en 10,3% por endometriosis (tabla 1).

Un 49% fue mujer ≤ 34 años, 35,5% entre 35 y 39 años y 15,5% tenía ≥ 40 años (tabla 2). Los ciclos de IIU en mujeres < 38 años lograron una TEC de 9,4%, significativamente mayor al 5,4% de las mujeres ≥ 38 años (tabla 3).

TABLA 1. INDICACIÓN DE INSEMINACIÓN INTRAUTERINA Y TASA DE EMBARAZO CLÍNICO.

Indicación	Frecuencia	TEC/ciclo	TEC/paciente
Infertilidad inexplicada	33,5%	4,5%*	7,6%*
Factor cervical	24,5%	13,5%*	20,7%*
Factor masculino	31,7%	8,4%	15,4%
Endometriosis	10,3%	7,9%	14,0%

* $p < 0,05$, TEC = tasa de embarazo clínico

TABLA 2. EDAD Y TASA DE EMBARAZO CLÍNICO.

Edad (años)	Frecuencia	TEC/ciclo	TEC/paciente
≤ 34	49,0%	9,7%	15,5%
35 a 39	35,5%	8,9%	15,1%
≥ 40	15,5%	2,3%*	4,1%*

* $p < 0,05$, TEC = tasa de embarazo clínico



TABLA 3. FACTORES ASOCIADOS Y TASA DE EMBARAZO CLÍNICO.

Factor	TEC/ciclo	p	OR	IC
Edad (años)				
< 38	9,4%	0,030	1,819	1,052 a 3,147
≥ 38	5,4%			
Indicación de IIU				
Factor cervical	13,5%	0,001	2,194	1,380 a 3,488
Otros	6,6%			
Años de infertilidad				
≤ 3	10,2%	0,003	2,240	1,295 a 3,875
> 3	4,8%			
Tipo de infertilidad				
Primaria	6,8%	0,175		
Secundaria	9,2%			
Número de ciclos de IIU				
≤ 2	8,5%	0,264		
> 2	5,8%			
Uso de gonadotropinas				
Sí	9,7%	0,019	1,846	1,100 a 3,097
No	5,5%			
Número de folículos				
< 2	4,4%	< 0,00	2,873	1,697 a 4,864
≥ 2	11,6%			
Grosor endometrial (mm)				
< 9	6,5%	0,058		
≥ 9	9,8%			
EMR precapitación (mill/mL)				
< 5	3,3%	0,134		
> 5	8,8%			
EMR poscapitación (mill/mL)				
< 5	5,2%	0,134		
> 5	8,6%			
EMR poscapitación (mill/mL)				
< 30	7,4%	0,194		
> 30	9,7%			
EMR poscapitación (mill/mL)				
< 50	7,8%	0,222		
> 50	10,4%			
Métodos de capacitación				
Swim-up	9,4%	0,582		
Gradientes de densidad	8,2%			
IIU en un ciclo				
Doble	16,7%	0,088		
Simple	7,9%			
Momento de IIU				
Antes de ovulación	8,2%	0,146		
Después de ovulación	5,4%			
Dificultad en la IIU				
Fácil	9,7%	0,014	2,341	1,168 a 4,693
Difícil	4,4%			

TEC = tasa de embarazo clínico, OR = odds ratio, IC = intervalo de confianza
EMR = espermatozoides con movimiento rápido, IIU = inseminación intrauterina

Se evalúan varios factores relacionados al diagnóstico de infertilidad y al procedimiento de IIU y su posible asociación al embarazo, los cuales son mostrados en la tabla 3, con las respectivas TEC, odds ratio (OR) e intervalos de confianza

TABLA 4. NÚMERO DE CICLOS DE INSEMINACIÓN INTRAUTERINA Y TASA DE EMBARAZO CLÍNICO.

Número de ciclos de IIU	Tasa de embarazo clínico
1	8,5%
2	8,6%
3	6,0%
≥ 4	5,1%

IIU = inseminación intrauterina

para aquellos factores con significancia estadística (valor $p < 0,05$).

En aquellas pacientes con historia de infertilidad ≤ 3 años se observó una mejor TEC en comparación a aquellas con una historia más prolongada (10,2% versus 4,8%, $p = 0,003$, OR 2,240). El antecedente de infertilidad primaria se asoció a una TEC de 6,8%, mientras el de infertilidad secundaria a una TEC de 9,2%, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa.

Se logró gestación en 8,5% en un primer o segundo intento de IIU, mientras 5,8% en el tercero o más, sin diferencia estadísticamente significativa (tablas 3 y 4).

La IIU en asociación al uso de gonadotropinas (hMG o FSHr) logró una TEC significativamente mayor en comparación a la IIU asociada a citrato de clomifeno, letrozol, tamoxifeno o a ciclo natural (9,7% versus 5,5%, $p = 0,019$, OR 1,846), y el contar ≥ 2 folículos permitió una TEC de 11,6%, significativamente mayor al 4,4% en caso de contar solo con 1 folículo ($p < 0,000$, OR 2,873).

El grosor endometrial ≥ 9 mm se asoció a TEC de 9,8%, mayor al 6,5% en caso de endometrio más delgado, sin llegar a ser estadísticamente significativo ($p = 0,058$).

La concentración de espermatozoides con movimiento rápido (EMR), tanto previo como luego de la capacitación, no mostraron influencias significativas en la TEC de IIU. En la muestra previa a capacitación, la TEC fue 3,3% con concentración < 5 millones de EMR/mL, mientras esta fue 8,8% cuando la concentración fue mayor. En la muestra posterior a capacitación, la TEC fue 5,2% versus 8,6% con concentración menor o mayor a 5 millones de EMR/mL, 7,4% versus 9,7% con concentración menor o mayor a 30 millones de EMR/mL, y 7,8% versus 10,4% con concentración menor o mayor a 50 millones de EMR/mL, respectivamente.



Del total de nuestros procedimientos de IIU, la muestra seminal fue capacitada a través de *swim-up* en 10,3% de casos, y en 89,7% a través de gradientes de densidad, observando que las TEC fueron similares para ambos métodos (9,4% y 8,2%, respectivamente).

El realizar dos inseminaciones en un ciclo, logró una TEC de 16,7%, en comparación al 7,9% de la inseminación simple; sin embargo, las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas ($p = 0,088$). Tampoco fueron significativas las diferencias en TEC lograda por la IIU realizada antes o después de la ovulación (8,2% versus 5,4%, $p = 0,146$).

La TEC disminuyó ante un procedimiento de IIU realizado con dificultad, siendo 4,4% en comparación al 9,7% cuando el procedimiento fue fácil ($p = 0,014$, OR 2,341).

DISCUSIÓN

La IIU forma parte de las estrategias de manejo inicial en parejas con infertilidad, y diversos investigadores demuestran tasas aceptables de embarazo para este procedimiento. Farquhar y col. observaron una TEC de 31% con IIU, en comparación al 9% de una evolución espontánea, sin tratamiento⁽⁵⁾, y Bendsorp y col. encontraron que la IIU asociada a estimulación ovárica, la FIV asociada a transferencia de embrión único y la FIV en ciclo natural modificado tuvieron éxito similar (tasas de nacido vivo de 47%, 52% y 43%, respectivamente)⁽⁶⁾.

Sin embargo, independientemente de las excelentes TEC reportadas por estos estudios, las estadísticas que agrupan reportes internacionales, como la de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida (REDLARA), encuentra una TEC de 14,9% para el año 2013⁽⁷⁾, y el reporte mundial del *International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies* (ICMART), para el año 2010 halló una TEC de 12,1%⁽⁸⁾. Nuestro estudio tuvo una TEC de 8,2% por ciclo.

En relación a la edad de las pacientes, observamos los 38 años como determinante, con una TEC de 9,4% en mujeres < 38 años, en comparación al 5,6% logrado en mujeres \geq 38 años. Algunos estudios consideran los 40 años como la edad decisiva para la TEC de IIU^(9,10), y otros, los 35 años, como Sicchieri y col., que encuen-

tran una TEC de 12,7% en mujeres < 35 años y de 7,6% en el grupo total⁽¹¹⁾. La REDLARA observa una TEC de 18,4% en < 35 años, 13,4% entre los 35 y 39 años, 7,1% entre 40 a 42 años, y 3,5% en > 42 años⁽⁷⁾.

Al evaluar la concentración de EMR, no hemos encontrado diferencias significativas en la TEC, tanto al considerar la muestra previa como posterior a la capacitación. Irani y col. consideran trascendente el número total de EMR previo a la capacitación de la muestra, y observan que aquellos pacientes con un número de EMR >20 millones tienen una TEC de 17,8%, en comparación a 4,6% cuando el número es menor⁽¹²⁾. Kuriya y col. opinan el número total de EMR previo a la capacitación de la muestra como el único parámetro seminal importante, teniendo una TEC mayor cuando este número es >39 millones⁽¹³⁾. Punjabi y col. hallan que el número de EMR inseminados es el factor determinante, observando que por encima de 2 millones la TEC es 13,8% versus 4,4% cuando el número es menor⁽¹⁴⁾.

El método de capacitación de la muestra no influye en la TEC de IIU en nuestro estudio. Un metaanálisis de Boomsma y col. tampoco encuentra diferencias en este aspecto⁽¹⁵⁾.

El realizar dos inseminaciones en un solo ciclo logró una mejor TEC; sin embargo, las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas. Investigadores como Cantineau y col.⁽¹⁶⁾ y Ragni y col.⁽¹⁷⁾ observan una mejor TEC con la IIU doble. Otros, como Zahiri Sorouri y col.⁽¹⁸⁾, Tonguc y col.⁽¹⁹⁾ y Alborzi y col.⁽²⁰⁾, no encuentran diferencias entre la IIU simple y la doble.

El uso de gonadotropinas en asociación a la IIU permite una mejor TEC, hallazgo que está en concordancia con lo observado por otras investigaciones como la de Banker y col., que observan una TEC de 14,6% al asociar a gonadotropinas (con o sin citrato de clomifeno), mientras la TEC es 7,8% cuando está asociada solo a citrato de clomifeno⁽²¹⁾, y la de Cabry-Goubet y col., que reportan una TEC entre 12,7% y 14,2% al asociar la IIU a gonadotropinas⁽²²⁾.

En nuestro estudio, el contar con 2 folículos o más fue el factor con mayor influencia en la TEC (11,6% con \geq 2 folículos y 4,4% con < 2 folículos, OR 2,283), hallazgo también observado en otros estudios. Irani y col. consideran los 20 millones



de EMR previo a la capacitación espermática como determinante en la TEC; sin embargo, si la respuesta al citrato de clomifeno es con ≥ 2 folículos y con grosor endometrial > 7 mm, el número necesario de EMR para una TEC satisfactoria se reduce a 10 millones⁽¹²⁾. van Rumste y col. realizan un metaanálisis relacionado a IIU asociado a ciclos monofoliculares y multifoliculares, encontrando que los primeros logran una TEC de 8,4%, mientras el contar con 2, 3 o 4 folículos eleva la TEC en 5, 8 y 8%, respectivamente⁽²³⁾.

El presente estudio no encuentra diferencias significativas en la TEC al realizar la IIU antes o después de ovulación. Wang y col. no hallaron diferencias al realizar IIU 24 o 36 horas de la aplicación del hCG⁽²⁴⁾. Huang y col. tampoco encuentran diferencias entre realizar IIU en 26 a 28 horas o 36 a 38 horas de la inyección de hCG⁽²⁵⁾; y un metaanálisis de Cantineau y col. coincide con la misma apreciación⁽²⁶⁾. Lee y col. hallan menor TEC realizando IIU antes de las 36 horas de ovulación (5%), en comparación con 36 a 37 horas, 37 a 38 horas y más de 38 horas (21,8% vs 24,8% vs 20,0%); sin embargo, destaca que el primer grupo tuvo menor porcentaje de morfología espermática normal⁽²⁷⁾. Rahman y col. hallan menor TEC realizando IIU 24 horas luego de la administración del hCG en comparación a un procedimiento 36 horas después de la administración⁽²⁸⁾.

En nuestro estudio, la dificultad en el procedimiento de IIU disminuyó la TEC. Sin embargo, estudios como el de Khan y col. no evidencian diferencias en la TEC ante una IIU fácil o difícil⁽²⁹⁾.

En conclusión, la IIU debe ser considerada como parte del manejo inicial de las parejas con infertilidad, con una TEC aceptable si es acompañada de una adecuada selección y preparación de las parejas. El presente estudio muestra los siguientes factores asociados a una mayor probabilidad de embarazo clínico con IIU: contar con ≥ 2 folículos (OR 2,873), lograr una IIU sin dificultad (2,341), ≤ 3 años de infertilidad (OR 2,240), factor cervical como indicación de IIU (OR 2,194), uso de gonadotropinas (OR 1,846) y edad < 38 años (OR 1,819).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Izzo C, Araujo P, Serafini P. Human reproduction: current status. *Rev Assoc Med Bras.* 2015;61(6):557-559. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/1806-9282.61.06.557>.
- NICE. Fertility problems: assessment and treatment. London, 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg156?unlid=86583397720167208641>.
- ESHRE Capri Workshop Group. Intrauterine insemination. *Hum Reprod Update.* 2009;15:265-77. doi: 10.1093/humupd/dmp003.
- Vargas L, Pella R, Bartolo L, Alarcón F, Vargas A, Vargas A, Bernal G, Gallegos M, Escobedo D, Gómez M, Huaynapata H. Diez años de reproducción asistida de alta complejidad en los andes del Perú. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2016;62(4):355-61.
- Farquhar CM, Liu E, Armstrong S, et al. A randomized controlled trial of intrauterine insemination with clomiphene citrate stimulation compared with expectant management for women with unexplained infertility (The TUI study). *Hum Reprod.* 2017a;32:Supplement 1 (i5-). https://doi.org/10.1093/humrep/32.Supplement_1.1.
- Bensdorp AJ, Tjon-Kon-Fat RI, Bossuyt PM, Koks CA, Oosterhuis GJ, Hoek A, Hompes PG, Broekmans FJ, Verhoeve HR, de Bruin JP, van Golde R, Repping S, Cohlen BJ, Lambers MD, van Bommel PF, Slappendel E, Perquin D, Smeenk JM, Pelinck MJ, Gianotten J, Hoozemans DA, Maas JW, Eijkemans MJ, van der Veen F, Mol BW, van Wely M. Prevention of multiple pregnancies in couples with unexplained or mild male subfertility: randomised controlled trial of in vitro fertilisation with single embryo transfer or in vitro fertilisation in modified natural cycle compared with intrauterine insemination with controlled ovarian hyperstimulation. *BMJ.* 2015 Jan 9;350:g7771. doi: 10.1136/bmj.g7771.
- Zegers-Hochschild F, Schwarze JE, Crosby JA, Musri C, Urbina MT; on behalf of the Latin America Network of Assisted Reproduction (REDLARA). Assisted reproductive techniques in Latin America: the Latin American Registry, 2013. *JBRA Assisted Reproduction.* 2016;20(2):49-58. doi: 10.5935/1518-0557.20160013.
- Dyer S, Chambers GM, de Mouzon J, Nygren KG, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Banker M, Adamson GD. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies world report: Assisted Reproductive Technology 2008, 2009 and 2010. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1588-1609. doi: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew082>.
- Ashrafi M, Rashidi M, Ghasemi A, Arabipour A, Daghighi S, Pourasghari P, Zolfaghari Z. The role of infertility etiology in success rate of intrauterine insemination cycles: An evaluation of predictive factors for pregnancy rate *Int J Fertil Steril.* 2013;7(2):100-7.
- 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(3):698-703. <https://doi.org/10.1093/humrep/14.3.698>.
- Sicchieri F, Silva AB, Silva ACSRE, Navarro PAAS, Ferriani RA, Reis RMD. Prognostic factors in intrauterine insemination cycles. *JBRA Assist Reprod.* 2018;22(1):2-7. doi: 10.5935/1518-0557.20180002.
- Irani M, Chow S, Keating D, Elder S, Rosenwaks Z, Palermo G. Optimizing the first-line fertility treatment. *Gynecol Endocrinol.* 2018 Feb 20:1-5. doi: 10.1080/09513590.2018.1441825.
- Kuriya A, Agbo C, Dahan MH. Do pregnancy rates differ with intra-uterine insemination when different combinations of



- semen analysis parameters are abnormal? *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2018 Mar 19. doi: 10.4274/jtgga.2017.0082.
14. Punjabi U, De Neubourg D, Van Mulders H, Cassauwers W, Peeters K. Validating semen processing for an intrauterine program should take into consideration the inputs, actions and the outputs of the process. *Andrologia.* 2018 Feb 2. doi: 10.1111/and.12977.
 15. Boomsma CM, Heineman MJ, Cohlen BJ, Farquhar C. Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD004507. DOI: 10.1002/14651858.CD004507.pub3.
 16. Cantineau AEP, Heineman MJ, Cohlen BJ. Single versus double intrauterine insemination (IUI) in stimulated cycles for subfertile couples. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD003854. DOI: 10.1002/14651858.CD003854.
 17. 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(4):619-22. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(99\)00326-X](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(99)00326-X).
 18. Zahiri Sorouri Z, Rashid Shomali R, Pourmarzi D. Single versus double intrauterine insemination in controlled ovarian hyperstimulation cycles: A randomized trial. *Arch Iran Med.* 2016;19(7):465-9.
 19. Tonguc E, Var T, Onal G, Altinbas S, Tokmak A, Karakas N, Gulerman C. Comparison of the effectiveness of single versus double intrauterine insemination with three different timing regimens. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1267-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.08.030>.
 20. Alborzi S, Motazedian S, Parsanezhad ME, Jannati S. Comparison of the effectiveness of single intrauterine insemination (IUI) versus double IUI per cycle in infertile patients. *Fertil Steril.* 2003;80(3):595-9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00980-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00980-4).
 21. Banker M, Patel A, Deshmukh A, Shah S. Comparison of effectiveness of different protocols used for controlled ovarian hyperstimulation in intrauterine insemination cycle. *J Obstet Gynaecol India.* 2018 Feb;68(1):65-9. doi: 10.1007/s13224-017-1054-8.
 22. Cabry-Goubet R, Scheffler F, Belhadri-Mansouri N, Belloc S, Lourdel E, Devaux A, Chahine H, De Mouzon J, Copin H, Benkhalifa M. Effect of gonadotropin types and indications on homologous intrauterine insemination success: A study from 1251 cycles and a review of the literature. *Biomed Res Int.* 2017;2017:3512784. doi: 10.1155/2017/3512784.
 23. van Rumste MME, Custers IM, van der Veen F, van Wely M, Evers JLH, Mol BWJ. The influence of the number of follicles on pregnancy rates in intrauterine insemination with ovarian stimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2008;14(6):563-70. doi: 10.1093/humupd/dmn034.
 24. Wang YC, Chang YC, Chen IC, Cnien HH, Wu GJ. Comparison of timing of IUI in ovarian stimulated cycles. *Arch Androl.* 2006;52:371-4. doi: 10.1080/01485010600692751.
 25. Huang FJ, Chang SY, Lu YJ, Kung FT, Tsai MY, Wu JF. Two different timings of intrauterine insemination for non-male infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2000;17:213-7. doi: 10.1023/a:1009491817237.
 26. Cantineau AE, Janssen MJ, Cohlen BJ, Allersma T. Synchronised approach for intrauterine insemination in subfertile couples. *Cochrane Data Syst Rev.* 2014;12:CD006942. doi: 10.1002/14651858.CD006942.pub3.
 27. Lee J, Hwang S, Lee J, Yoo J, Jang D, Hwang K, Kim M. Effect of insemination timing on pregnancy outcome in association with female age, sperm motility, sperm morphology and sperm concentration in intrauterine insemination. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018 Apr 19. doi: 10.1111/jog.13625.
 28. Rahman SM, Karmakar D, Malhotra N, Kumar S. Timing of intrauterine insemination: an attempt to unravel the enigma. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284:1023-7. doi: 10.1007/s00404-011-1950-6.
 29. Khan SN, Storer BL, Peck JD, Goddard LD, Hansen KR, Craig LB. Does a difficult intrauterine insemination lower pregnancy rates and live birth rates? *Fertil Steril.* 2013;100(3):S378. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.739>.